

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-277397

(P2004-277397A)

(43) 公開日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/20	C O 7 D 231/20	Z 4 C O 5 6
A61K 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C O 6 3
A61K 31/4155	A 6 1 K 31/4155	4 C O 8 6
A61K 31/42	A 6 1 K 31/42	
A61K 31/422	A 6 1 K 31/422	

審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 307 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-144984 (P2003-144984)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成15年5月22日 (2003.5.22)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(31) 優先権主張番号	特願2002-151405 (P2002-151405)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(32) 優先日	平成14年5月24日 (2002.5.24)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	前川 毅志 奈良県生駒郡斑鳩町五百井1丁目2-21
(31) 優先権主張番号	特願2002-287161 (P2002-287161)	(72) 発明者	原 亮磨 大阪府吹田市津雲台5丁目18-D75-305
(32) 優先日	平成14年9月30日 (2002.9.30)	(72) 発明者	小高 裕之 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12-12
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	木村 宏之 大阪府堺市大浜中町1丁目2-20-808
(31) 優先権主張番号	特願2003-16748 (P2003-16748)		
(32) 優先日	平成15年1月24日 (2003.1.24)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

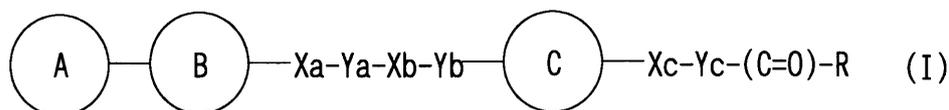
(54) 【発明の名称】 1, 2-アゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】糖尿病等の予防・治療薬として有用な1, 2-アゾール誘導体を提供する。

【解決手段】式

【化1】



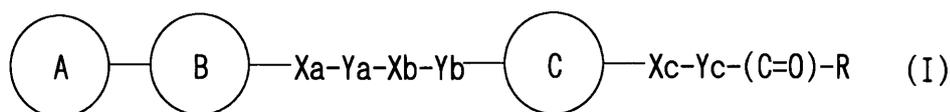
[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；
環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を；
X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、- O -、- S -などを；Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；
Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；
環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；
R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) などを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

10

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

20

R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または - N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す。

ただし、

1 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾールであるとき、環 C はチアジアゾールまたはオキサジアゾールでなく；

2 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環 C は置換されていてもよいピリドンでなく；

3 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾール、かつ X a および X b が結合手であるとき、環 C はベンゼン環でない] で表される化合物またはその塩。

30

【請求項 2】

環 A で示される環が芳香環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

芳香環がベンゼン環、ピリジン環またはピリダジン環である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

環 B がさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

環 B がさらに有していてもよい置換基がアルコキシ基である請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 7】

Y a が C₁ -₆ アルキレンまたは C₂ -₆ アルケニレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

X b が - O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

50

環 C で示される単環式芳香環がベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

環 C で示される単環式芳香環がピラゾールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

R が -OR⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

X a が結合手である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

X b が -O- である請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 14】

Y b が結合手である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

X c が結合手または -O- である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

Y c が C₁₋₆ アルキレンまたは C₂₋₆ アルケニレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

3 - [1 - フェニル - 3 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 ;

2 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 ;

20

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 ;

3 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 ;

[1 - フェニル - 3 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

30

[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

(2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 ;

[3 - エチル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

40

[3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 ;

(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1

50

H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 ; または
 [2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン -
 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸で
 ある請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

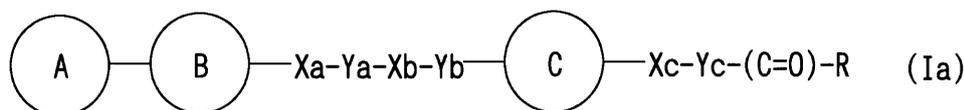
【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物
 。

【請求項 20】

式

【化 2】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を ;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1 , 2 - アゾール環を ;

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S
 O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - また
 は - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水
 素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基また
 はアミノ基の保護基を示す) を ;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を ;

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族
 炭化水素残基を ;

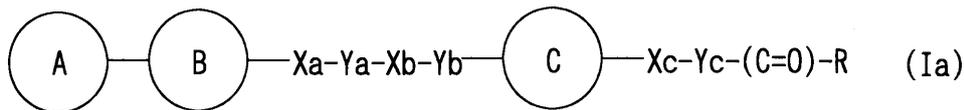
環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を ;

R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -
 N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい
 炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣
 接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化
 合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病の予防・治療剤。

【請求項 21】

式

【化 3】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を ;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1 , 2 - アゾール環を ;

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S
 O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - また
 は - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水
 素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基また
 はアミノ基の保護基を示す) を ;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を ;

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族

10

20

30

40

50

炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

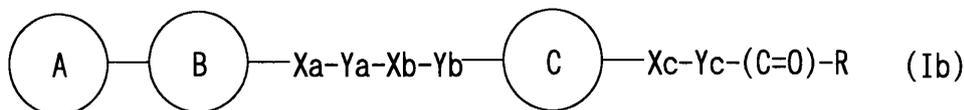
R は $-OR^4$ (R^4 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^5R^6$ (R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^5 および R^6 が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる高脂血症の予防・治療剤。

【請求項 2 2】

式

【化 4】

10



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^1(OR^2)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-CONR^3-$ または $-NR^3CO-$ (R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

20

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

R は $-OR^4$ (R^4 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^5R^6$ (R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R^5 および R^6 が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す。

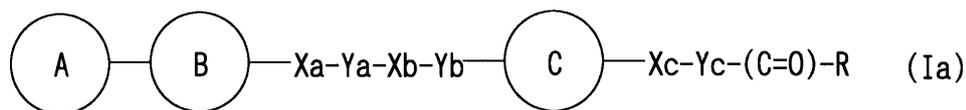
30

ただし、環 B で示される 1, 2 - アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環 C は置換されていてもよいピリドンでない] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる動脈硬化症の予防・治療剤。

【請求項 2 3】

式

【化 5】



40

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^1(OR^2)-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-CONR^3-$ または $-NR^3CO-$ (R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

50

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

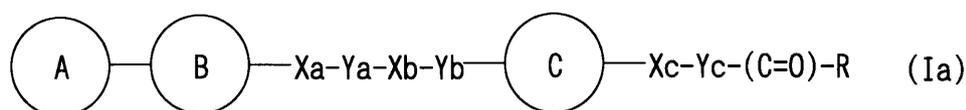
R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または - N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる耐糖能不全の予防・治療剤。

【請求項 2 4】

式

10

【化 6】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1 , 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、 - O -、 - S -、 - S O -、 - S O₂ -、 - C O -、 - C S -、 - C R¹ (O R²) -、 - N R³ -、 - C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

20

Y a は炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または - N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

30

【請求項 2 5】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである請求項 2 4 記載の剤。

【請求項 2 6】

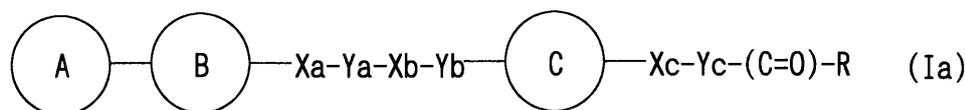
レチノイド X 受容体リガンドである請求項 2 4 記載の剤。

【請求項 2 7】

式

40

【化 7】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1 , 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、 - O -、 - S -、 - S O -、 - S

50

O₂ -、-CO-、-CS-、-CR¹(OR²)-、-NR³-、-CONR³- または -NR³CO- (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を;

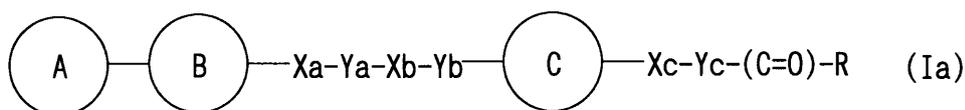
R は -OR⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -NR⁵R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤。

10

【請求項 28】

式

【化 8】



20

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を;

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CS-、-CR¹(OR²)-、-NR³-、-CONR³- または -NR³CO- (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

30

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を;

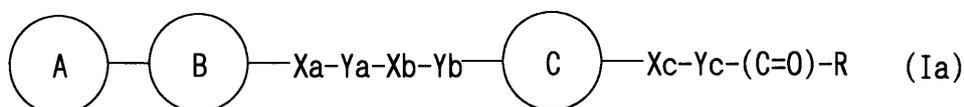
R は -OR⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -NR⁵R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項 29】

40

糖尿病の予防・治療剤を製造するための、式

【化 9】



[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を;

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、-O-、-S-、-SO-、-S

50

O_2 -、 -CO-、 -CS-、 -CR¹(OR²)-、 -NR³-、 -CONR³- または -NR³CO- (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を;

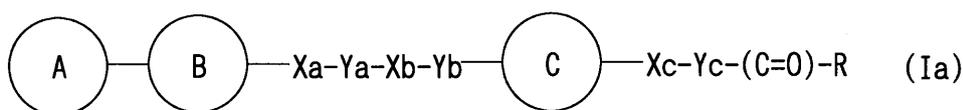
R は -OR⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -NR⁵R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

10

【請求項 30】

式

【化 10】



20

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を;

X a、X b および X c は同一または異なって、結合手、 -O-、 -S-、 -SO-、 -SO₂-、 -CO-、 -CS-、 -CR¹(OR²)-、 -NR³-、 -CONR³- または -NR³CO- (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を;

Y a は炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

Y b および Y c は同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を;

30

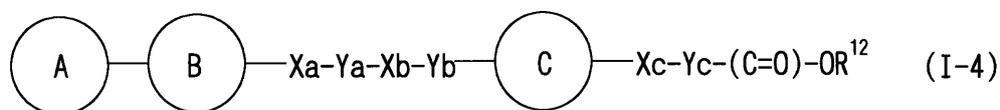
環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を;

R は -OR⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -NR⁵R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

【請求項 31】

式

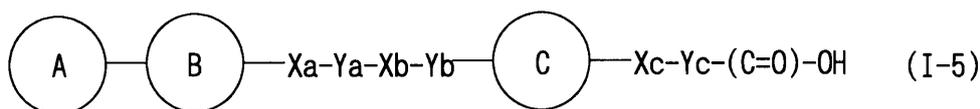
【化 11】



[式中、R^{1 2} は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする、式

40

【化 1 2】



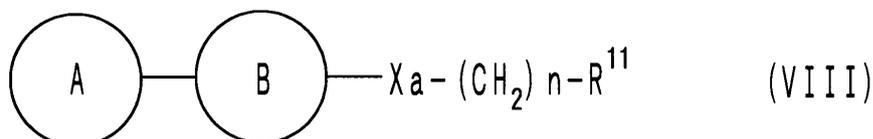
[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 3 2】

式

【化 1 3】

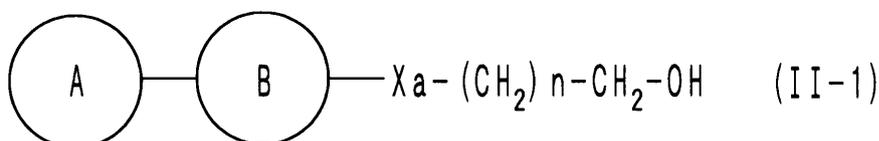
10



[式中、 n は 0 ないし 5 の整数を、 R^{11} は CHO または COOR^{13} (R^{13} は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す) を、その他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を還元反応に付すことを特徴とする、式

【化 1 4】

20



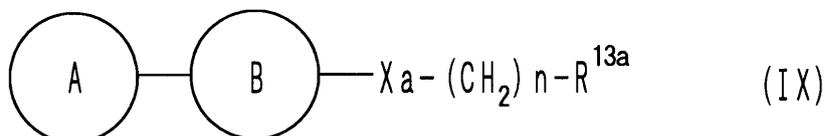
[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 3 3】

式

【化 1 5】

30



[式中、 n は 0 ないし 5 の整数を、 R^{13a} は CH_2OH 、 CHO または COOR^{14} (R^{14} は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す) を、その他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用な 1, 2 - アゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR γ) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ は、リガンドと結合することによりレ

50

チノイドX受容体(RXR)と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御(活性化)している。近年、プロスタグランジンD₂の代謝物である15-デオキシ-^{1,2,14}プロスタグランジンJ₂がPPARの内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬がPPARのリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した(例えば、非特許文献1~3参照)。さらに、最近、1)ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞にPPARが発現し、PPARリガンドの添加によってその増殖が停止すること(例えば、非特許文献4参照)、2)インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPARリガンド活性を持つこと(例えば、非特許文献5参照)、3)活性化されたマクロファージでPPARが高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関する遺伝子の転写が阻害されること(例えば、非特許文献6参照)、4)PPARリガンドが、単球による炎症性サイトカイン(TNF、IL-1、IL-6)の産生を抑制すること(例えば、非特許文献7参照)、5)PPARヘテロ欠損マウスでは脂肪細胞の肥大化や脂肪の蓄積、インスリン抵抗性の発現が抑制されること(例えば、非特許文献8参照)、6)PPARリガンドが、PPARアゴニストによる10T1/2細胞の脂肪細胞への分化を阻害すること(例えば、非特許文献9参照)、7)PPARリガンドが、PPARアゴニストによる3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化を抑制すること(例えば、非特許文献10参照)などが判明している。

10

20

30

40

50

【0003】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体デルタ(PPAR δ)は、核内受容体PPARファミリーの一員で、他のPPARファミリーと同様にリガンド結合することによりレチノイドX受容体(RXR)と二量体を形成し、核内で標的遺伝子のの上流にある応答性部位に結合して転写効率を直接制御している。PPARのリガンドとしては長鎖脂肪酸やカルバプロスタサイクリンが挙げられるが、PPARに特異的な標的遺伝子は同定されていない。PPARは普遍的に発現しているが、特に発現が強いのは腸、腎臓、心臓である。また、PPARについては、マウス前駆脂肪細胞の分化促進作用を示すこと(例えば、非特許文献11~13参照);ラットおよびヒト骨格筋細胞のUCP-2およびUCP-3発現促進作用を示すこと(例えば、非特許文献14、15参照);乏突起神経膠細胞の分化促進作用を示すこと(例えば、非特許文献16、17参照);db/dbマウスにおいてHDL-C増加作用を示すこと(例えば、非特許文献18参照);肥満アカゲザルにおいてHDL-C増加、LDL-C、VLDLおよびTG低下作用を示すこと;ヒト単球THP-1細胞のApOA1を介したコレステロール搬出促進作用を示すこと(例えば、非特許文献19参照)が報告されている。さらに、PPARが、大腸癌(例えば、非特許文献20、21参照)、妊娠時の着床(例えば、非特許文献22参照)、破骨細胞における骨吸収作用(例えば、非特許文献23参照)、炎症におけるapoptosis(例えば、非特許文献24参照)、脳における2型acyl-CoA合成酵素の制御(例えば、非特許文献25参照)と関連することが報告されている。

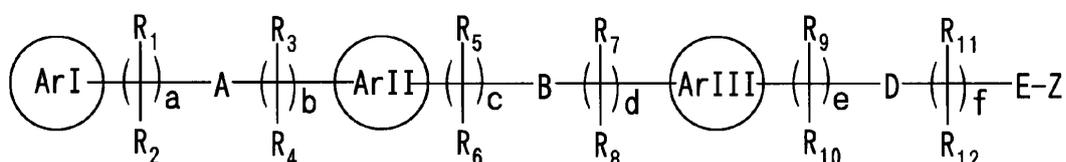
【0004】

PPARリガンドとしては、下記の化合物が知られている。

(1)PPAR受容体リガンドとして、式

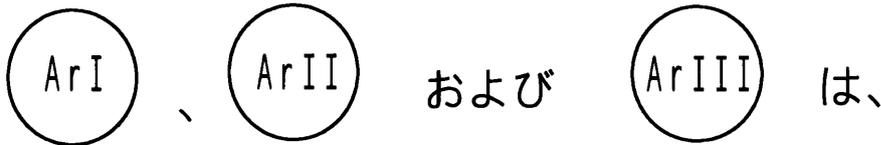
【0005】

【化16】



【0006】

[式中、
【 0 0 0 7 】
【 化 1 7 】



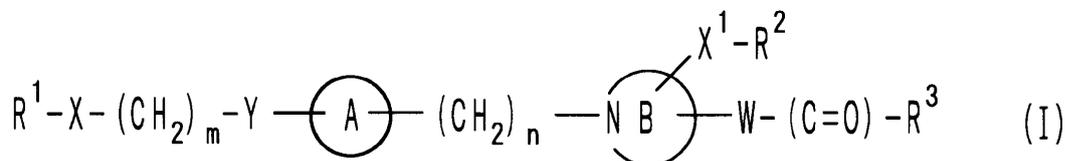
10

【 0 0 0 8 】
独立して、アリアルなどを； A は - O - などを； B は - O - などを； D は - O - などを； E は結合手またはエチレン基を； a , b , c および e は 0 - 4 を； d は 0 - 5 を； f は 0 - 6 を； R₁ , R₃ , R₅ , R₇ , R₉ および R₁₁ は独立して水素などを； R₂ , R₄ , R₆ , R₈ , R₁₀ および R₁₂ は独立して - (CH)_q - X を； q は 0 - 3 を； X は水素などを； Z は R₂₁ O₂ C - などを； R₂₁ は水素などを示す] で表される化合物が報告されている (特許文献 1 参照) 。

(2) レチノイド関連受容体機能調節剤として、式

【 0 0 0 9 】
【 化 1 8 】

20



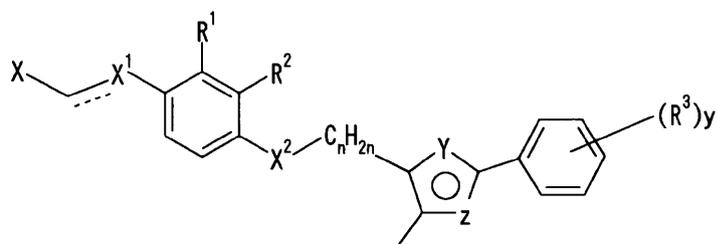
【 0 0 1 0 】
[式中、 R¹ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を； X は結合手、O、S、-CO-、-CS-、-CR⁴(OR⁵)-または-NR⁶-(R⁴ および R⁶ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵ は水素原子または水酸基の保護基を示す) を； m は 0 - 3 を； Y は O、S、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-CONR⁷-または-NR⁷CO-(R⁷ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；環 A は 1 ~ 3 の置換基をさらに有していてもよい芳香環を； n は 1 - 8 を；環 B はアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素 5 員複素環を； X¹ は結合手、O、S、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-または-NR¹⁶-(R¹⁶ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を； R² は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を； W は結合手または C 1 - 2 0 の 2 価炭化水素残基を； R³ は -OR⁸(R⁸ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または -NR⁹R¹⁰(R⁹ および R¹⁰ は、同一又は異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、R⁹ および R¹⁰ が互いに結合して環を形成する) を示す] で表される化合物が報告されている (特許文献 2 参照) 。

30

40

(3) ヒト P P A R の選択的なアクチベーターとして、式

【 0 0 1 1 】
【 化 1 9 】



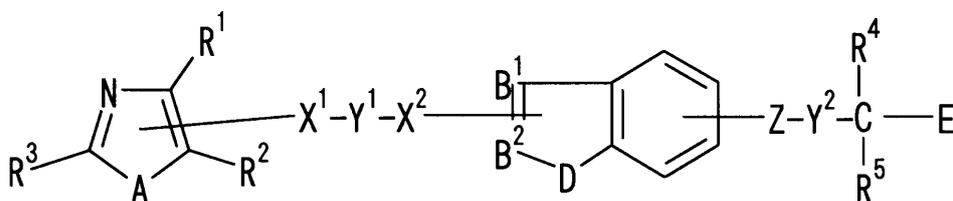
【0012】

[式中、XはCOOHまたはテトラゾリル基を；X¹はNH，NCH₃，O，S，結合手等を；X²はOまたはSを；R¹およびR²は独立してH，CH₃，OCH₃またはハロゲンを；nは1または2を；YおよびZの一方はNを他方はSまたはOを；yは0，1，2，3，4または5を；R³はCF₃またはハロゲンを示す]で表される化合物が報告されている（特許文献3参照）。

(4) PPAR の活性化剤として、式

【0013】

【化20】



20

【0014】

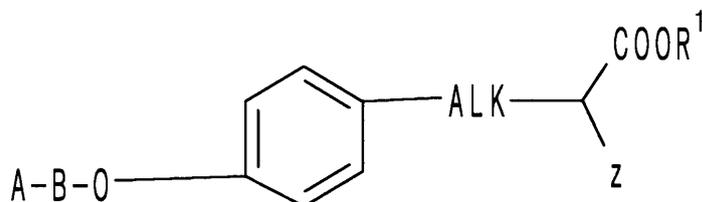
[式中、AはO，S等を；R¹、R²およびR³は水素原子、C1-8アルキル，置換基を有していてもよいC6-10アリール基等を；X¹およびX²はO，S等を；Y¹は置換基を有していてもよいC1-8アルキレン鎖を；B¹はCW¹（W¹は水素原子等を示す）またはNを；B²はCW²（W²は水素原子等を示す）またはNを；DはO，S等を；ZはOまたはSを；Y²はC1-4アルキレン鎖または結合手を；R⁴およびR⁵は水素原子等を；Eはカルボキシル基、C2-8アルコキシカルボニル基等を示す]で表される化合物が報告されている（特許文献4参照）。

30

(5) PPAR アゴニストとして、式

【0015】

【化21】



40

【0016】

[式中、Aはハロゲン原子、C1-6アルキル、C1-3アルコキシ、C1-3フルオロアルコキシ等から選ばれる置換基で置換されていてよいフェニル、O，NおよびSから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基等を；BはC1-6アルキレン、-MC1-6アルキレン（MはO，S等を示す）、少なくとも1個の窒素ヘテロ原子とO，NおよびSから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子とを含みC1-3アルキルで置換されていてよい5または6員複素環基、Het-C1-6アルキレン（Hetは複素環基を示す）等を；ALKはC1-3アルキレンを；R¹は水素原子またはC1-

50

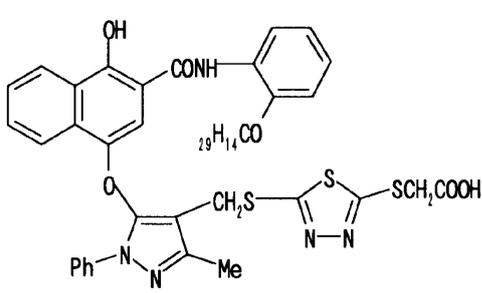
3アルキルを；Zはフェニルがハロゲン原子で置換されていてもよい - (C1 - 3アルキレン)フェニル等を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献5参照)。

一方、1,2-アゾール誘導体としては、下記の化合物が知られている。

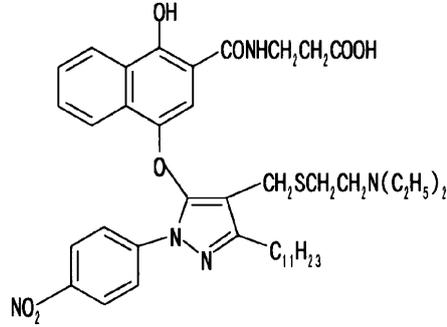
(6) カラー写真感光材料に用いられる漂白促進剤放出化合物(Bleach Accelerator Releasing化合物)として、以下の化合物が報告されている(特許文献6参照)。

【0017】

【化22】



(BAR-25)



(BAR-29)

10

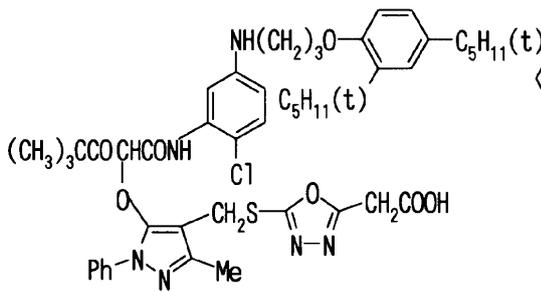
20

【0018】

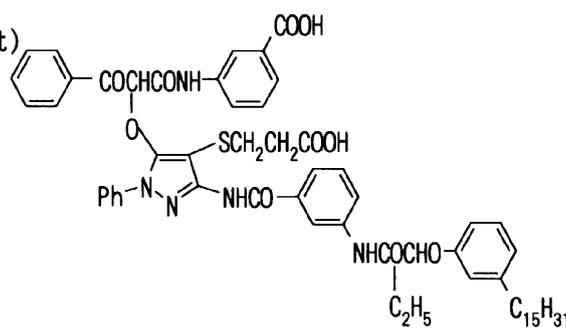
(7) カラー写真感光材料に用いられる漂白促進剤放出化合物(Bleach Accelerator Releasing化合物)として、以下の化合物が報告されている(特許文献7参照)。

【0019】

【化23】



C-(10)



C-(42)

30

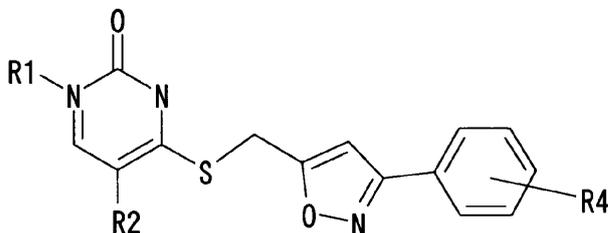
40

【0020】

(8) エンドセリン変換酵素阻害剤として、式

【0021】

【化24】



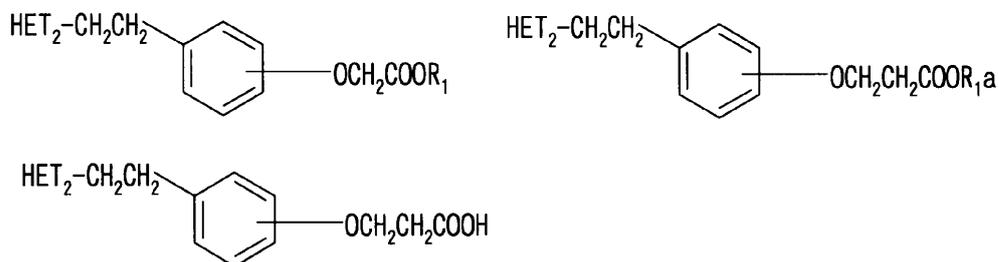
50

[式中、R₁はハロゲン、ニトロ、シアノ、-COOH、-COO-C₁-3アルキル等から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁-8アルキル等を；R₂はC₁-5アルキル等を；R₄はH等を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献8参照)。

(9) 血小板凝集阻害剤として、式

【0022】

【化25】



10

【0023】

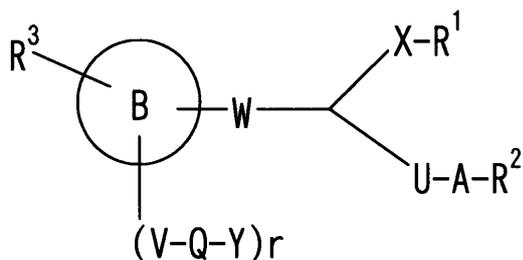
[式中、R₁は水素原子、低級アルキルまたはアルカリ金属イオンを；R_{1a}は低級アルキルを；HET₂は4,5-ジフェニル-2-チアゾリル、4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル、3,4-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル、4,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル、1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル等を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献9参照)。

20

(10) 心血管疾患治療剤として、式

【0024】

【化26】



30

【0025】

[式中、BはC₆-10アリールまたは1~9の炭素原子および3個までのヘテロ原子を含む複素環を；rは0または1を；Vは欠如しているかO等を；Qは欠如しているかO等を飽和または不飽和のアルキレン等を；Yは水素原子等を；R³は水素原子、ハロゲン等を；Wはアルキレン等を；Uはアルキレン等を；Aは欠如しているかC₆-10アリールまたは1~9の炭素原子および3個までのヘテロ原子を含む芳香族複素環を；R²はCN、テトラゾリル、COOR²⁶またはCONR²⁷R²⁸(R²⁶、R²⁷およびR²⁸は水素原子等を示す)を；Xはアルキレン等を；R¹はCN、テトラゾリル、COOR³⁵またはCONR³⁶R³⁷(R³⁵、R³⁶およびR³⁷は水素原子等を示す)を示す]で表される化合物が報告されている(特許文献10参照)。

40

【0026】

【非特許文献1】

セル(Cell)、(1995年)、第83巻、p.803

【非特許文献2】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、(1995年)、第270巻、p.12953

50

【非特許文献3】

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、(1996年)、第39巻、p. 655

【非特許文献4】

プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、(1997年)、第94巻、p. 237

【非特許文献5】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(1997年)、第272巻、p. 3406

10

【非特許文献6】

ネイチャー (Nature)、(1998年)、第391巻、p. 79

【非特許文献7】

ネイチャー (Nature)、(1998年)、第391巻、p. 82

【非特許文献8】

モレキュラー セル (Molecular Cell)、(1999年)、第4巻、p. 597

20

【非特許文献9】

プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、(1999年)、第96巻、p. 6102

【非特許文献10】

モレキュラー エンドクリノロジー (Molecular Endocrinology)、(2000年)、第14巻、p. 1425

【非特許文献11】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(1999年)、第274巻、p. 21920 - 21925

30

【非特許文献12】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(2000年)、第275巻、p. 38768 - 38773

【非特許文献13】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(2001年)、第276巻、p. 3175 - 3182

40

【非特許文献14】

ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、(2001年)、第276巻、p. 10853 - 10860

【非特許文献15】

エンドクリノロジー (Endocrinology)、(2001年)、第142巻、p. 4189 - 4194

【非特許文献16】

モレキュラー セル バイオロジー (Molecular Cell Biology)

50

- 、(2000年)、第20巻、p. 5119 - 5128
- 【非特許文献17】
- グリア(Glia)、(2001年)、第33巻、p. 191 - 204
- 【非特許文献18】
- フェブス レターズ(FEBS letters)、(2000年)、第473巻、p. 333 - 336
- 【非特許文献19】
- プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of The National Academy of Science of The United States of America)、(2001年)、第98巻、p. 5306 - 5311 10
- 【非特許文献20】
- セル(Cell)、(1999年)、第99巻、p. 335 - 345
- 【非特許文献21】
- プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of The National Academy of Science of The United States of America)、(2001年)、第98巻、p. 2598 - 2603 20
- 【非特許文献22】
- ジーンズ・アンド・ディベロップメント(Genes and Development)、(1999年)、第13巻、p. 1561 - 1574
- 【非特許文献23】
- ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、(2000年)、第275巻、p. 8126 - 8132
- 【非特許文献24】
- ジーンズ・アンド・ディベロップメント(Genes and Development)、(2001年)、第15巻、p. 3263 - 3277 30
- 【非特許文献25】
- ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、(1999年)、第274巻、p. 35881 - 35888
- 【特許文献1】
- 国際公開第WO00/64876号パンフレット
- 【特許文献2】
- 国際公開第WO01/38325号パンフレット
- 【特許文献3】
- 国際公開第WO01/00603号パンフレット 40
- 【特許文献4】
- 特開2001-354671号公報
- 【特許文献5】
- 国際公開第WO97/31907号パンフレット
- 【特許文献6】
- 特開平4-194845号公報
- 【特許文献7】
- 特開平4-184435号公報
- 【特許文献8】
- 国際公開第WO00/61579号パンフレット 50

【特許文献 9】

欧州特許出願公開第 4 4 2 4 4 8 号明細書

【特許文献 10】

国際公開第 W O 0 1 / 1 9 7 7 8 号パンフレット

【0027】

【発明が解決しようとする課題】

糖尿病、高脂血症、動脈硬化症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用であり、かつ副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する 1, 2 - アゾール誘導体の開発が望まれている。

【0028】

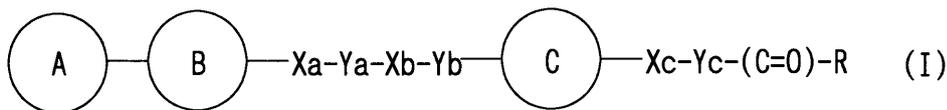
【課題を解決するための手段】

本発明は、

1) 式

【0029】

【化 27】



10

20

【0030】

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を；

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を；

X a、X b および X c は、同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

Y a は、炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

Y b および Y c は、同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を；

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または - N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す。

ただし、

1 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾールであるとき、環 C はチアジアゾールまたはオキサジアゾールでなく；

2 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環 C は置換されていてもよいピリドンでなく；

3 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾール、かつ X a および X b が結合手であるとき、環 C はベンゼン環でない] で表される化合物またはその塩；

2) 環 A で示される環が芳香環である前記 1) 記載の化合物；

3) 芳香環がベンゼン環、ピリジン環またはピリダジン環である前記 2) 記載の化合物；

4) 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾールである前記 1) 記載の化合物；

5) 環 B がさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である前記 1) 記載の化合物；

6) 環 B がさらに有していてもよい置換基がアルコキシ基である前記 1) 記載の化合物；

7) Y a が C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレンである前記 1) 記載の化合物

30

40

50

;

8) X b が - O -、 - S -、 - S O -、 - S O₂ -、 - C O -、 - C S -、 - C R¹ (O R²) -、 - N R³ -、 - C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R² は水素原子または水酸基の保護基を、 R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) である前記 1) 記載の化合物 ;

9) 環 C で示される単環式芳香環がベンゼン環である前記 1) 記載の化合物 ;

10) 環 C で示される単環式芳香環がピラゾールである前記 1) 記載の化合物 ;

11) R が - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) である前記 1) 記載の化合物 ;

10

12) X a が結合手である前記 1) 記載の化合物 ;

13) X b が - O - である前記 1) 記載の化合物 ;

14) Y b が結合手である前記 1) 記載の化合物 ;

15) X c が結合手または - O - である前記 1) 記載の化合物 ;

16) Y c が C₁₋₆ アルキレンまたは C₂₋₆ アルケニレンである前記 1) 記載の化合物 ;

17) 3 - [1 - フェニル - 3 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 ;

2 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 ;

20

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 ;

3 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 -

イル] プロピオン酸 ;

[1 - フェニル - 3 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

30

[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

;

(2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 ;

[3 - エチル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 ;

[3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -

40

イル] 酢酸 ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 -

イル] 酢酸 ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 -

イル] 酢酸 ;

(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 ; または

50

[2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸である前記 1) 記載の化合物 ;

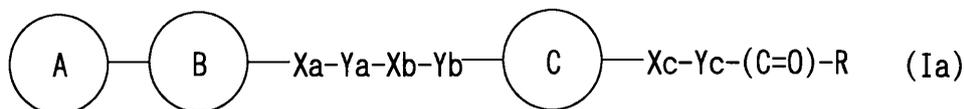
18) 前記 1) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ ;

19) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物 ;

20) 式

【 0031 】

【 化 28 】



10

【 0032 】

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を ;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を ;

X a、X b および X c は、同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を ;

20

Y a は、炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を ;

Y b および Y c は、同一または異なって、結合手または炭素数 1 ないし 20 の 2 価の脂肪族炭化水素残基を ;

環 C は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を ;

R は - O R⁴ (R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または - N R⁵ R⁶ (R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する) を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病の予防・治療剤 ;

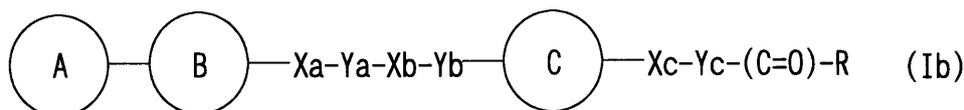
30

21) 式 (I a) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる高脂血症の予防・治療剤 ;

22) 式

【 0033 】

【 化 29 】



40

【 0034 】

[式中、環 A は 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい環を ;

環 B は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい 1, 2 - アゾール環を ;

X a、X b および X c は、同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- C O -、- C S -、- C R¹ (O R²) -、- N R³ -、- C O N R³ - または - N R³ C O - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基ま

50

たはアミノ基の保護基を示す)を;

Y aは、炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基を;

Y bおよびY cは、同一または異なって、結合手または炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基を;

環Cは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を;

Rは-OR⁴(R⁴は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または-NR⁵R⁶(R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいはR⁵およびR⁶が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する)を示す。

ただし、環Bで示される1,2-アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環Cは置換されていてもよいピリドンでない]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる動脈硬化症の予防・治療剤;

23)式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる耐糖能不全の予防・治療剤;

24)式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤;

25)ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである前記24)記載の剤;

26)レチノイドX受容体リガンドである前記24)記載の剤;

27)式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤;

28)式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法;

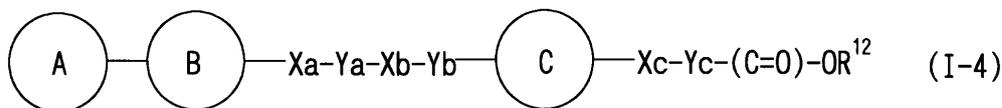
29)糖尿病の予防・治療剤を製造するための、式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用;

30)式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるGPR40受容体機能調節剤;

31)式

【0035】

【化30】

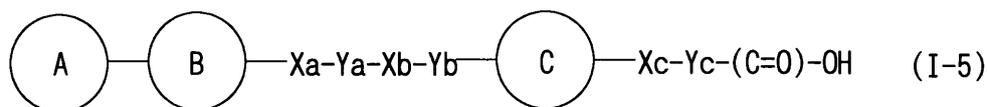


【0036】

[式中、R¹²は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする、式

【0037】

【化31】



【0038】

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法;

32)式

【0039】

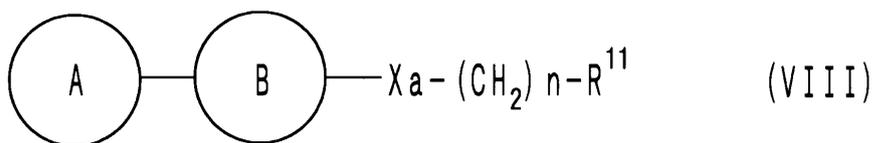
【化32】

10

20

30

40

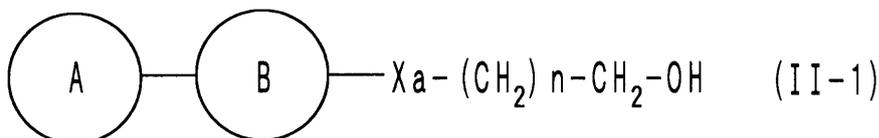


【0040】

[式中、nは0ないし5の整数を、 R^{11} は CHO または COOR^{13} (R^{13} は炭素数1~6のアルキル基を示す)を、その他の記号は前記1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を還元反応に付すことを特徴とする、式

【0041】

【化33】



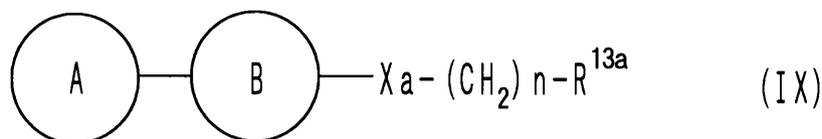
【0042】

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

33)式

【0043】

【化34】



【0044】

[式中、nは0ないし5の整数を、 R^{13a} は CH_2OH 、 CHO または COOR^{14} (R^{14} は炭素数1~6のアルキル基を示す)を、その他の記号は前記1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩；などに関する。

【0045】

以下に、式(I)、(Ia)および(Ib)中の各記号の定義について詳述する。

環Aで示される環としては、例えば芳香族炭化水素、芳香族複素環などの芳香環；脂環式炭化水素、非芳香族複素環などの非芳香環が挙げられる。

芳香族炭化水素としては、例えば炭素数6~14の芳香族炭化水素が挙げられる。該芳香族炭化水素の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレン、インデンなどが挙げられ、なかでもベンゼン、ナフタレンなどが好ましい。

芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の単環式芳香族複素環または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら5~7員の単環式芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン

10

20

30

40

50

、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられる。

芳香族複素環は、好ましくは5または6員芳香族複素環、さらに好ましくはフラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾールなどである。

【0046】

脂環式炭化水素としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えばシクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエンなどが挙げられる。

シクロアルカンの好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルカン、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、ビスクロ[4.2.1]ノナン、ビスクロ[4.3.1]デカンなどが挙げられる。

シクロアルケンの好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケン、例えばシクロペンテン、シクロヘキセンなどが挙げられる。

シクロアルカジエンの好適な例としては、炭素数4~10のシクロアルカジエン、例えば2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエンなどが挙げられる。

非芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の単環式非芳香族複素環または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該縮合非芳香族複素環としては、例えばこれら5~7員の単環式非芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した環等が挙げられる。

非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、アゼパン、テトラヒドロピリジンなどが挙げられる。

環Aで示される環は、好ましくは芳香族炭化水素、芳香族複素環などの芳香環であり、さらに好ましくは炭素数6~14の芳香族炭化水素および5または6員芳香族複素環である。なかでもベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾールなどが好ましく、とりわけベンゼン、ピリジン、ピリダジンなどが好ましい。環Aで示される環は、最も好ましくはピリジンまたはピリダジンである。

【0047】

環Aで示される環は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでもフッ素および塩素が好ましい。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペン

10

20

30

40

50

チル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、1-メチルブチルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オク

10

【0048】

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；スルホ基；シアノ基；アジド基；ニトロ基；ニトロソ基；炭素数3~10のシクロアルキル基；芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル)；非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル)；炭素数1~4のアルキル基および炭素数2~8のアシル基(例、アルカノイル基)から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；アミジノ基；炭素数2~8のアシル基(例、アルカノイル基)；炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；カルボキシ基；炭素数2~8のアルコキシカルボニル基；ヒドロキシ基；1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基；炭素数7~13のアラルキルオキシ基；炭素数6~14のアリアルオキシ基(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ)；チオール基；1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルチオ基；炭素数7~13のアラルキルチオ基；炭素数6~14のアリアルチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)などが挙げられる。置換基の数は、例えば

20

30

【0049】

「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」における脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の炭素数3~10の脂環式炭化水素基が好ましい。該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケニル基、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニルなどが挙げられる。

40

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数5~10のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロヘプタジエニルなどが挙げられる。

【0050】

「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基としては、炭素数6~14のアリアル基が好ましい。該アリアル基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

50

「置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基」における芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばアラルキル基、アリールアルケニル基などが挙げられる。

アラルキル基の好適な例としては、炭素数7～13のアラルキル基、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基の好適な例としては、炭素数8～13のアリールアルケニル基、例えばスチリルなどが挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式複素環基または縮合複素環基が挙げられる。該縮合複素環基としては、例えばこれら5～7員の単環式複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えばフリル(2-フリル、3-フリル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル(3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジアゾリル(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(2-ピラジニル)、キノリル(2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(2-キノキサリル)、ベンゾオキサゾリル(2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(インドール-1-イル、インドール-3-イル)、インダゾリル(1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)、ピロロピリジニル(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)、イミダゾピリジニル(1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)、イミダゾピラジニル(1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル)、ベンズトリアゾリル(ベンズトリアゾール-1-イル)等の芳香族複素環基；およびピロリジニル(1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、イミダゾリジニル(2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル)、ピラゾリジニル(2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル)、チアゾリジニル(チアゾリジン-3-イル)、オキサゾリジニル(オキサゾリジン-3-イル)、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル(1-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル(ヘキサメチレンイミン-1-イル)等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0051】

前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；スルホ基；シアノ基；アジド基；ニトロ基；ニトロソ基；1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル

10

20

30

40

50

基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基；炭素数3～10のシクロアルキル基；炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチル）；芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）；非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）；炭素数7～13のアラルキル基；炭素数1～4のアルキル基および炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基）から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；アミジノ基；炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基）；炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；カルボキシル基；炭素数2～8のアルコキシカルボニル基；ヒドロキシ基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基；炭素数7～13のアラルキルオキシ基；炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；チオール基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基；炭素数7～13のアラルキルチオ基；炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

10

【0052】

「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、炭素数1～13のアシル基、具体的にはホルミルの他、式： $-COR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SOR^7$ または $-PO_3R^7R^8$ [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって炭化水素基または複素環基を示す。また、 R^7 および R^8 は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

20

R^7 または R^8 で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基などが挙げられる。

これら脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基および芳香脂肪族炭化水素基としては、それぞれ環Aの置換基において例示したものが挙げられる。

炭化水素基は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数3～10のシクロアルケニル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数7～13のアラルキル基などである。

30

R^7 または R^8 で示される複素環基としては、環Aの置換基において例示したものが挙げられる。該複素環基は、好ましくはチエニル、フリル、ピリジルなどである。

【0053】

R^7 および R^8 が隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに形成する複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外にオキソ置換リン原子および2個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4ないし7員の複素環などが挙げられる。このような複素環の具体例としては、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフォランなどが挙げられる。

【0054】

アシル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルカノイル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）、炭素数3～10のアルケノイル基（例、クロトニル）、炭素数4～10のシクロアルカノイル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル）、炭素数4～10のシクロアルケノイル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、炭素数7～13のアリールカルボニル基（例、ベンゾイル）、芳香族複素環カルボニル基（例、ニコチノイル、イソニコチノイル）、炭素数1～10のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、炭素数1～10のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ-炭素数1～

40

50

10のアルキル)ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ;ジエチルホスホノ;ジイソプロピルホスホノ;ジブチルホスホノ;2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)などが挙げられる。

【0055】

該アシル基は、置換可能な位置に1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基などが挙げられる。

10

【0056】

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数3~10のシクロアルケニル基、炭素数6~14のアリール基、炭素数7~13のアラルキル基および炭素数1~13のアシル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

これら炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数3~10のシクロアルケニル基、炭素数6~14のアリール基、炭素数7~13のアラルキル基、炭素数1~13のアシル基としては、それぞれ環Aの置換基において例示したものが挙げられる。

20

【0057】

置換されたアミノ基の好適な例としては、モノ-またはジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)、モノ-またはジ-C₂₋₁₀アルケニルアミノ(例、ジアリルアミノ)、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ(例、シクロヘキシルアミノ)、モノ-またはジ-C₂₋₁₀アルカノイルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ)、炭素数7~13のアリールカルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、炭素数6~14のアリールアミノ(例、フェニルアミノ)、N-C₁₋₁₀アルキル-N-C₆₋₁₄アリールアミノ(例、N-メチル-N-フェニルアミノ)、C₁₋₁₀アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ)等が挙げられる。

30

【0058】

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」、「炭素数7~13のアラルキル基」または「炭素数1~13のアシル基」で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

これら「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」、「炭素数7~13のアラルキル基」および「炭素数1~13のアシル基」としては、それぞれ環Aの置換基において例示したものが挙げられる。

40

これら「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」、「炭素数7~13のアラルキル」および「炭素数1~13のアシル基」は、置換可能な位置に1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基などが挙げられる。

【0059】

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、

50

アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 10 のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2 - ペンテニルオキシ、3 - ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニルオキシ基、例えば 2 - シクロペンテニルオキシ、2 - シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数 6 ~ 14 のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 13 のアシルオキシ基、例えば炭素数 2 ~ 4 のアルカノイルオキシ (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ) 等が挙げられる。

【0060】

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基およびアシルオキシ基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C₁ - 6。アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基などが挙げられる。

【0061】

置換されていてもよいチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい「炭素数 1 ~ 10 のアルキル基」、「炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6 ~ 14 のアリール基」、「炭素数 7 ~ 13 のアラルキル」または「炭素数 1 ~ 13 のアシル基」などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、「炭素数 1 ~ 10 のアルキル基」、「炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6 ~ 14 のアリール基」、「炭素数 7 ~ 13 のアラルキル」および「炭素数 1 ~ 13 のアシル基」としては、それぞれ環 A の置換基において例示したものが挙げられる。

これら「炭素数 1 ~ 10 のアルキル基」、「炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6 ~ 14 のアリール基」、「炭素数 7 ~ 13 のアラルキル」および「炭素数 1 ~ 13 のアシル基」は、置換可能な位置に 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C₁ - 6。アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基などが挙げられる。

【0062】

置換されたチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基などが挙げられる。

10

20

30

40

50

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 1 ~ 10 のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 10 のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2 - ペンテニルチオ、3 - ヘキセニルチオなどが挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニルチオ基、例えば 2 - シクロペンテニルチオ、2 - シクロヘキセニルチオなどが挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数 6 ~ 14 のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ナフチルメチルチオ等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 13 のアシルチオ基、例えば炭素数 2 ~ 4 のアルカノイルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ) 等が挙げられる。

【0063】

上記したアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基およびアシルチオ基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基などが挙げられる。

【0064】

エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル)、炭素数 8 ~ 14 のアラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジロキシカルボニル)、炭素数 7 ~ 15 のアリーロキシカルボニル基 (例、フェノキシカルボニル) などが挙げられる。

【0065】

アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボキシル基としては、式： $-CON(R^9)(R^{10})$

[式中、R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R⁹ および R¹⁰ は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で示される基が挙げられる。

ここで、R⁹ および R¹⁰ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、前記 R⁷ として例示した炭化水素基が挙げられる。該炭化水素基は、好ましくは、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基 (好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチル)、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル基 (好ましくは 2 - プロピニル)、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル)、炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル)；炭素数 7 ~ 13 のアラルキル基 (好ましくはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル) などである。

R⁹ および R¹⁰ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；スルホ基；シアノ基；アジド基；ニトロ基；ニトロソ基；芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル)；非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル)；炭素数 1 ~ 4 のアルキル

基および炭素数 2 ~ 8 のアシル基 (例、アルカノイル基) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基; アミジノ基; 炭素数 2 ~ 8 のアシル基 (例、アルカノイル基); 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基; 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファミル基; カルボキシ基; 炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基; ヒドロキシ基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 5 のアルケニルオキシ基; 炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基; 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基; 炭素数 6 ~ 14 のアリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ); チオール基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基; 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルチオ基; 炭素数 6 ~ 14 のアリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ~ 3 個である。

10

【0066】

R^9 および R^{10} で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、前記 R^7 として例示した複素環基が挙げられる。

該複素環基における置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素); スルホ基; シアノ基; アジド基; ニトロ基; ニトロソ基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基; 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基; 炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル、ナフチル); 芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル); 非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル); 炭素数 7 ~ 13 のアラルキル基; 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基および炭素数 2 ~ 8 のアシル基 (例、アルカノイル基) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基; アミジノ基; 炭素数 2 ~ 8 のアシル基 (例、アルカノイル基); 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基; 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファミル基; カルボキシ基; 炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基; ヒドロキシ基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 5 のアルケニルオキシ基; 炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基; 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基; 炭素数 6 ~ 14 のアリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ); チオール基; 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基; 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルチオ基; 炭素数 6 ~ 14 のアリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ~ 3 個である。

20

30

【0067】

R^9 および R^{10} が隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい 5 ~ 8 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパンなどが挙げられる。

40

該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル); C_{7-14} アラルキル基 (例、ベンジル、ジフェニルメチル); 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチ

50

ル)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)または C_{2-10} アルカノイル基(例、アセチル)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル);シアノ基;ヒドロキシ基; C_{2-7} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)などが挙げられる。

【0068】

環Aにおける置換基は、好ましくはハロゲン原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基などであり、さらに好ましくは

10

- 1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素);
- 2) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル);
- 3) 炭素数6~14のアリール基(例、フェニル);
- 4) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ);
- 5) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルチオ基(例、メチルチオ);
- 6) ニトロ基;
- 7) シアノ基;
- 8) C_{2-10} アルカノイル基または C_{1-10} アルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、メチルスルホニルアミノ)などである。置換基の数は、好ましくは1または2個である。

20

【0069】

環Aは、好ましくはハロゲン原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香環(好ましくは芳香族炭化水素、芳香族複素環)であり、さらに好ましくは

30

- 1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素);
- 2) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル);
- 3) 炭素数6~14のアリール基(例、フェニル);
- 4) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ);
- 5) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキルチオ基(例、メチルチオ);
- 6) ニトロ基;
- 7) シアノ基;
- 8) C_{2-10} アルカノイル基または C_{1-10} アルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、メチルスルホニルアミノ); などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数6~14の芳香族炭化水素(好ましくはベンゼン)または5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾール; さらに好ましくはピリジン、ピリダジン)である。

40

50

【0070】

環 B で示される 1, 2 - アゾール環としては、例えばピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾールなどが挙げられる。なかでもピラゾールが好ましい。

環 B で示される 1, 2 - アゾール環は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個（好ましくは 1 ないし 2 個）の置換基を有していてもよい。該置換基としては、環 A における置換基として例示した「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

環 B における置換基は、好ましくは「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」などであり、さらに好ましくは脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などの炭化水素基；アルコキシ基；アラルキルオキシ基などである。

該置換基の具体例としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec. - ブチル、t. - ブチル、1 - エチルプロピル、1 - メチルブチル）、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、ヒドロキシ基、炭素数 6 ~ 14 のアリール基（例、フェニル）、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基（例、シクロヘキシル）などが挙げられる。

【0071】

環 B は、好ましくは置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 ないし 2 個）の置換基を有していてもよい 1, 2 - アゾール環（好ましくはピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール）であり、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec. - ブチル、t. - ブチル、1 - エチルプロピル、1 - メチルブチル）、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ）、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、ヒドロキシ基、炭素数 6 ~ 14 のアリール基（例、フェニル）、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基（例、シクロヘキシル）などから選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは 1 ないし 2 個）の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソキサゾール（好ましくはピラゾール）である。

環 B がピラゾールである場合、環 B 上の置換基である環 A および X a は、該ピラゾールの 1 および 4 位にそれぞれ置換していることが好ましい。

【0072】

X a、X b および X c は、同一または異なって、結合手、- O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- CO -、- CS -、- CR¹ (OR²) -、- NR³ -、- CONR³ - または - NR³CO - (R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R² は水素原子または水酸基の保護基を、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を示す。

R¹ または R³ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R⁹ として例示したものが挙げられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec. - ブチル、t. - ブチル）である。該アルキル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ基（例、メトキ

10

20

30

40

50

シ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4のアシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどの炭素数1ないし4のアルカノイル基)などが挙げられる。

【0073】

R²で示される水酸基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル)、フェニル基、トリチル基、C₇₋₁₀アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

R³で示されるアミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル基(例、1-アリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

R¹およびR³は、好ましくは水素原子または炭素数1ないし6のアルキル基であり、R²は、好ましくは水素原子である。

【0074】

Xaは、好ましくは結合手、-O-、-NR³-または-CONR³- (R³は好ましくは水素原子または炭素数1ないし6のアルキル基)であり、さらに好ましくは結合手または-O-、特に好ましくは結合手である。

Xbは、好ましくは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CS-、-CR¹(OR²)-、-NR³-、-CONR³-または-NR³CO- (R¹およびR³は好ましくは水素原子または炭素数1ないし6のアルキル基; R²は好ましくは水素原子)であり、さらに好ましくは結合手または-O-、特に好ましくは-O-である。

Xcは、好ましくは結合手または-O-、さらに好ましくは結合手である。

【0075】

Ya、YbおよびYcで示される「炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基」としては、例えば炭素数1ないし20のアルキレン、炭素数2ないし20のアルケニレン、炭素数2ないし20のアルキニレンなどが挙げられる。

「炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基」は、好ましくは炭素数1ないし6の2価の脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは

(1) C₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-など);

(2) C₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂

10

20

30

40

50

- CH = CH - 、 - CH = CH - CH = CH - 、 - CH = CH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - など) ;

(3) C₂ - 6 アルキニレン (例えば、- C ≡ C - 、 - CH₂ - C ≡ C - 、 - CH₂ - C ≡ C - CH₂ - CH₂ - など) などである。

なかでも、C₁ - 6 アルキレンおよび C₂ - 6 アルケニレンが好ましい。

Y a は、好ましくは C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン、さらに好ましくは C₁ - 6 アルキレン (好ましくは - CH₂ - 、 - (CH₂)₂ - 、 - (CH₂)₃ - など) である。また、X a および X b が結合手であるとき、Y a は、好ましくは C₃ - 6 アルキレンまたは C₃ - 6 アルケニレンである。

Y b は、好ましくは結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレンであり、さらに好ましくは結合手である。 10

Y c は、好ましくは結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレンであり、さらに好ましくは C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレンである。とりわけ、C₁ - 6 アルキレン (好ましくは - CH₂ - など) が好ましい。

【0076】

環 C で示される単環式芳香環としては、前記環 A として例示した芳香族炭化水素および芳香族複素環のうち単環式のものが挙げられる。

該単環式芳香環は、好ましくはベンゼンおよび 5 または 6 員単環式芳香族複素環であり、さらに好ましくはベンゼン、ピラゾール、ピリジンなどである。なかでも、ベンゼン、ピラゾールなどが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。 20

環 C で示される単環式芳香環は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、環 A における置換基として例示した「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

環 C における置換基は、好ましくはハロゲン原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、シアノ基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基などであり、さらに好ましくは 30

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ; 40

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;

6) ヒドロキシ基 ;

7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ;

8) シアノ基 ;

9) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) ; などである。

環 C は、好ましくはハロゲン原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、シアノ基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基などから選ばれる 1 な 50

いし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼンまたは 5 または 6 員単環式芳香族複素環（好ましくはピラゾールまたはピリジン、さらに好ましくはピラゾール）であり、さらに好ましくは

- 1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル）；
- 3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基（例、フェニル）；
- 4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ）；
- 5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基（例、メチルチオ）；
- 6) ヒドロキシ基；
- 7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
- 8) シアノ基；
- 9) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基（例、シクロヘキシル）；などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼンまたは 5 または 6 員単環式芳香族複素環（好ましくはピラゾールまたはピリジン、さらに好ましくはピラゾール）である。

10

20

30

40

50

【0077】

R は -OR⁴（R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または -NR⁵R⁶（R⁵ および R⁶ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する）を示す。

R⁴、R⁵ および R⁶ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R⁹ として例示したものが挙げられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec. -ブチル、t. -ブチル）である。

R⁵ および R⁶ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記 R⁹ として例示したものが挙げられる。

R⁵ および R⁶ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい複素環」としては、前記 R⁹ および R¹⁰ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」が挙げられる。

R は、好ましくは -OR⁴（R⁴ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）である。ここで、R⁴ は、好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基（好ましくは、メチル、エチルなど）であり、さらに好ましくは水素原子である。

【0078】

式 (I) において、

- 1 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾールであるとき、環 C はチアジアゾールまたはオキサジアゾールでなく；
- 2 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環 C は置換されていてもよいピリドンでなく；
- 3 環 B で示される 1, 2 - アゾール環がピラゾール、かつ X_a および X_b が結合手であるとき、環 C はベンゼン環でない。

また、式 (Ib) において、

環 B で示される 1, 2 - アゾール環がイソオキサゾールであるとき、環 C は置換されていてもよいピリドンでない。

【0079】

式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

環 A が

- 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;
- 3) 炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;
- 4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;
- 5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素 (好ましくはベンゼン) または 5 または 6 員芳香族複素環 (好ましくはピリジン) ;

環 B が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) などから選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソキサゾール (好ましくはピラゾール) ;

X a が結合手または - O - ;

X b が結合手または - O - ;

X c が結合手または - O - ;

Y a が C₁ ~ 6 アルキレンまたは C₂ ~ 6 アルケニレン ;

Y b が結合手 ;

Y c が結合手、C₁ ~ 6 アルキレンまたは C₂ ~ 6 アルケニレン ;

環 C が

- 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;
- 3) 炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;
- 4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;
- 5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン ;

R が - OR⁴ (R⁴ は好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基) である化合物。

【 0 0 8 0 】

[化合物 B]

環 A が

- 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;
- 3) 炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;
- 4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ

、ブトキシ、トリフルオロメトキシ)；

5) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基(例、メチルチオ)などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数6～14の芳香族炭化水素(好ましくはベンゼン)または5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン)；

環Bが炭素数1～6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、炭素数1～6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数7～13のアラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)などから選ばれる1ないし3個(好ましくは1ないし2個)の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソオキサゾール(好ましくはピラゾール)；

X aが結合手または-O-；

X bが結合手または-O-；

X cが結合手または-O-；

Y aがC₁～6アルキレンまたはC₂～6アルケニレン；

Y bが結合手；

Y cが結合手、C₁～6アルキレンまたはC₂～6アルケニレン；

環Cが

1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

2) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル)；

3) 炭素数6～14のアリール基(例、フェニル)；

4) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ)；

5) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基(例、メチルチオ)などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい5または6員単環式芳香族複素環(好ましくはピラゾール)；

Rが-OR⁴(R⁴は好ましくは水素原子または炭素数1ないし6のアルキル基)である化合物。

【0081】

[化合物C]

環Aが

1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

2) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル)；

3) 炭素数6～14のアリール基(例、フェニル)；

4) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ)；

5) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基(例、メチルチオ)などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

炭素数6～14の芳香族炭化水素(好ましくはベンゼン)、5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン)または炭素数3～12の脂環式炭化水素(好ましくはシクロペンタン)；

環Bが炭素数1～6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、炭素数1～6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数7～13のアラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、ヒドロキシ基

10

20

30

40

50

、炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) などから選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソキサゾール (好ましくはピラゾール) ;

X a が結合手または - O - ;

X b が結合手または - O - ;

X c が結合手または - O - ;

Y a が C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

Y b が結合手 ;

Y c が結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

環 C が

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;

6) ヒドロキシ基 ;

7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ; などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン ;

R が - OR⁴ (R⁴ は好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基) である化合物。

【0082】

[化合物 D]

環 A が

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素 (好ましくはベンゼン)、5 または 6 員芳香族複素環 (好ましくはピリジン) または炭素数 3 ~ 12 の脂環式炭化水素 (好ましくはシクロペンタン) ;

環 B が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、ヒドロキシ基、炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) などから選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソキサゾール (好ましくはピラゾール) ;

X a が結合手または - O - ;

10

20

30

40

50

X b が結合手または - O - ;

X c が結合手または - O - ;

Y a が C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

Y b が結合手 ;

Y c が結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

環 C が

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;

6) ヒドロキシ基 ;

7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ; などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環 (好ましくはピラゾール) ;

R が - OR⁴ (R⁴ は好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基) である化合物。

【0083】

[化合物 E]

環 A が

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;

6) ニトロ基 ;

7) シアノ基 ;

8) C₂ - 10 アルカノイル基または C₁ - 10 アルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、メチルスルホニルアミノ) ; などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素 (好ましくはベンゼン)、5 または 6 員芳香族複素環 (好ましくはピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾール) または炭素数 3 ~ 12 の脂環式炭化水素 (好ましくはシクロペンタン) ;

環 B が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、1 - エチルプロピル、1 - メチルブチル)、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、ヒドロキシ基、炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル)、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (例

10

20

30

40

50

、シクロヘキシル)などから選ばれる1ないし3個(好ましくは1ないし2個)の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソキサゾール(好ましくはピラゾール)

X a が結合手または - O - ;

X b が結合手または - O - ;

X c が結合手または - O - ;

Y a が C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

Y b が結合手 ;

Y c が結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

環 C が

1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリアル基(例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基(例、メチルチオ) ;

6) ヒドロキシ基 ;

7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ) ;

8) シアノ基 ;

9) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基(例、シクロヘキシル) ; などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン ;

R が - OR⁴ (R⁴ は好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基) である化合物。

【0084】

[化合物 F]

環 A が

1) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 炭素数 6 ~ 14 のアリアル基(例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基(例、メチルチオ) ;

6) ニトロ基 ;

7) シアノ基 ;

8) C₂ - 10 アルカノイル基または C₁ - 10 アルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、メチルスルホニルアミノ) ; などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

炭素数 6 ~ 14 の芳香族炭化水素(好ましくはベンゼン)、5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾール)または炭素数 3 ~ 12 の脂環式炭化水素(好ましくはシクロペンタン) ;

10

20

30

40

50

環 B が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec. - ブチル、t. - ブチル、1 - エチルプロピル、1 - メチルブチル)、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、ヒドロキシ基、炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル)、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) などから選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソオキサゾール (好ましくはピラゾール) ;

X a が結合手または - O - ;

X b が結合手または - O - ;

X c が結合手または - O - ;

Y a が C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

Y b が結合手 ;

Y c が結合手、C₁ - 6 アルキレンまたは C₂ - 6 アルケニレン ;

環 C が

1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル) ;

3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリアル基 (例、フェニル) ;

4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ) ;

5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;

6) ヒドロキシ基 ;

7) 炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ;

8) シアノ基 ;

9) 炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) ; などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 または 6 員単環式芳香族複素環 (好ましくはピラゾール) ;

R が - OR⁴ (R⁴ は好ましくは水素原子または炭素数 1 ないし 6 のアルキル基) である化合物。

【0085】

[化合物 G]

3 - [1 - フェニル - 3 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾール] ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (実施例 11) ;

2 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (実施例 29) ;

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (実施例 35) ;

3 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (実施例 42) ;

[1 - フェニル - 3 - (4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル

10

20

30

40

50

]酢酸 (実施例66) ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (実施例181) ;

[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (実施例212) ;

(2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (実施例223) ;

[3 - エチル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (実施例245) ;

[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (実施例274) ;

[3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (実施例299) ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (実施例322) ;

[1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (実施例326) ;

(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (実施例351) ; または

[2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (実施例367) 。

【0086】

式(I)、(Ia)または(Ib)で表される化合物(以下、これらを単に化合物(I)と略記することがある)の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの

10

20

30

40

50

塩が挙げられる。

【0087】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

10

20

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

また、化合物(I)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

さらに、化合物(I)は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0088】

化合物(I)またはその塩(以下、単に本発明化合物と略記することがある)は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

30

【0089】

ここにおいて、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

40

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

50

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0090】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

10

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

【0091】

20

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

30

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

【0092】

前記医薬組成物の剤形としては、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

40

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、経口剤および非経口剤の製造法について詳述する。

【0093】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレン

50

グリコール 6000)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

10

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

20

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0094】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60，ポリエチレングリコール，カルボキシメチルセルロース，アルギン酸ナトリウム）、保存剤（例、メチルパラベン，プロピルパラベン，ベンジルアルコール，クロロブタノール，フェノール）、等張化剤（例、塩化ナトリウム，グリセリン，D-マンニトール，D-ソルビトール，ブドウ糖）などと共に水性溶剤（例、蒸留水，生理的食塩水，リンゲル液）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油，ゴマ油，綿実油，トウモロコシ油などの植物油，プロピレングリコール）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム，酢酸ナトリウム）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール）等の添加物を用いてもよい。

30

40

【0095】

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性を有する。

ここでいう機能調節活性は、アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性の両方を意味する。

また、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイドO受容体（以下、RORと略記する

50

ことがある) (GenBank Accession No. L14611)、ROR (GenBank Accession No. L14160)、ROR (GenBank Accession No. U16997); Rev-erb (GenBank Accession No. M24898)、Rev-erb (GenBank Accession No. L31785); ERR (GenBank Accession No. X51416)、ERR (GenBank Accession No. X51417); Ftz-FI (GenBank Accession No. S65876)、Ftz-FI (GenBank Accession No. M81385); Tlx (GenBank Accession No. S77482); GCNF (GenBank Accession No. U14666)などが挙げられる。 10

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体(以下、RXRと略記することがある) (GenBank Accession No. X52773)、RXR (GenBank Accession No. M84820)、RXR (GenBank Accession No. U38480); COUP (GenBank Accession No. X12795)、COUP (GenBank Accession No. M64497)、COUP (GenBank Accession No. X12794); TR2 (GenBank Accession No. M29960)、TR2 (GenBank Accession No. L27586); またはHNF4 (GenBank Accession No. X76930)、HNF4 (GenBank Accession No. Z49826)などが形成するホモ二量体が挙げられる。 20

【0096】

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体(RXR、RXRまたはRXR)と、レチノイドA受容体(以下、RARと略記することがある) (GenBank Accession No. X06614)、RAR (GenBank Accession No. Y00291)、RAR (GenBank Accession No. M24857); 甲状腺ホルモン受容体(以下、TRと略記することがある) (GenBank Accession No. M24748)、TR (GenBank Accession No. M26747); ビタミンD受容体(VDR) (GenBank Accession No. J03258); ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(以下、PPARと略記することがある) (GenBank Accession No. L02932)、PPAR (PPAR) (GenBank Accession No. U10375)、PPAR (GenBank Accession No. L40904); LXR (GenBank Accession No. U22662)、LXR (GenBank Accession No. U14534); FXR (GenBank Accession No. U18374); MB67 (GenBank Accession No. L29263); ONR (GenBank Accession No. X75163); および NUR (GenBank Accession No. L13740)、NUR (GenBank Accession No. X75918)、NUR (GenBank Accession No. U12767)から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。 30 40

【0097】

本発明化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチノイドX受容体(RXR、RXR、RXR)およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR、PPAR (PPAR)、PPAR)に対して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト(パーシャルアゴニスト)、アンタゴニストまたは部分アンタゴニスト(パーシャルアンタゴニスト)として有用である。さらに、本発明化合物は、レチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体と 50

が形成するヘテロ二量体型受容体（例、RXR とPPAR とが形成するヘテロ二量体型受容体、RXR とPPAR とが形成するヘテロ二量体型受容体）におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れたリガンド活性を有する。

よって、本発明のレチノイド関連受容体リガンドは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドまたはレチノイドX受容体リガンドとして好適に用いられる。

【0098】

本発明化合物は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

10

【0099】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

20

【0100】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

30

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

40

【0101】

本発明化合物は、総コレステロール低下作用を有し、血漿抗動脈硬化指数[(HDLコレステロール/総コレステロール)×100]を上昇させるため、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症）などの予防・治療剤としても用いることができる。とりわけ、本発明化合物は、血糖低下作用と総コレステロール低下作用を併せ持つため、糖尿病患者における動脈硬化症の予防・治療剤として極めて有用である。

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管

50

障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎）、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤としても用いることができる。

10

【0102】

本発明化合物は、TNF- α 抑制効果（生体組織におけるTNF- α 産生量の低下効果およびTNF- α 活性低下効果）を有し、TNF- α が関与する炎症性疾患の予防・治療剤としても用いられる。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）などが挙げられる。本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進が関わる疾患の予防・治療剤としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進が関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎）、関節疾患（例、変形性関節症）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

20

30

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0103】

本発明化合物は、GPR40受容体機能調節活性（アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性；好ましくはアゴニスト活性）、すなわちGPR40受容体のリガンドである脂肪酸とGPR40受容体との結合性を变化させる作用を有し、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤としても用いられる。

40

ここで、「GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤」としては、例えばインスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、膵細胞保護剤などが挙げられる。また、「GPR40受容体が関与する病態または疾患」としては、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病）、耐糖能不全（IGT）、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨

50

減少症、動脈硬化症、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性、癌などが挙げられる。

【0104】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.005ないし50mg/kg体重、好ましくは0.01ないし2mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.025ないし0.5mg/kg体重であり、この量を1日1回ないし3回投与するのが望ましい。

【0105】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、悪液質改善薬剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

【0106】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、レグリキサネ（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NV P-DPP-278、PT-100、P32/98、LAF237）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤（例、T-1095）等が挙げられる。

【0107】

10

20

30

40

50

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF）、神経栄養因子産生・分泌促進剤〔例、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾール）-5-（3-（2-メチルフェノキシ）プロピル）オキサゾールなど）〕、PKC阻害剤（例、LY-333531）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド（ALT766）、EXO-226）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）が挙げられる。

10

高脂血症治療剤としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩））、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[[（3R,5S）-1-（3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル）-7-クロロ-5-（2,3-ジメトキシフェニル）-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe））、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol））、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（-oryzanol））などが挙げられる。

20

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121）、クロニジン等が挙げられる。

30

【0108】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物等）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット）、3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）等が挙げられる。

40

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロラクトン、トリアムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

50

【0109】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンなどが好ましい。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム（dalteparin sodium））、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン（aragatroban））、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ（urokinase）、チソキナーゼ（tisokinase）、アルテプラゼ（alteplase）、ナテプラゼ（nateplase）、モンテプラゼ（monteplase）、パミテプラゼ（pamiteplase））、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン（ticlopidine hydrochloride）、シロスタゾール（cilostazol）、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム（beraprost sodium）、塩酸サルボグレラート（sarpogrelate hydrochloride））などが挙げられる。

【0110】

悪液質改善薬剤としては、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン）〔*Cancer Research*、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メグステロールアセテート）〔*Journal of Clinical Oncology*、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸）〔*British Journal of Cancer*、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

【0111】

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬（例、Y-128、VX-853、prosaptide）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、 α_2 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カブサイシン）、プロテインキナーゼC阻害薬（例、LY-333531）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルデナフィル）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム）、抗痴呆剤（例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）、尿失禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニ

10

20

30

40

50

ン、塩酸プロピペリン))、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

【0112】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- 1) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン製剤;
- 2) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン分泌促進剤;
- 3) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 4) インスリン抵抗性改善剤およびピグアナイド剤;
- 5) インスリン製剤およびピグアナイド剤;
- 6) インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤;
- 7) インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 8) インスリン分泌促進剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 9) インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤;
- 10) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびピグアナイド剤;
- 11) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤;
- 12) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 13) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤;
- 14) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;および
- 15) インスリン抵抗性改善剤、ピグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

10

20

【0113】

本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせるにより、本発明化合物および/または併用薬剤(好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤)の作用の増強、本発明化合物および/または併用薬剤(好ましくはインスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤)の投与量の低減、本発明化合物および/または併用薬剤の副作用の低減などの優れた効果を得ることができる。

30

【0114】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

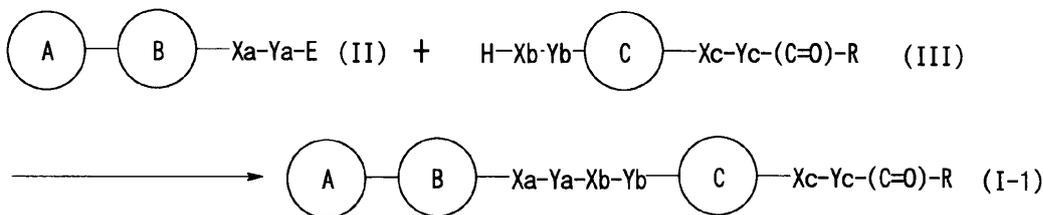
化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法~E法、K法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、前記化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

式(I)中、Xbが-O-、-S-、または-NR³- (R³は前記と同意義を示す)である化合物(I-1)は、例えば以下のA法によって製造される。

[A法]

【0115】

【化35】



40

【0116】

50

[式中、E は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、E で示される脱離基としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子または - O S O₂ R^{1 1} (R^{1 1} は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基を示す) などが挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも塩素、臭素、ヨウ素などが好ましい。

R^{1 1} で示される「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基」および「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基」における炭素数 1 ~ 6 のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s e c . - ブチル、t . - ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

10

また、R^{1 1} で示される「炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基」における炭素数 6 ~ 10 のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R^{1 1} は、特に好ましくはメチル、トリルなどである。

【 0 1 1 7 】

本法では、化合物 (I I) と化合物 (I I I) との反応により化合物 (I - 1) を製造する。

E がヒドロキシ基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス (S y n t h e s i s) 1 頁 (1 9 8 1 年) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

20

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物 (I I I) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

化合物 (I I) の使用量は、化合物 (I I I) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

反応温度は、通常、約 - 5 0 ~ 約 1 5 0 、好ましくは約 - 1 0 ~ 約 1 0 0 である。

反応時間は、通常、約 0 . 5 ~ 約 2 0 時間である。

【 0 1 1 8 】

E がハロゲン原子または - O S O₂ R^{1 1} である場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、プロピオン酸カリウム、プロピオン酸ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、N - メチルモルホリン、1, 4 - ジアザビシクロ [2 , 2 , 2] オクタン (D A B C O)、プロトンスポンジ、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - ジエチルアミノピリジン、ピコリン、キノリンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t . - ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、水酸化 4 級アンモニウム類 (例、T r i t o n B (商品名)、テトラブチルアンモニウムヒドロ

40

50

キサイド)などが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(II)の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。 10

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記A法で原料化合物として用いられる化合物(II)および化合物(III)は、例えばWO 01/38325等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

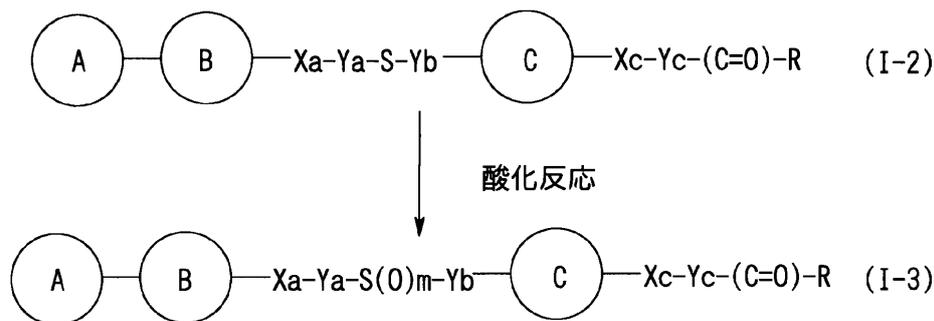
【0119】

式(I)中、Xbが-S(O)_m- (mは1または2を示す)である化合物(I-3)は、例えば以下のB法によって製造される。 20

[B法]

【0120】

【化36】



30

【0121】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-2)を酸化反応に付すことにより化合物(I-3)を製造する。

本反応は、通常、酸化剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば、3-クロロフェニル過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、過酢酸などが挙げられる。 40

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することが 50

できる。

なお、上記B法で原料化合物として用いられる化合物(I-2)は、例えば上記A法により製造される。

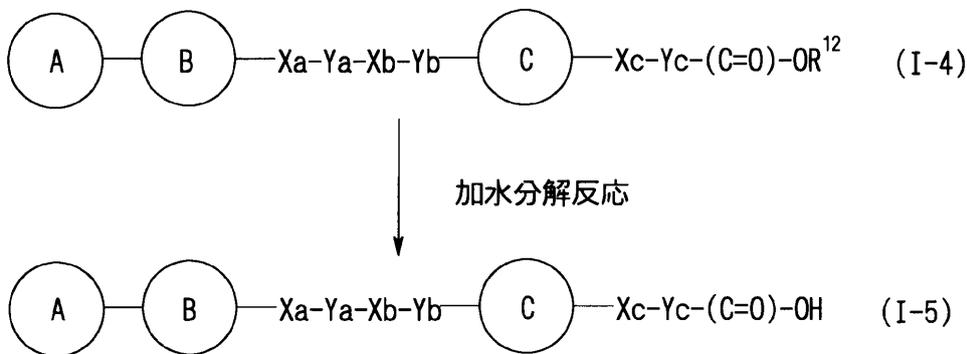
【0122】

式(I)中、Rが-OHである化合物(I-5)は、例えば以下のC法によっても製造される。

[C法]

【0123】

【化37】



【0124】

[式中、 R^{12} は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-4)を加水分解反応に付すことにより、化合物(I-5)を製造する。

ここで、上記 R^{12} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^4 として例示したものが挙げられる。 R^{12} は、好ましくは炭素数1ないし6のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル、エチルなどである。

本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸などの有機酸などが挙げられる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物(I-4)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(I-4)に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物(I-4)に対し、約1.2～約5当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約-20～約150、好ましくは約-10～約100である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記C法で原料化合物として用いられる化合物(I-4)は、例えば上記A法またはB法により製造される。

【0125】

式(I)中、Rが $-NR^5R^6$ (R^5 および R^6 は、前記と同意義を示す)である化合物

10

20

30

40

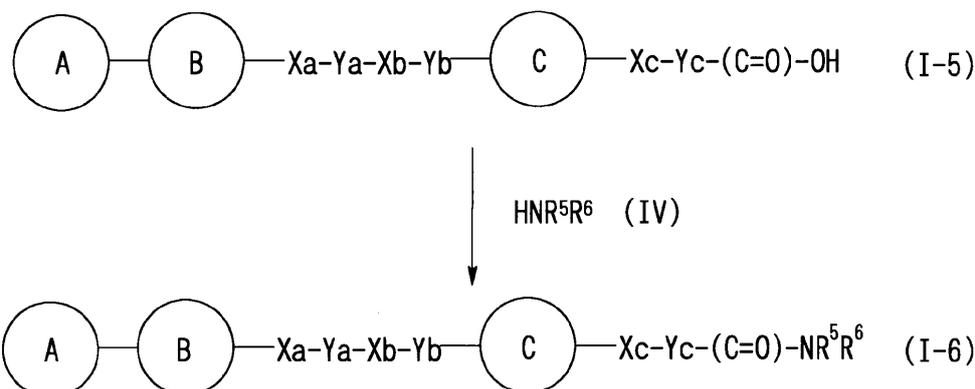
50

(I-6) は、例えば以下のD法によっても製造される。

[D法]

【 0 1 2 6 】

【 化 3 8 】



10

【 0 1 2 7 】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-5)をアミド化反応に付すことにより、化合物(I-6)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(I-5)と化合物(IV)とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物(I-5)の反応性誘導体と化合物(IV)とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。ここで、化合物(I-5)の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(例、酸クロリド、酸プロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物(例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など)などが挙げられる。

20

【 0 1 2 8 】

前記縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど一般に知られている縮合剤が挙げられる。

30

縮合剤を用いる方法において用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(IV)の使用量は、化合物(I-5)に対して、通常、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物(I-5)に対して、通常、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

40

縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど)を用いることにより反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(I-5)に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

50

反応温度は、通常、 $-30 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 60$ 時間である。

【0129】

化合物(I-5)の反応性誘導体を用いる方法において、例えば化合物(I-5)の反応性誘導体として酸ハライドを用いる場合、反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(IV)の使用量は、化合物(I-5)に対し $0.1 \sim 10$ モル当量、好ましくは $0.3 \sim 3$ モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 20$ 時間である。

前記した酸ハライドは、例えば化合物(I-5)を用いて、ジャーナル オブオーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 52巻、5143頁 (1987年)等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

【0130】

また、化合物(I-5)の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物(I-5)とクロロ炭酸エステル(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル)を塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩)の存在下に反応させ、さらに化合物(IV)と反応させる。

化合物(IV)の使用量は、化合物(I-5)に対して、通常 $0.1 \sim 10$ モル当量、好ましくは $0.3 \sim 3$ モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 20$ 時間である。

このようにして得られる化合物(I-6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記D法で原料化合物として用いられる化合物(I-5)は、例えば上記A法～C法により製造される。また、化合物(IV)としては、公知のものが用いられる。

【0131】

式(I)中、Xbが結合手である化合物(I-7)は、例えば以下のE法によって製造される。

[E法]

【0132】

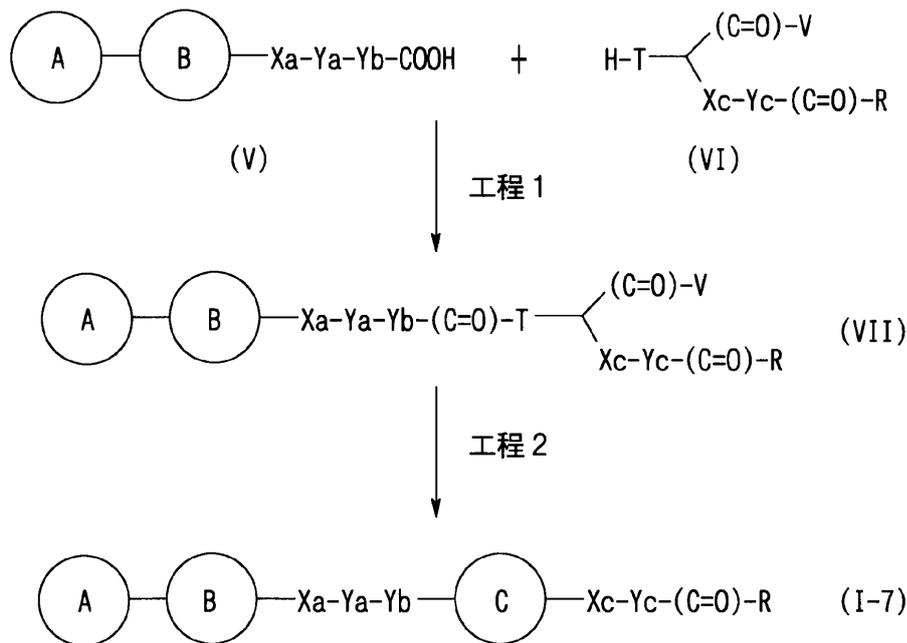
【化39】

10

20

30

40



10

【 0 1 3 3 】

20

[式中、T は - O - 、 - S - または - N R³ - (R³ は前記と同意義を示す) を、V は水素原子または置換基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

V で示される置換基としては、前記環 C における置換基として例示したものが挙げられる。

[工程 1]

本法は、前記 D 法における化合物 (I - 5) と化合物 (I V) との反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (V I I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物 (V I I) を単離せずに、化合物 (V I I) を含む反応混合物を工程 2 の原料として用いてもよい。

30

なお、上記 E 法の工程 1 で原料化合物として用いられる化合物 (V) は、例えば WO 01 / 38325 等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。また、化合物 (V I) は、公知の方法によって製造することができる。

【 0 1 3 4 】

[工程 2]

本法では、化合物 (V I I) を閉環反応に付すことにより、化合物 (I - 7) を製造する。

本反応は、常法に従い、アンモニウム塩の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

40

アンモニウム塩としては、例えば酢酸アンモニウムなどが挙げられる。

アンモニウム塩の使用量は、化合物 (V I I) に対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 モル当量、好ましくは 0 . 3 ~ 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類；酢酸などの有機酸などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 - 5 0 ~ 約 2 0 0 、好ましくは約 - 1 0 ~ 約 1 5 0 である。

反応時間は、通常、約 0 . 5 ~ 約 2 0 時間である。

50

このようにして得られる化合物 (I - 7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【 0 1 3 5 】

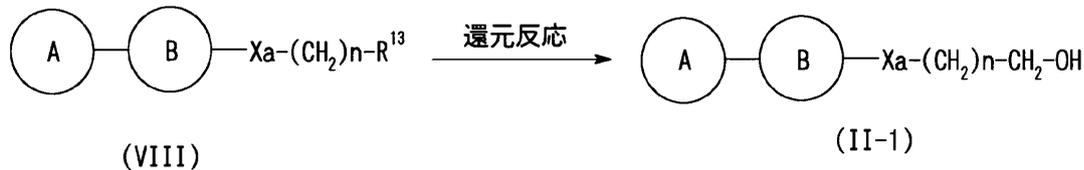
上記 A 法で原料化合物として用いられる化合物 (I I) のうち、 $Y a - (C H _ 2) _ n - C H _ 2 - (n \text{ は } 0 \text{ ないし } 5 \text{ の 整 数 を 示 す })$ 、かつ E がヒドロキシ基である化合物 (I I - 1) は、例えば以下の F 法によっても製造される。

[F 法]

【 0 1 3 6 】

【 化 4 0 】

10



【 0 1 3 7 】

[式中、 $R ^ { 1 3}$ は $C H O$ または $C O O R ^ { 1 4}$ ($R ^ { 1 4}$ は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す) を、その他の記号は前記と同意義を示す]

20

$R ^ { 1 4}$ で示される炭素数 1 ~ 6 のアルキル基としては、前記 $R ^ { 1 1}$ として例示したものが用いられる。

本法では、化合物 (V I I I) を還元反応に付すことにより、化合物 (I I - 1) を製造する。

本反応は、通常、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シアニ化水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (V I I I) に対して、通常、1 ないし 20 モル当量である。

30

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $- 7 0 \sim 1 5 0$ 、好ましくは $- 2 0 \sim 1 0 0$ である。

40

反応時間は、通常、 $0 . 1 \sim 1 0 0$ 時間、好ましくは $0 . 1 \sim 4 0$ 時間である。

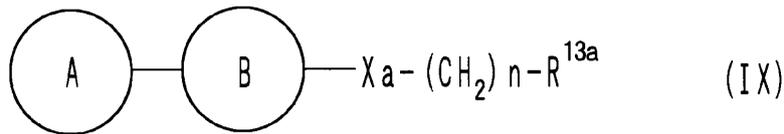
このようにして得られる化合物 (I I - 1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【 0 1 3 8 】

本発明において、式

【 0 1 3 9 】

【 化 4 1 】



【0140】

[式中、 R^{13a} は CH_2OH 、 CHO または COOR^{14} (R^{14} は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物およびその塩は、前記A法またはF法における原料化合物として有用である。 10

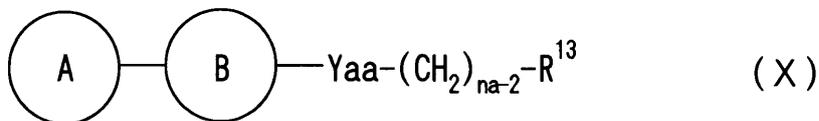
【0141】

上記F法で原料化合物として用いられる化合物(VIII)のうち、Xaが結合手、かつnがna (naは2ないし5の整数を示す)である化合物(VIII-1)は、例えば以下のG法によって製造される。

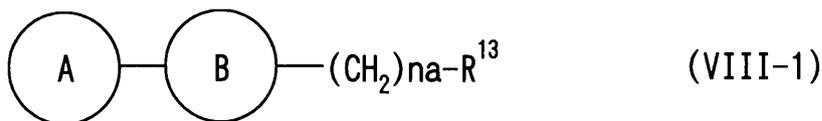
[G法]

【0142】

【化42】



20



30

【0143】

[式中Yaaは $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}=\text{C}-$ を、その他の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物(X)を水素化反応に付すことにより、化合物(VIII-1)を製造する。

本反応は、例えばパラジウム-カーボン、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うことができる。

金属触媒の使用量は、化合物(X)に対して、通常、0.001ないし1000モル当量、好ましくは0.01ないし100モル当量である。 40

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、前記F法において例示したものが用いられる。

反応温度および反応時間は、前記F法と同様である。

このようにして得られる化合物(VIII-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0144】

また、上記F法で原料化合物として用いられる化合物(VIII)のうち、Xaが結合手 50

、かつ n が 0 である化合物 (VII-2) は、例えば WO 01/38325 などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

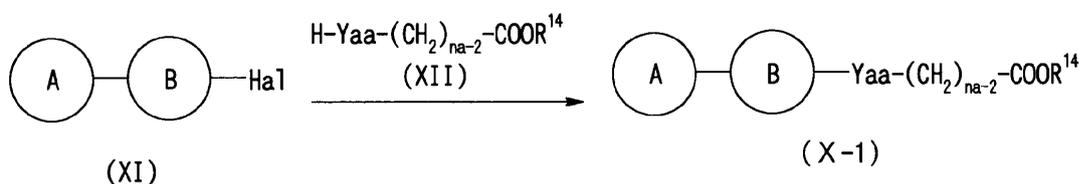
【0145】

上記 G 法で原料化合物として用いられる化合物 (X) のうち、 R^{13} が $COOR^{14}$ (R^{14} は前記と同意義を示す) である化合物 (X-1) は、例えば以下の H 法によって製造される。

[H 法]

【0146】

【化43】



10

【0147】

[式中、Hal はハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Hal で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも臭素、ヨウ素などが好ましい。

20

本法では、化合物 (XI) と化合物 (XII) とを反応させることにより、化合物 (X-1) を製造する。

本反応は、通常、金属触媒及び配位子の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ここで、金属触媒としては、例えばパラジウム類 [例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、ヨウ化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、塩化ビス(アセトニル)パラジウム (II)、トリフルオロ酢酸パラジウムなどの 2 価のパラジウム塩及びその錯体；パラジウム炭素、パラジウム黒、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス(ベンザルアセトン)パラジウム (0) などの 0 価のパラジウム及びその錯体]、ニッケル類 (例、酢酸ニッケル、塩化ニッケル)、コバルト類 (例、塩化コバルト) などが挙げられる。

30

また、配位子としては、例えばホスフィン類 (例、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*p*-トリルホスフィン、BINAP [2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチル]、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ(2-チエニル)ホスフィン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンなど) などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノールなどのアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノンなどのケトン類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

本反応は、反応を促進させることを目的として、塩基または 4 級アンモニウム塩の存在下に行ってもよい。該塩基としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩 (例、

50

水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カリウム、プロピオン酸ナトリウム)、金属水素化物(例、水素化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム)、アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)、プロトンスポンジ、4-ジメチルアミノピリジン、4-ジエチルアミノピリジン、ピリジン、ピコリン、キノリン)などが挙げられる。また、4級アンモニウム塩としては、例えば、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミドなどが挙げられる。

10

化合物(XII)の使用量は、化合物(XI)に対して、通常、1~100モル当量、好ましくは1~10モル当量である。

金属触媒及び配位子の使用量は、反応条件によって異なるが、通常、化合物(XI)に対して、通常、0.00001~100モル当量、好ましくは、0.0001~10モル当量である。

塩基または4級アンモニウム塩の使用量は、通常、化合物(XI)に対して、0.01~100モル当量、好ましくは0.1~10モル当量である。

反応温度は、通常、-30~200、好ましくは-10~150である。

反応時間は、通常、0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

20

このようにして得られる化合物(X-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記した化合物(XII)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【0148】

また、前記した化合物(X-1)のうち、Yaaが-CH=CH-、かつnaが2である化合物(X-1a)は、上記F法で原料化合物として用いられる化合物(VIII)のうち、Xaが結合手、nが0、かつR¹³がCHOである化合物(VIII-2a)を有機リン試薬と反応させることによっても製造される。

本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

30

有機リン試薬としては、例えばジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジメチルホスホノ酢酸エチルなどが挙げられる。

有機リン試薬の使用量は、化合物(VIII-2a)に対し、好ましくは約1~約10モル当量である。

塩基および反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、前記A法においてEがハロゲン原子または-OSO₂R¹¹である場合の反応と同様のものが用いられる。また、塩基の使用量、反応温度および反応時間も該反応と同様である。

このようにして得られる化合物(X-1a)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

40

【0149】

上記した化合物(VIII-2a)は、例えば上記F法で製造される化合物(II-1)のうち、Xaが結合手、かつnが0である化合物(II-1a)を酸化反応に付すことによっても製造される。

ここで、酸化反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物(II-1a)に対し、好ましくは約1~約10モル当量である。

50

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 - 50 ~ 約 150、好ましくは約 - 10 ~ 約 100 である。

反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

【0150】

また、化合物 (VII-2a) は、ジメチルスルホキシド；またはジメチルスルホキシドとクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類との混合溶媒中、化合物 (II-1a) に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤を加え、さらにトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによっても製造することができる。

10

反応試剤の使用量は、化合物 (II-1a) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。

有機塩基の使用量は、化合物 (II-1a) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。

反応温度は、通常、約 - 50 ~ 約 150、好ましくは約 - 10 ~ 約 100 である。

反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (VII-2a) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20

【0151】

なお、前記 H 法において、化合物 (XII) の代わりに、アリルアルコールを用いることにより、化合物 (VII) のうち、Xa が結合手、n が 2、かつ R^{1 3} が CHO である化合物 (VII-3) を製造することができる。

このようにして得られる化合物 (VII-3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0152】

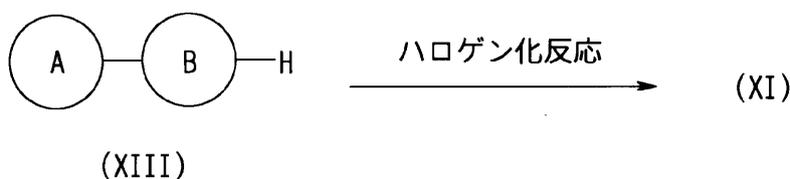
上記 H 法で原料化合物として用いられる化合物 (XI) は、例えば以下の I 法によって製造される。

30

[I 法]

【0153】

【化 4 4】



40

【0154】

[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (XIII) をハロゲン化反応に付すことにより、化合物 (XI) を製造する。

本反応は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 42 巻, 863 ページ (2001 年)；ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.) 32 巻, 1351 ページ (1995 年) などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって行われる。

50

また、本反応は、ハロゲン化剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うこともできる。

ハロゲン化剤としては、例えば臭素、ヨウ素、N-ブromoコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフルルなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(XIII)に対し、通常、1~約20モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド類；酢酸、プロピオン酸などのカルボン酸類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20~約150、好ましくは約0~約100である。

反応時間は、通常、約0.1~約20時間である。

このようにして得られる化合物(XI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0155】

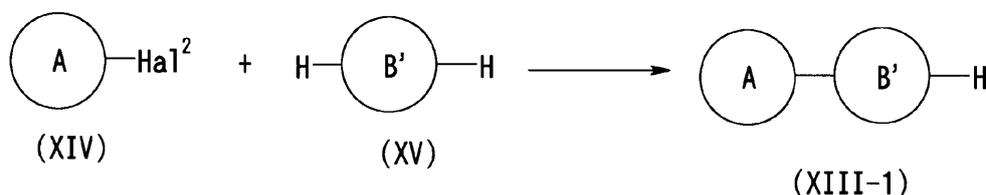
上記I法で原料化合物として用いられる化合物(XIII)は、自体公知の方法、例えばヘテロサイクルズ(Heterocycles)22巻、859ページ(1984年)；ジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. Org. Chem.)48巻、3807ページ(1983年)；テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Lett.)34巻、75ページ(1993年)などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

また、化合物(XIII)のうち、環Bで示される1,2-アゾール環がピラゾール環である化合物(XIII-1)は、例えば以下のJ法によっても製造される。

[J法]

【0156】

【化45】



【0157】

[式中、Hal²はハロゲン原子を、B'は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよいピラゾール環を、その他の記号は前記と同意義を示す]

ここで、Hal²で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでもフッ素、塩素、臭素などが好ましい。

B'で示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよいピラゾール環」としては、前記Bとして例示した「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい1,2-アゾール環」のうち、1,2-アゾール環がピラゾール環であるものが挙げられる。

本法では、化合物(XIV)と化合物(XV)とを反応させることにより、化合物(XIII-1)を製造する。

本反応は、前記A法においてEがハロゲン原子または-O-SO₂-R¹である場合の反応と同様に行われる。

このようにして得られる化合物(XIII-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

10

20

30

40

50

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0158】

上記J法で原料化合物として用いられる化合物(XIV)および化合物(XV)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。例えば化合物(XV)は、インオーガニックケミストリー(Inorg. Chem.) 28巻, 1091ページ(1998年); WO 02/44173などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

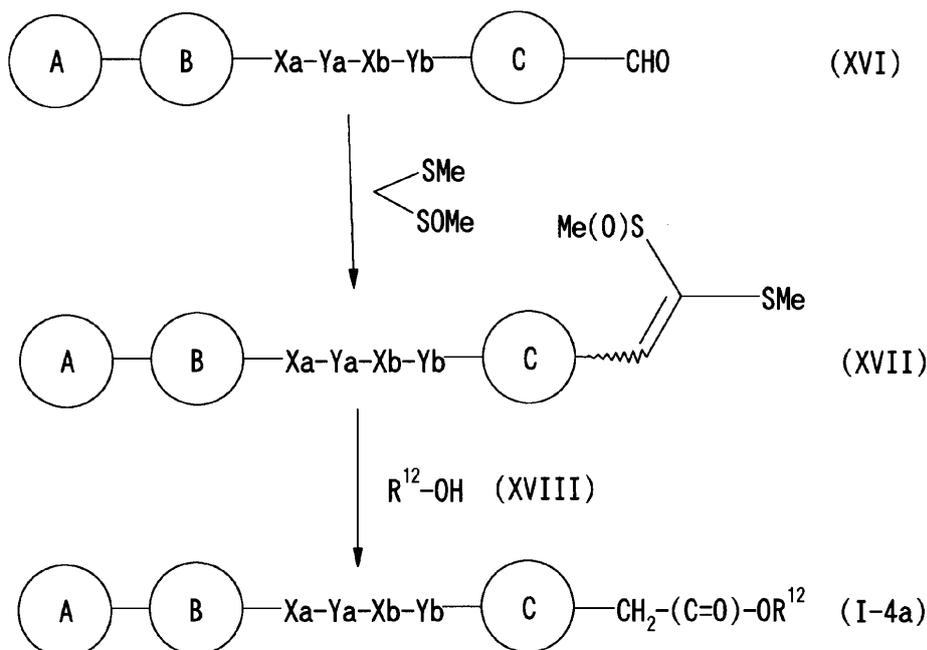
【0159】

前記した化合物(I-4)のうち、Xcが結合手、かつYcが-CH₂-である化合物(I-4a)は、例えば以下のK法によっても製造される。 10

[K法]

【0160】

【化46】



【0161】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

R^{1 2} で示される置換されていてもよい炭化水素基は、好ましくは炭素数1ないし6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル)、炭素数7ないし13のアラルキル基(例、ベンジル)などであり、さらに好ましくはメチル、エチルなどである。

本法では、化合物(XVI)とメチルメチルチオメチルスルホキシド(以下、FAMSOと略記する)とを反応させて化合物(XVII)を製造し、該化合物(XVII)と化合物(XVIII)とを反応させて化合物(I-4a)を製造する。 40

本法は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 47巻, 5404ページ(1982年)などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

例えば、化合物(XVI)とFAMSOとの反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。本反応は、前記A法においてEがハロゲン原子または-O-SO₂-R^{1 1}である場合の反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物(XVII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製すること 50

ができる。

【 0 1 6 2 】

化合物 (X V I I) と化合物 (X V I I I) との反応は、通常、酸の存在下に行われる。ここで、酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸；塩化水素ガス、臭化水素ガス等の酸性ガス；酢酸、プロピオン酸等の有機酸などが用いられる。酸の使用量は化合物 (X V I I) に対して、通常、0 . 0 1 ~ 1 0 0 モル当量、好ましくは 0 . 1 ~ 1 0 モル当量である。

反応温度は - 3 0 ~ 2 0 0 、好ましくは - 1 0 ~ 1 5 0 である。

反応時間は、通常、約 0 . 1 ~ 約 2 0 時間である。

なお、本反応は、前記した化合物 (X V I) と F A M S O との反応において用いられる溶媒の存在下に行ってもよい。

このようにして得られる化合物 (I - 4 a) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【 0 1 6 3 】

前記 K 法で原料化合物として用いられる化合物 (X V I) は、例えば以下の L 法によって製造される。

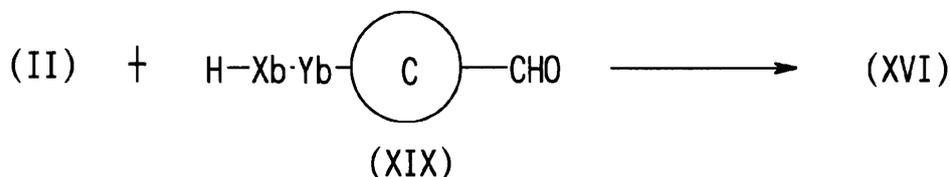
[L 法]

【 0 1 6 4 】

【 化 4 7 】

10

20



【 0 1 6 5 】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I I) と化合物 (X I X) とを反応させることにより、化合物 (X V I) を製造する。本反応は、前記 A 法と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (X V I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記化合物 (X I X) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【 0 1 6 6 】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記 R³ として例示したものが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル)、C₇ - 11 アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂ - 6 アルケニル基 (例、1-アシル) などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい。

水酸基の保護基としては、前記 R² として例示したものが挙げられる。

40

50

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタール）などが挙げられる。また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループインオーガニックシンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

10

【0167】

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0168】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

20

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシン）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTI-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-Dex CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

30

【0169】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例、MTPA〔（-）-メトキシ-（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸）などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

40

【0170】

【発明の実施の形態】

50

以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30の温度を示す。

本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

【0171】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

10

〔配列番号：1〕

参考例1aで用いられるプライマーPARD-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

参考例1aで用いられるプライマーPARD-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

参考例2aで用いられるプライマーXRA-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

参考例2aで用いられるプライマーXRA-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例5aで用いられるPPRE-Uの塩基配列を示す。

20

〔配列番号：6〕

参考例5aで用いられるPPRE-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

参考例5aで用いられるプライマーTK-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

参考例5aで用いられるプライマーTK-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

参考例6aで用いられるプライマーPAG-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：10〕

参考例6aで用いられるプライマーPAG-Lの塩基配列を示す。

30

〔配列番号：11〕

参考例10aで用いられるセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

〔配列番号：12〕

参考例10aで用いられるアンチセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

【0172】

【実施例】

試験例1

マウスにおける血糖および血中脂質(トリグリセリド)低下作用

被検化合物を粉末飼料(CE-2、日本クレア)に0.005%の割合で混合し、肥満・インスリン非依存型糖尿病(II型糖尿病)モデルであるKKA^yマウス(9～12週齢、1群5匹)に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼窩静脈叢から採取し、血液から分離した血漿中のグルコースおよびトリグリセリドを、それぞれLタイプワコーGlu2(和光純薬)およびLタイプワコーTG・H(和光純薬)を用いて、酵素法により定量した。結果を表1に示す。

40

表中、「血糖低下作用(%)」は、被検化合物非投与群の血中グルコース値を100%とした場合の被検化合物投与群の血中グルコース値の低下率(%)を表す。また、「血中脂質低下作用(%)」は、被検化合物非投与群の血中トリグリセリド値を100%とした場合の被検化合物投与群の血中トリグリセリド値の低下率(%)を表す。

【0173】

【表1】

50

被検化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	血中脂質低下作用 (%)	
2 8	4 2	5 6	
2 9	4 6	6 5	
3 0	3 5	5 8	
3 1	5 0	6 9	
3 4	4 9	7 7	10
3 5	3 0	3 2	
4 1	2 5	4 8	
4 2	3 2	1 9	
1 7 9	3 4	3 7	
1 8 0	3 2	3 6	
1 8 1	4 9	4 9	
1 8 5	4 7	4 3	20
1 8 9	5 0	3 8	
1 9 7	4 5	6 5	
2 0 7	4 9	7 2	
2 1 2	5 2	5 5	
2 1 3	5 1	5 2	
2 1 4	4 4	5 2	
2 1 5	5 0	4 5	30
2 1 6	4 6	6 1	
2 1 7	3 4	1 8	
2 1 8	3 4	4 3	
2 2 0	4 4	5 0	
2 2 1	4 6	2 1	
2 2 2	3 6	5 4	

被検化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	血中脂質低下作用 (%)	
2 2 3	3 8	5 5	
2 2 4	4 8	6 0	
2 2 5	3 1	3 5	
2 2 7	4 3	2 6	
2 2 9	4 1	4 9	10
2 3 5	4 3	6 4	
2 3 9	4 2	6 5	
2 4 1	3 8	2 7	
2 4 5	4 2	5 5	
2 4 7	2 5	3 4	
2 5 3	4 9	3 5	
2 5 9	3 4	7 0	20
2 6 0	4 2	4 4	
2 7 2	4 8	6 9	
2 7 4	5 0	6 0	
3 0 0	3 6	3 9	
3 0 5	5 0	5 5	
3 1 1	5 2	2 9	
3 1 3	5 1	4 8	30
3 1 5	5 3	7 0	
3 3 7	4 4	4 8	
3 3 9	5 0	5 4	
3 4 0	4 9	5 5	
3 5 1	5 1	4 9	

【0174】

40

このように本発明化合物は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症（特に、高トリグリセリド血症）、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用であることが分かる。

【0175】

試験例 2

マウスにおける血漿抗動脈硬化指数上昇作用

被検化合物を粉末飼料（CE-2、日本クレア）に0.005%の割合で混合し、肥満・インスリン非依存型糖尿病（II型糖尿病）モデルであるKKAYマウス（9-12週齢、1群5匹）に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼底静脈叢から採取し、血液から分離した血漿を用いて成分測定を行った。総コレステロールは、Lタイ

50

ブワコーコレステロール（和光純薬）で定量した。また、血漿の一部に、HDLコレステロール沈殿試薬（和光純薬）を加えて、非HDLリポ蛋白を沈殿させ、その上清のコレステロール（HDLコレステロール）を測定した。これらのコレステロール値から血漿抗動脈硬化指数 $[(HDLコレステロール / 総コレステロール) \times 100]$ を算出した。結果を表2に示す。

表中、「血漿抗動脈硬化指数上昇作用(%)」は、被検化合物非投与群の血漿抗動脈硬化指数を100%とした場合の被検化合物投与群の血漿抗動脈硬化指数の上昇率(%)を表す。

【0176】

【表2】

10

被検化合物 (実施例番号)	血漿抗動脈硬化指数 上昇作用 (%)
22	12
28	18
29	23
30	19
31	16
34	20
35	14
41	12
185	15
189	20
223	12
224	14
225	12
253	16
259	25
260	22
274	11
299	11
300	12
302	24
303	14
304	13
305	22
313	15
315	11

20

30

40

50

被検化合物 (実施例番号)	血漿抗動脈硬化指数 上昇作用 (%)
316	10
318	22
322	14
332	11
333	11
335	12
337	24
339	22
340	21

10

【0177】

20

このように本発明化合物は、優れた総コレステロール低下作用を有し、高脂血症（特に、高コレステロール血症）などの予防・治療剤として有用であることが分かる。また、本発明化合物は、優れた血漿抗動脈硬化指数上昇作用を有し、高脂血症（特に、低HDL血症）、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用であることが分かる。

【0178】

試験例3 (PPAR-RXRヘテロ二量体リガンド活性)

後述の参考例8aで得られたPPAR:RXR:4ERPP/CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]を含むハムF12培地[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]で培養した後、96ウェルホワイトプレート[コーニングコースター社(Corning Coster Corporation)製、米国]へ 2×10^4 cells/well となるように播種し、37の炭酸ガスインキュベーター中で一晚培養した。

30

ついで、96ウェルホワイトプレートより培地を除去後、80 μ lの0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA)を含むハムF12培地と被検化合物20 μ lとを添加し、37の炭酸ガスインキュベーター中で18~24時間培養した。培地を除去後、HBSS(HANKS' BALANCED SALT SOLUTION)[バイオフィッター社(BIO WHITTAKER)製、米国]で2倍希釈したピッカジーン7.5(和光純薬製)を40 μ l添加し、攪拌後、1420 ARVOマルチラベルカウンター(Multilabel Counter)[パーキンエルマー社(Perkin Elmer)製、米国]を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

40

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム(PRISM)[グラフパッドソフトウェア社(GraphPad Software, Inc.)製、米国]を用いて解析することにより、被検化合物のEC₅₀値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。結果を表3に示す。

【0179】

【表3】

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
24	38	
28	35	
29	160	
30	210	10
31	35	
41	77	
42	19	
43	53	
58	43	
77	21	
98	110	20
104	34	
116	82	
125	26	
137	35	
181	75	
189	14	30
196	42	
197	22	
198	30	
201	63	
210	16	
212	13	40

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
213	7.8	
214	18	
215	20	
216	18	10
218	51	
220	9.6	
221	12	
223	24	
227	22	
229	21	
235	26	20
237	17	
239	35	
245	19	
259	76	
270	99	
271	30	30
272	50	
273	90	
274	82	
277	36	
302	37	
303	52	

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
304	40	
306	17	
307	23	
311	100	10
315	35	
316	3.8	
319	26	
332	29	
333	61	
334	74	20
340	22	
351	20	
367	41	

【0180】

このように、本発明化合物は、優れた PPAR - RXR ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かる。

【0181】

試験例 4 (PPAR - RXR ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例 9a で得られた形質転換体を 0.1% 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬製) を含む DMEM 培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] に懸濁後、96 ウェルホワイトプレート [コーニング コスター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] の各ウェルへ 1×10^4 cells/well となるように 80 μ l ずつ播種した。続いて、被験化合物を 20 μ l 添加し、37、5% CO₂ 条件下で 36 ~ 48 時間培養した。96 ウェルホワイトプレートより培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) [バイオフィッター社 (Bio Whittaker) 製、米国] で 2 倍希釈したピッカジーン LT7.5 (和光純薬製) を 40 μ l 添加し、攪拌後、1420 ARVO マルチラベルカウンター (Multilabel Counter) [パーキンエルマー社 (PerkinElmer) 製、米国] を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を 1 としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム (PRISM) [グラフパッド ソフトウェア社 (GraphPad Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物の EC₅₀ 値 (誘導倍率の最大値の 50% を示す化合物濃度) を算出した。結果を表 4 に示す。

【0182】

【表 4】

10

20

30

40

50

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
22	8.6	
24	9.3	
30	2.6	
31	9.6	10
34	8.1	
35	1.6	
42	1.9	
43	3.7	
44	3.9	
46	6.4	
49	1.7	20
51	3.9	
56	2.8	
58	1.9	
59	9.7	
62	0.81	
63	9.5	30
65	1.8	
75	3.8	
76	1.9	
85	6.0	
86	1.5	
91	6.0	40

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
92	1.9	
94	4.0	
96	1.7	
98	1.2	10
99	0.55	
102	9.1	
104	7.0	
105	7.2	
110	4.6	
111	6.1	20
113	4.8	
116	0.6	
117	1.6	
118	7.2	
122	4.9	
123	2.9	
124	2.4	30
125	1.5	
126	2.2	
127	3.9	
129	4.9	
131	2.7	
137	9.6	40

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
146	5.8	
150	2.7	
152	9.9	
153	1.9	10
154	1.5	
155	3.8	
157	4.7	
168	1.6	
169	5.7	
181	84	20
182	5.6	
186	1.9	
189	2.1	
200	5.9	
201	1.2	
204	4.6	
212	42	30
213	8.3	
223	97	
227	54	
237	6.1	
245	130	
255	9.5	40

被検化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	
258	5.5	
274	320	
278	6.0	
279	5.1	10
304	5.7	
311	280	
316	9.9	
319	5.1	
340	45	
351	72	20
367	150	

【0183】

このように、本発明化合物は、優れた PPAR - RXR ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

【0184】

参考例 1a (ヒト PPAR 遺伝子のクローニング)

ヒト PPAR 遺伝子のクローニングは、膵臓 cDNA (東洋紡製, 商品名: QUICK K-Clone cDNA) を鋳型とし、Schmidt, A. らが報告 (Mol Endocrinol 1992; 6: 1634-1641) している PPAR 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAR D-U; 5' - AAC GGT ACC TCA GCC ATG GAG CA G CCT CAG GAG G - 3' (配列番号: 1)

PAR D-L; 5' - TAA GTC GAC CCG TTA GTA CAT GT C CTT GTA GAT C - 3' (配列番号: 2)

を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。下層混液として、10 x LAP CR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP 溶液 3 μl、12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μl、10 x LAP CR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70 で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社、米国) にセットした後、95 で 2 分間処理した。さらに、95 で 15 秒間、68 で 2 分間のサイクルを 45 回繰り返した後、72 で 8

分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、PPAR 遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-Vector (宝酒造製)に挿入することによりプラスミドpTBT-hPPAR を作製した。

参考例2a (ヒトRXR 遺伝子のクローニング)

ヒトRXR 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、マングルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature)、1990年、345 (6272) 巻、224-229頁] しているRXR 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

10

XRA-U: 5' - TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA
CAT TTC CTG - 3' (配列番号: 3)

XRA-L: 5' - CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG
CGG CGC CTC - 3' (配列番号: 4)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10xLA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ l、滅菌蒸留水10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1ng/ml) を1 μ l、10xLA PCR Buffer 3 μ l、2.5mM dNTP溶液1 μ l、Takara LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水24.5 μ l を混合して上層混液とした。

20

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70 で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 で2分間処理した。さらに、95 で15秒間、68 で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72 で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、RXR 遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-Vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR を得た。

30

【0185】

参考例3a (ヒトPPAR 発現用プラスミドの作製)

pCIベクター (プロメガ (Promega) 社製、米国) をBamHI (宝酒造製) で消化後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1 (東洋紡製) をBsu36I (第一化学薬品製) で消化した後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、両者をDNA Ligation kit (宝酒造製) で連結し、プラスミドpMCMVneoを得た。プラスミドpMCMVneoの5.6Kb KpnI-SalI断片と参考例1a記載のプラスミドpTBT-hPPARのhPPAR 遺伝子を含む1.3kb KpnI-SalI断片を連結し、プラスミドpMCMVneo-hPPAR を作製した。

40

【0186】

参考例4a (ヒトRXR 発現用プラスミドの作製)

参考例3a記載のプラスミドpMCMVneoの5.6Kb EcoRI-SalI断片と参考例2a記載のプラスミドpTBT-hRXRのhRXR 遺伝子を含む1.4kb EcoRI-XhoI断片を連結し、プラスミドpMCMVneo-hRXR を作製した。

【0187】

参考例5a (レポータープラスミドの作製)

アシル CoA オキシダーゼのPPAR応答性エレメント (PPRE) を含むDNA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

50

PPRE - U : 5' - pTCGACAGGGGACCCAGGACAAAGGTCACGT
TCGGGAG - 3' (配列番号: 5)

PPRE - L : 5' - pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCTCTGG
TCCCTG - 3' (配列番号: 6)

まず、PPRE - U、PPRE - Lをアニーリングした後、プラスミド pBlueSc
ript SK+の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPREが4個タンデムに連結したプラスミド pBSS - PPRE4を選択した。

HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TKプロモーター) 領域のクローニングは、
ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987年、15 (13) 巻、5490頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK - U : 5' - CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCAATTG - 3' (配列番号: 7)

TK - L : 5' - TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC - 3' (配列番号: 8)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP溶液 3 μl、12.5 μMプライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合して下層混液とした。また、鑄型として pRL - TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP溶液 1 μl、Takara LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70 °Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 °Cで2分間処理した。さらに、95 °Cで15秒間、68 °Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72 °Cで8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TKプロモーターを含む140 bpのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue - T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglII と NcoI で切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミド pGL3 - Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] のBglII - NcoI 断片と連結してプラスミド pGL3 - TKを作製した。

得られたプラスミド pGL3 - TKのNheI - XhoI 断片 4.9 kbとプラスミド pBSS - PPRE4のNheI - XhoI 断片 200 bp を連結することにより、プラスミド pGL3 - 4ERPP - TKを作製した。

このプラスミド pGL3 - 4ERPP - TKを BamHI (宝酒造製) で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化してDNA断片を得た。一方、pGFP - C1 (東洋紡製) を Bsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6 kbのDNA断片を得た。両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3 - 4ERPP - TK neo を構築した。

【0188】

参考例 6a (ヒトPPAR 遺伝子のクローニング)

10

20

30

40

50

ヒト P P A R 遺伝子のクローニングは、心臓 c D N A (東洋紡製、商品名：Q U I C K - C l o n e c D N A) を鋳型とし、グリーン (G r e e n e) らが報告 [ジーン・エクспRESSION (G e n e E x p r .) 、 1 9 9 5 年、4 (4 - 5) 巻、2 8 1 - 2 9 9 頁] している P P A R 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

P A G - U : 5 ' - G T G G G T A C C G A A A T G A C C A T G G T T G A C A C A G A G - 3 ' (配列番号 : 9)

P A G - L : 5 ' - G G G G T C G A C C A G G A C T C T C T G C T A G T A C A A G T C - 3 ' (配列番号 : 1 0)

を用いた P C R 法により行った。

P C R 反応は、A m p l i W a x P C R G e m 1 0 0 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (H o t S t a r t) 法で行った。まず、1 0 x L A P C R B u f f e r 2 μ l 、 2 . 5 m M d N T P 溶液 3 μ l 、 1 2 . 5 μ M プライマー溶液各 2 . 5 μ l 、 滅菌蒸留水 1 0 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 c D N A (1 n g / m l) を 1 μ l 、 1 0 x L A P C R B u f f e r 3 μ l 、 2 . 5 m M d N T P 溶液 1 μ l 、 T a K a R a L A T a q D N A p o l y m e r a s e (宝酒造製) 0 . 5 μ l 、 滅菌蒸留水 2 4 . 5 μ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液に A m p l i W a x P C R G e m 1 0 0 (宝酒造製) を 1 個添加し、7 0 °C で 5 分間、水中で 5 分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、9 5 °C で 2 分間処理した。さらに、9 5 °C で 1 5 秒間、6 8 °C で 2 分間のサイクルを 3 5 回繰り返した後、7 2 °C で 8 分間処理した。

得られた P C R 産物をアガロースゲル (1 %) 電気泳動し、P P A R 遺伝子を含む 1 . 4 k b の D N A 断片をゲルから回収した後、p T 7 B l u e - T v e c t o r (宝酒造製) に挿入し、プラスミド p T B T - h P P A R を得た。

【 0 1 8 9 】

参考例 7 a (ヒト P P A R 、 R X R 発現用プラスミドの作製)

プラスミド p V g R X R [インビトロジェン (I n v i t r o g e n) 社製、米国] の 7 . 8 k b F s p I - N o t I 断片と参考例 2 a で得られたプラスミド p T B T - h R X R の R X R 遺伝子を含む 0 . 9 k b F s p I - N o t I 断片を連結し、プラスミド p V g R X R 2 を作製した。次に、p V g R X R 2 を B s t X I で切断した後、T 4 D N A ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、K p n I で切断することにより、6 . 5 k b の D N A 断片を得た。

一方、参考例 6 a で得られたプラスミド p T B T - h P P A R を S a l I で切断した後、T 4 D N A ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、K p n I で切断することにより、1 . 4 k b のヒト P P A R 遺伝子を含む D N A 断片を得た。

両 D N A 断片を連結することにより、プラスミド p V g R X R 2 - h P P A R を構築した。

【 0 1 9 0 】

参考例 8 a (ヒト P P A R 、 R X R 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの C H O - K 1 細胞への導入と発現細胞の取得)

1 0 % ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (L i f e T e c h n o l o g i e s , I n c .) 製、米国] を含むハム F 1 2 培地 [ライフテクノロジー社 (L i f e T e c h n o l o g i e s , I n c .) 製、米国] を用いて 1 5 0 c m ² セルカルチャーフラスコ 7 5 0 m l [コーニングコースター社 (C o r n i n g C o s t a r C o r p o r a t i o n) 製、米国] で生育させた C H O - K 1 細胞を 0 . 5 g / L トリプシン - 0 . 2 g / L E D T A (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (L i f e T e c h n o l o g i e s , I n c .) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞を P B S (P h o s p h a t e - b u f f e r e d s a l i n e) [ライフテクノロジー社 (L i f e T e c h n o l o g i e s , I n c .) 製、米国] で洗浄して遠心分離

(1000 rpm, 5分)し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。

すなわち、0.4 cm ギャップのキュベットに、 8×10^6 細胞と参考例7aで得られたプラスミド pVgR XR2 - hPPAR 10 μ g と参考例5aで得られたレポータープラスミド pGL3 - 4ERPP - TK neo 10 μ g を加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス960 μ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を500 μ g/ml とゼオシン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を250 μ g/ml になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/ml となるように希釈して96ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、37 の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を24ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、10 μ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR : R XR : 4ERPP / CHO - K1細胞を選択した。

【0191】

参考例9a (ヒトPPAR、R XR 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCOS-1細胞への導入と形質転換体の取得)

COS-1細胞を150 cm^2 セルカルチャーフラスコ [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に 5×10^6 cells / 50ml 播種し、37、5% CO_2 条件下で24時間培養した。次に、リポフェクトアミン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。

まず、リポフェクトアミン 125 μ l、PLUS Reagent (インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国) 100 μ l、参考例3aで得られたプラスミド pMCMVneo - hPPAR 2.5 μ g、参考例4aで得られたプラスミド pMCMVneo - hR XR 2.5 μ g および参考例5aで得られたレポータープラスミド pGL3 - 4ERPP - TK neo 5 μ g、pRL - tk [プロメガ (Promega) 社製、米国] 5 μ g を opti - MEM [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] 5ml に混合して、トランスフェクション混合液を作製した。

次に、opti - MEMで洗浄したCOS-1細胞に上記トランスフェクション混合液と opti - MEM 20ml を添加し、37、5% CO_2 条件下で3時間培養した。得られるCOS-1細胞に0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬製) を含むDMEM培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 25ml を添加し、37、5% CO_2 条件下で18~24時間培養して形質転換体を得た。

参考例10a (ヒトGPR40の発現ベクターの構築)

ヒトGPR40をコードするDNA断片は以下のようなPCR法により取得した。すなわち、5' > CGTCGACCCGGCGGCCCATGGACCTGCCCCCG < 3' で示されるオリゴDNA (配列番号: 11) をセンス鎖プライマーとして、5' > CATCGATTAGCAGTGGCGTTACTTCTGGGACTT < 3' で示されるオリゴDNA (配列番号: 12) をアンチセンス鎖プライマーとして、各々20 pmol、10x Advantage (登録商標) 2 PCR Buffer (CLONTECH) 5 μ l、50x dNTP mix (CLONTECH) 1 μ l、50x Advantage 2 Polymerase Mix (CLONTECH) 1 μ l、鋳型DNAとしてヒト膵臓cDNA液 (CLONTECH) 1 μ l を含む混合液50 μ l を調製し、サーマ

10

20

30

40

50

ルサイクラー (GeneAmp (登録商標) PCR system model 9700 (Applied Biosystems)) を用いて 96、1 分、続いて 96、30 秒 61、30 秒 72、120 秒を 35 サイクル繰り返し、さらに 72、10 分で伸長反応させるプログラムで PCR 反応を行った。反応終了液をアガロースゲル電気泳動することにより単一のプロダクトを得、TAKA クローニングキット (Invitrogen) を用いてクローニングし、遺伝子配列を確認した。PCR エラーがないクローンについて、制限酵素 Sal I (宝酒造)、Cla I (宝酒造) で二重消化した後、アガロースゲル電気泳動して、単一のプロダクトを切り出した。得られた断片 (約 1 kb) を pAKKO-111 ベクターに導入し、CHO 細胞のトランスフェクション用に用いた。

【0192】

10

参考例 1

塩化 N - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンカルボキシミドイル (11.00 g)、4 - ペンチン - 1 - オール (4.98 g) およびテトラヒドロフラン (150 ml) の混合物に、トリエチルアミン (10 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を 0 で滴下した後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロパノール (10.68 g, 収率 80%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 59 ~ 60。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.41 (1H, br t), 1.92 - 2.14 (2H, m), 2.88 - 3.05 (2H, m), 3.68 - 3.86 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.66 - 7.76 (2H, m), 7.87 - 7.97 (2H, m)。

参考例 2

3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロパノール (9.68 g)、トリエチルアミン (6.5 ml) および酢酸エチル (150 ml) の混合物に、塩化メタンスルホニル (3.3 ml) の酢酸エチル溶液 (10 ml) を 0 で滴下した後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部からメタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (11.78 g, 収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.96 - 2.10 (2H, m), 2.86 - 2.96 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.24 - 4.34 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.65 - 7.76 (2H, m), 7.86 - 7.97 (2H, m)。

参考例 3

3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (29.55 g)、臭化ベンジル (35 ml)、炭酸カリウム (40.99 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (300 ml) の混合物を 90 で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ベンジル (51.33 g, 収率 92%) を無色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.18 - 7.47 (15H, m)。

【0193】

参考例 4

50

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ベンジル (5 0 . 8 8 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 0 m l)、テトラヒドロフラン (2 0 0 m l) およびエタノール (2 0 0 m l) の混合物を室温で 5 時間還流した後、1 規定塩酸 (2 0 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (3 6 . 9 1 g , 収率 9 5 %) を得た。アセトン - イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 1 6 3 ~ 1 6 4 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 5 . 2 7 (2 H , s) , 6 . 5 2 (1 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (1 0 H , m) 。

参考例 5

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (3 3 . 0 0 g)、ヨウ化メタン (8 . 5 m l)、炭酸カリウム (1 8 . 8 8 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (3 3 . 4 8 g , 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 5 3 ~ 5 4 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 3 . 7 7 (3 H , s) , 5 . 2 8 (2 H , s) , 6 . 4 4 (1 H , s) , 7 . 3 2 - 7 . 4 9 (1 0 H , m) 。

参考例 6

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 5 . 0 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 0 . 9 2 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 0 . 3 0 g , 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン - イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 2 2 7 ~ 2 2 8 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 3 . 7 7 (3 H , s) , 6 . 3 2 (1 H , s) , 7 . 3 5 - 7 . 5 4 (5 H , m) , 1 0 . 7 7 (1 H , br s) 。

【 0 1 9 4 】

参考例 7

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 4 . 5 3 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (1 . 7 9 g) を 0 でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10 水和物 (1 5 . 2 0 g) を 0 でゆっくりと加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (1 1 . 6 5 g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 7 ~ 8 8 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 1 . 7 9 (1 H , t , $J = 6 . 0$ Hz) , 4 . 6 1 (2 H , d , $J = 6 . 0$ Hz) , 5 . 2 8 (2 H , s) , 5 . 9 4 (1 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 6 0 (1 0 H , m) 。

参考例 8

(3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (1 1 . 2 0 g)、活性二酸化マンガン (3 0 . 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 :

10

20

30

40

50

2, 容積比) 溶出部から、3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒド (10.10 g, 収率 91%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.31 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.32 - 7.52 (10H, m), 9.78 (1H, s)。

参考例 9

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒド (6.24 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5.55 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、960 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (7.33 g, 収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.29 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.33 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.28 - 7.55 (10H, m)。

【0195】

参考例 10

(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (7.33 g)、5% パラジウム - 炭素 (7.11 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (4.85 g, 収率 89%) を無色結晶として得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 150 ~ 151。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.52 - 2.60 (2H, m), 2.86 - 2.94 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.59 (1H, s), 7.33 - 7.51 (5H, m)。

参考例 11

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1.45 g)、臭化ベンジル (1.16 ml)、炭酸カリウム (1.54 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (2.20 g, 収率 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.86 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.21 (1H, s), 7.27 - 7.50 (5H, m)。

参考例 12

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (9.60 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (890 mg) を 0 でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (8.43 g) を 0 でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (8.52 g

, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.72 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 4.58 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 5.64 (1H, s), 7.27 - 7.50 (5H, m)。

【0196】

参考例 13

(3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(9.40g)、活性二酸化マンガン(29.10g)およびテトラヒドロフラン(200ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から、3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(6.05g, 収率65%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点49.5~50.5。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.05 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.26 - 7.51 (5H, m), 9.73 (1H, s)。

参考例 14

3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(3.05g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(3.25g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、575mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、(E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロペン酸エチル(3.34g, 収率83%)を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.27 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.27 - 7.53 (6H, m)。

参考例 15

(E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロペン酸エチル(730mg)、10%パラジウム-炭素(73mg)およびメタノール(15ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、1時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル(440mg, 収率87%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点132~135。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.59 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.39 (1H, s)。

40

【0197】

参考例 16

3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(23.10g)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(25.09g)、炭酸カリウム(19.00g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(300ml)の混合物を100 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(40.22g, 収率97%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶

50

した。融点 88 ~ 89 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.64 - 8.72 (1H, m), 9.00 (1H, s)。

参考例 17

3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (35.19 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (360 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (29.33 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 157 ~ 158 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.98 - 8.04 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.60 - 8.66 (1H, m)。

参考例 18

塩化 N - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンカルボキシミドイル (13.11 g)、5 - ヘキシン - 1 - オール (5.88 g) およびテトラヒドロフラン (300 ml) の混合物に、トリエチルアミン (17 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を 0 で滴下した後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (13.92 g, 収率 83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 68 ~ 69 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.60 - 1.98 (4H, m), 2.80 - 2.95 (2H, m), 3.66 - 3.78 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.66 - 7.76 (2H, m), 7.86 - 7.96 (2H, m)。

【 0198 】

参考例 19

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7.00 g)、トリエチルアミン (4 ml) および酢酸エチル (180 ml) の混合物に、塩化メタンスルホン (2 ml) の酢酸エチル溶液 (20 ml) を 0 で滴下した後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部からメタンスルホン酸 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブチル (8.42 g, 収率 95%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.78 - 2.04 (4H, m), 2.82 - 2.94 (2H, m), 3.14 (3H, s), 4.22 - 4.34 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.65 - 7.76 (2H, m), 7.86 - 7.97 (2H, m)。

参考例 20

10

20

30

40

50

3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (5 . 0 0 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 . 9 5 g)、炭酸カリウム (3 . 8 0 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を 1 0 0 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (8 . 6 1 g , 収率 9 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 4 ~ 9 5 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 2 - 1 . 4 4 (9 H , m) , 3 . 5 2 - 3 . 6 8 (1 H , m) , 4 . 3 3 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 8 . 0 3 (1 H , d d , J = 2 . 2 , 8 . 8 H z) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 6 8 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 8 . 9 8 (1 H , s) 。

参考例 2 1

3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (8 . 5 0 g) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (6 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (7 . 2 0 g , 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 9 ~ 1 2 0 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 6 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 1 . 4 5 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) , 3 . 0 5 - 3 . 2 4 (1 H , m) , 4 . 6 7 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 7 . 9 2 - 8 . 1 0 (2 H , m) , 8 . 4 9 (1 H , s) , 8 . 5 9 - 8 . 6 7 (1 H , m) 。

【 0 1 9 9 】

参考例 2 2

[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (5 . 8 5 g)、活性二酸化マンガン (1 5 . 4 4 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (5 . 2 2 g , 収率 9 0 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 9 ~ 9 0 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 8 (6 H , d , J = 7 . 0 H z) , 3 . 4 2 - 3 . 5 9 (1 H , m) , 8 . 0 6 (1 H , d d , J = 2 . 2 , 8 . 4 H z) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 7 0 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 9 . 0 4 (1 H , s) , 1 0 . 0 6 (1 H , s) 。

参考例 2 3

3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (5 . 0 0 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (4 . 0 5 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、7 3 0 m g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸

エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (5 . 9 3 g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 2 ~ 1 1 3 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 3 7 (6 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) , 3 . 1 4 - 3 . 3 2 (1 H , m) , 4 . 2 6 (2 H , q , $J = 7 . 4$ Hz) , 6 . 2 9 (1 H , d , $J = 1 6 . 0$ Hz) , 7 . 6 3 (1 H , d , $J = 1 6 . 0$ Hz) , 7 . 9 6 - 8 . 1 5 (2 H , m) , 8 . 6 3 - 8 . 6 9 (1 H , m) , 8 . 7 5 (1 H , s) 。

10

参考例 2 4

(E) - 3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (5 . 8 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 3 5 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 . 8 2 g , 定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 7 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 3 3 (6 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) , 2 . 5 8 - 3 . 1 6 (5 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 7 . 9 0 - 8 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 2 6 - 8 . 3 3 (1 H , m) , 8 . 5 6 - 8 . 6 4 (1 H , m) 。

20

【 0 2 0 0 】

参考例 2 5

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 . 8 2 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (4 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 . 5 0 g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 7 ~ 8 8 。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 3 (6 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 8 2 - 2 . 0 2 (2 H , m) , 2 . 5 3 - 2 . 6 8 (2 H , m) , 2 . 9 5 - 3 . 1 6 (1 H , m) , 3 . 6 8 - 3 . 8 4 (2 H , m) , 7 . 9 0 - 8 . 0 8 (2 H , m) , 8 . 2 8 (1 H , s) , 8 . 5 7 - 8 . 6 4 (1 H , m) 。

40

参考例 2 6

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (1 . 9 0 g) のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (1 5 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、(3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (1 . 7 0 g , 収率 9

50

6%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.04 - 3.27 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.64 (1H, s), 7.97 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.60 - 8.64 (1H, m)。

参考例 27

(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(1.70g)、活性二酸化マンガン(5.11g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(1.41g, 収率83%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点112~113。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.07 - 3.25 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.98 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.60 - 8.65 (1H, m), 9.75 (1H, s)。

【0201】

参考例 28

3-(3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(12.98g)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(11.10g)、炭酸カリウム(12.33g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)の混合物を100で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液(140ml)を0で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から、3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(6.10g, 収率32%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点85~86。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.65 (1H, br t), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.64 - 3.78 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.53 - 8.59 (1H, m)。

参考例 29

1-メチル-3-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(4.74g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液(30ml)を0で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から、(1-メチル-3-[3-メチル

- 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)メタノール (4 . 1 8 g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 8 ~ 1 2 9 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 8 (1 H , t , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 4 . 5 9 (2 H , d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 5 . 6 3 (1 H , s) , 7 . 9 4 - 8 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 5 6 (1 H , s) , 8 . 5 8 - 8 . 6 7 (1 H , m) 。

参考例 3 0

(1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)メタノール (4 . 0 0 g)、活性二酸化マンガン (1 2 . 1 8 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒド (3 . 3 9 g , 収率 8 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 0 ~ 1 3 1 。

【 0 2 0 2 】

参考例 3 1

3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 5 . 8 8 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (2 5 . 1 4 g)、炭酸カリウム (3 4 . 1 1 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 0 m l) の混合物を 1 0 0 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3 8 . 4 5 g , 収率 8 5 %) を無色結晶として得た。イソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 2 ~ 1 0 3 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 0 3 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 3 8 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 6 6 - 1 . 8 8 (2 H , m) , 2 . 8 6 - 3 . 0 0 (2 H , m) , 4 . 3 3 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 9 9 - 8 . 1 6 (2 H , m) , 8 . 6 5 - 8 . 7 2 (1 H , m) , 8 . 9 9 (1 H , s) 。

参考例 3 2

3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3 6 . 4 1 g) のテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (2 5 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (3 0 . 2 2 g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 0 3 (3 H , t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5 (1 H , t , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 1 . 6 5 - 1 . 8 8 (2 H , m) , 2 . 6 5 - 2 . 7 7 (2 H , m) , 4 . 6 4 (2 H , d , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 9 3 - 8 . 0 8 (2 H , m) , 8 . 4 9 (1 H , s) , 8 . 6 1 - 8 . 6 6 (1 H , m) 。

参考例 3 3

10

20

30

40

50

[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(10.00g)、活性二酸化マンガン(29.48g)およびテトラヒドロフラン(300ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(8.87g,収率89%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点52~53。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.03 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.68-1.89 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.67-8.74 (1H, m), 9.04 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

【0203】

参考例34

3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(8.70g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(8.25g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、1.45g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロピオン酸エチル(10.14g,収率93%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点104~105。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.04 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.67-1.89 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.97-8.11 (2H, m), 8.64-8.68 (1H, m), 8.75 (1H, s)。

参考例35

(E)-3-(3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(10.00g)、5%パラジウム-炭素(3.03g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、1時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、3-(3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(9.36g,収率93%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点73~74。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.62-1.86 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.91-8.04 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.58-8.64 (1H, m)。

参考例36

3-(3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(9.10g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液(60ml)を0で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出

した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (7.61 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 96 ~ 97。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32 (1H, br t), 1.64 - 1.99 (4H, m), 2.50 - 2.68 (4H, m), 3.68 - 3.80 (2H, m), 7.91 - 8.05 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.58 - 8.63 (1H, m)。

【0204】

参考例 37

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (25.50 g)、臭化ベンジル (17.8 ml)、炭酸カリウム (31.10 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (250 ml) の混合物を 50 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (31.90 g, 収率 82%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 66 ~ 67。

参考例 38

3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (18.00 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (2.62 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (22.20 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (23.90 g, 収率 91%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.24 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.28 - 7.47 (5H, m)。

参考例 39

(3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (18.40 g)、活性二酸化マンガン (40.00 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を室温で 9 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (14.80 g, 収率 81%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.78 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.29 - 7.50 (5H, m), 7.69 (1H, s), 9.76 (1H, s)。

【0205】

参考例 40

カリウム t - ブトキシド (2.24 g) およびジメトキシエタン (10 ml) の混合物に、p - トルエンシルホニルメチルイソシアニド (2.05 g) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液を - 78 で加え、5 分間かき混ぜた後、3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2.16 g) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液を加えた。そのままの温度で 1 時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら 1 時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール (380 ml) を加え、1 時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層

10

20

30

40

50

は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から (3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アセトニトリル (1.86 g, 収率 82%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.43 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.29 - 7.47 (5H, m)。

参考例 4 1

(3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アセトニトリル (12.0 g)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を 21 時間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物、ヨウ化メチル (4.95 ml)、炭酸カリウム (14.7 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から (3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (12.2 g, 収率 88%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.41 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30 - 7.46 (5H, m)。

参考例 4 2

(3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (12.2 g)、5% パラジウム - 炭素 (25.0 g)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、5 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム - 炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (6.33 g, 収率 79%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶した。融点 118 ~ 119 。

【0206】

参考例 4 3

3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (7.76 g)、臭化ベンジル (3.97 ml)、炭酸カリウム (6.91 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (75 ml) の混合物を 50 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (8.29 g, 収率 77%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 113 ~ 114 。

参考例 4 4

3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (8.06 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (0.95 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (8.06 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (5.91 g, 収率 84%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 93 ~ 94 。

参考例 4 5

(3 - ベンジルオキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (5. 50

6.1 g)、活性二酸化マンガン(15.00 g)およびテトラヒドロフラン(75 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(5.03 g, 収率90%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点153~154。

【0207】

参考例46

カリウムt-ブトキシド(3.82 g)およびジメトキシエタン(20 ml)の混合物に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(3.51 g)のジメトキシエタン(20 ml)溶液を-78で加え、5分間かき混ぜた後、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(4.73 g)のジメトキシエタン(80 ml)溶液を加えた。そのままの温度で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール(100 ml)を加え、1時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル(3.31 g, 収率67%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点102~103。

10

20

参考例47

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル(3.01 g)、6規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を3日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸(2.63 g, 収率82%)を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点105~106。

参考例48

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸(2.47 g)、ヨウ化メチル(0.75 ml)、炭酸カリウム(2.21 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(2.55 g, 収率99%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点74~75。

30

【0208】

参考例49

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(2.35 g)、5%パラジウム-炭素(4.00 g)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびメタノール(25 ml)の混合物を水素雰囲気下、1時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.58 g, 収率93%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点144~145。

40

参考例50

臭化[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム(18.86 g)、水素化ナトリウム(60%、油性、1.70 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を室温で30分間かき混ぜた後、3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアル

50

デヒド (9 . 0 0 g) を加え、70 で5時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物、5%パラジウム - 炭素 (2 . 0 4 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、1時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム - 炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) に溶解し、1規定塩酸 (2 0 0 m l) およびメタノール (5 0 m l) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブタナール (8 . 0 8 g , 収率 7 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 7 1 ~ 7 2 。

10

参考例 5 1

4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブタナール (7 . 8 5 g)、メタノール (2 0 m l) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (7 0 0 m g) を0 でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - ブタノール (7 . 4 8 g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 0 ~ 8 1 。

20

【 0 2 0 9 】

参考例 5 2

臭化 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチルテトラフェニルホスホニウム (1 8 . 9 5 g) と N , N - ジメチルホルムアミド (1 7 8 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 . 7 1 g) を加え、室温で30分かき混ぜた。次いで、3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 0 . 0 9 g) を加え、室温で終夜、70 で4時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 5 , 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、5%パラジウム - 炭素 (1 . 2 8 g) およびエタノール (1 7 4 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で3 . 5時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮し、2 - { 4 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 2 . 8 4 g , 収率 9 8 %) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 3 2 (6 H , d , J = 7 . 0 H z) , 1 . 7 2 - 1 . 8 2 (4 H , m) , 2 . 4 6 - 2 . 5 8 (2 H , m) , 2 . 9 2 - 3 . 1 0 (1 H , m) , 3 . 8 2 - 4 . 0 0 (4 H , m) , 4 . 8 8 - 4 . 9 6 (1 H , m) , 7 . 8 8 - 7 . 9 8 (1 H , m) , 8 . 0 2 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 2 7 (1 H , s) , 8 . 5 6 - 8 . 6 1 (1 H , m) 。

40

参考例 5 3

2 - { 4 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 2 . 8 4 g)、1規定塩酸 (1 0 0 m l)、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) およびメタノール (1 0 0 m l) の混合物を50 で終夜かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピ

50

リジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} ブチルアルデヒド (1 1 . 2 5 g , 収率 9 9 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 2 (6 H , d , J = 6 . 9 H z) , 1 . 9 0 - 2 . 0 6 (2 H , m) , 2 . 4 4 - 2 . 6 0 (4 H , m) , 2 . 9 4 - 3 . 0 7 (1 H , m) , 7 . 9 0 - 7 . 9 8 (1 H , m) , 8 . 0 2 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 8 . 2 7 (1 H , s) , 8 . 5 5 - 8 . 6 1 (1 H , m) , 9 . 7 8 - 9 . 8 1 (1 H , m) 。

参考例 5 4

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブチルアルデヒド (1 1 . 2 5 g) のエタノール (1 7 0 m l) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1 . 5 7 g) を室温で加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (6 . 1 1 g , 収率 5 4 %) を無色結晶として得た。また、その際に原料である 4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブチルアルデヒド (2 . 4 6 g) も回収された。得られた無色結晶は酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 6 7 ~ 6 8 。

10

20

【 0 2 1 0 】

参考例 5 5

(3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (1 8 . 9 5 g) 、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 4 . 5 9 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (4 7 8 m l) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後に、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 0 . 8 2 g) を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、[3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸エチル (1 1 . 2 7 g , 収率 4 1 %) を無色油状物として得た。

30

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

参考例 5 6

[3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸エチル (1 1 . 2 7 g) のテトラヒドロフラン (4 0 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (1 1 7 m l) を 0 で滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、2 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] エタノール (4 . 3 8 g , 収率 4 5 %) を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 7 5 ~ 7 6 。

40

参考例 5 7

3 - (3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (7 . 4 0 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の溶液に二炭酸ジ - t e r t - ブチル (9 . 7 1 m

50

1) とトリエチルアミン (5.89 ml) を室温で加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物を得た。得られた残留物、ベンジルアルコール (5.00 ml)、トリブチルホスフィン (20.1 ml) およびテトラヒドロフラン (805 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (52.9 ml) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6, 容積比) 溶出部から、3-ベンジルオキシ-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.08 g, 収率 34%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.61 (9H, s), 2.53 - 2.60 (2H, m), 2.66 - 2.73 (2H, m), 4.11 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.34 (2H, s), 7.27 - 7.46 (5H, m), 7.65 (1H, s).

【0211】

参考例 58

3-ベンジルオキシ-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.08 g) の酢酸エチル (13.6 ml) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (43.6 ml) を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、3-(3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル (3.92 g, 定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.04 - 2.59 (2H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.25 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.25 - 7.45 (5H, m).

参考例 59

3-(3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル (2.84 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、497 mg) および N,N -ジメチルホルムアミド (104 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.26 g) を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、3-[3-ベンジルオキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル (3.14 g, 収率 72%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 - 2.65 (2H, m), 2.74 - 2.81 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.35 (2H, s), 7.39 - 7.43 (3H, m), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 - 7.94 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.53 - 8.57 (1H, m).

参考例 60

3-[3-ベンジルオキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル (3.14 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (16.5 ml) を 0 で滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、3-[3-ベンジルオキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-

2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (2 . 4 1 g , 収率 8 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 7 9 ~ 8 1 。

【 0 2 1 2 】

参考例 6 1

4 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - ブタノール (1 . 2 0 g)、トリエチルアミン (6 1 3 μ L) 及びテトラヒドロフラン (3 7 m l) の混合物に室温で塩化メタンスルホニル (3 4 1 μ L) を加え、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、メタンスルホン酸 4 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブチル (1 . 2 5 g , 収率 8 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 7 ~ 8 9 。

10

参考例 6 2

5 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (3 . 4 5 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (3 . 4 1 m l) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、6 8 4 m g) を加え、室温で2日間かき混ぜた。反応混合物を 0 . 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 0 0 g) およびエタノール (1 5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で2時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から、3 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (2 . 5 4 g , 収率 8 0 %) を褐色油状物として得た。

20

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 4 (3 H , t , J = 6 . 8 H z) , 2 . 5 2 - 2 . 6 4 (2 H , m) , 2 . 8 2 - 2 . 9 4 (2 H , m) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , q , J = 6 . 8 H z) , 4 . 9 4 (1 H , b r s) , 6 . 6 1 - 6 . 7 4 (3 H , m) 。

30

【 0 2 1 3 】

参考例 6 3

3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (3 . 0 0 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 . 3 5 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、6 2 0 m g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (3 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 . 8 5 g , 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 9 ~ 1 0 0 。

40

参考例 6 4

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (1 0 . 0 5 g)、活性二酸化マンガン (3 1 . 4 8 g) および

50

テトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (8.94 g, 収率 90%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 226 ~ 227。

参考例 65

3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (8.30 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (8.50 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (75 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、1.50 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロペン酸エチル (9.53 g, 収率 90%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 131 ~ 132。

10

【0214】

参考例 66

(E) - 3 - (3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロペン酸エチル (9.00 g)、5% パラジウム - 炭素 (2.42 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - (3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (8.45 g, 収率 93%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 50 ~ 51。

20

参考例 67

3 - (3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (7.00 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (50 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5.63 g, 収率 92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 103 ~ 104。

30

参考例 68

2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (9.90 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (1.15 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (11.03 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジルアルコール (9.94 g, 定量的) を無色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.97 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.09 (2H, s), 6.86 - 6.96 (2H, m), 7.01 - 7.12 (1H, m), 7.28 - 7.49 (5H, m)。

【0215】

50

参考例 69

2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジルアルコール (9 . 9 0 g)、アセトン シアンヒドリン (4 . 6 0 g)、トリフェニルホスフィン (1 6 . 2 1 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (2 6 . 4 9 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) アセトニトリル (8 . 6 2 g , 収率 8 4 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 5 3 (2 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 5 . 0 9 (2 H , s) , 6 . 9 0 - 7 . 1 4 (3 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 4 6 (5 H , m) . 10

参考例 70

(2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) アセトニトリル (8 . 6 2 g)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 0 m l) およびエタノール (2 0 0 m l) の混合物を、還流下、終夜かき混ぜた。冷却後、反応混合物に濃塩酸 (3 0 m l) をゆっくりと加えて酸性にした。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。

得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物、1 0 % 塩酸 - メタノール溶液 (2 0 0 m l) およびメタノール (2 0 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (7 . 4 0 g , 収率 7 6 %) を無色油状物として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 1 (5 H , s) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 5 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 7 9 - 7 . 1 0 (3 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 5 6 (5 H , m) .

参考例 71

(2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (7 . 4 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 3 9 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (5 . 0 1 g , 収率 9 9 %) を無色油状物として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 8 (2 H , s) , 3 . 7 0 (3 H , s) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 5 . 8 8 (1 H , s) , 6 . 7 6 - 6 . 8 6 (3 H , m) .

【 0 2 1 6 】

参考例 72

3 , 5 - ジヒドロキシ安息香酸メチル (5 0 0 m g)、臭化ベンジル (1 7 . 7 m l)、炭酸カリウム (2 0 . 6 2 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (2 5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から、無色結晶を得た。得られた無色結晶、ヨウ化メチル (4 . 6 m l)、炭酸カリウム (7 . 9 0 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ安息香酸メチル (1 5 . 5 4 g , 収率 3 8 %) を淡黄色油状物として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 9 1 (3 H , s) , 5 . 0 8 (2 H , s) , 6 . 7 3 (1 H , t , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$) , 50

7.19 - 7.46 (7H, m)。

参考例 7 3

水素化リチウムアルミニウム (5.40 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に、0 で 3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ安息香酸メチル (15.54 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液をゆっくり加えた後、室温で 30 分かき混ぜた。アセトン (80 ml) をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水 (15.4 ml) を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) メタノール (14.00 g, 定量的) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.69 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.53 - 6.55 (1H, m), 6.66 - 6.68 (1H, m), 7.29 - 7.45 (5H, m)

参考例 7 4

(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) メタノール (6.03 g)、活性二酸化マンガン (18.0 g) およびテトラヒドロフラン (80 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、ジエチルホスホノ酢酸エチル (4.84 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、950 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) プロペン酸エチル (3.96 g, 収率 51%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.06 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.75 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.30 - 7.45 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 15.9 Hz)。

【0217】

参考例 7 5

(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) プロペン酸エチル (3.96 g)、5% パラジウム - 炭素 (0.4 g) およびエタノール (25 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチル (2.78 g, 収率 98%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.22 (1H, s), 6.25 - 6.35 (3H, m)。

参考例 7 6

(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) メタノール (8.00 g)、アセトンシアンヒドリン (4.65 ml)、トリブチルホスフィン (13.3 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (16.53 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲル

10

20

30

40

50

カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) アセトニトリル (5 . 7 7 g , 収率 7 0 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 8 (2 H , s) , 3 . 7 8 (3 H , s) , 5 . 0 5 (2 H , s) , 6 . 4 6 - 6 . 5 6 (3 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 4 5 (5 H , m) 。

参考例 7 7

(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) アセトニトリル (5 . 7 7 g)、水酸化カリウム (4 . 5 0 g) およびエチレングリコール (5 0 m l) の混合物を 1 2 0 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、残留物を得た。得られた残留物、ヨウ化メチル (1 . 8 0 m l)、炭酸カリウム (4 . 0 0 g) および N,N -ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4 . 4 3 g , 収率 6 8 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 5 6 (2 H , s) , 3 . 6 9 (3 H , s) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 5 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 4 4 - 6 . 4 7 (2 H , m) , 6 . 5 1 - 6 . 5 4 (1 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 4 5 (5 H , m) 。

【 0 2 1 8 】

参考例 7 8

(3 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4 . 4 3 g)、5 % パラジウム - 炭素 (0 . 4 4 g) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から、(3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 . 9 7 g , 収率 9 7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 5 4 (2 H , s) , 3 . 7 0 (3 H , s) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 5 . 3 8 (1 H , br s) , 6 . 3 2 (1 H , t , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 3 5 - 6 . 4 2 (2 H , m) 。

参考例 7 9

(4 - ヒドロキシフェニル) アセトニトリル (1 5 . 0 g)、臭化ベンジル (1 3 . 6 m l)、炭酸カリウム (1 5 . 6 g) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水でよく洗浄後、乾燥し、(4 - ベンジルオキシフェニル) アセトニトリル (2 4 . 1 2 g , 収率 9 6 %) を得た。融点 7 0 ~ 7 1 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 8 (2 H , s) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 6 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 4 5 (5 H , m) 。

参考例 8 0

(4 - ベンジルオキシフェニル) アセトニトリル (6 0 0 m g)、ヨウ化メチル (2 0 . 0 m l) およびジメチルスルホキシド (2 0 0 m l) の混合物に、5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を 0 でゆっくり加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水でよく洗浄後、乾燥し、2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル (2 5 . 8 8 g , 収率 9 9 %) を得た。融点 6 3 ~ 6 4 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 7 0 (6 H , s) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 0 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 4 5 (7 H , m) 。

10

20

30

40

50

【0219】

参考例 8 1

2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル (25.88 g)、水酸化カリウム (20.34 g) およびエチレングリコール (200 ml) の混合物を 120 で 2 日間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (27.62 g, 収率 99%) を得た。融点 128 ~ 130。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.58 (6H, s), 5.05 (2H, s), 6.92 - 6.97 (2H, m), 7.29 - 7.45 (7H, m)。

10

参考例 8 2

2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (27.62 g)、硫酸 (6 ml) およびエタノール (500 ml) の混合物を 14 時間還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、重曹水および水でよく洗浄後、乾燥し、2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (28.20 g, 収率 92%) を得た。融点 54 ~ 55。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.82 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.04 (2H, s), 6.90 - 6.95 (2H, m), 7.24 - 7.45 (7H, m)。

20

参考例 8 3

2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (28.20 g)、5% パラジウム - 炭素 (2.8 g) およびエタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (17.20 g, 収率 87%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (6H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, s), 6.74 - 6.79 (2H, m), 7.18 - 7.23 (2H, m)。

30

【0220】

参考例 8 4

(3 - ベンジルオキシフェニル)メタノール (22.09 g) およびジクロロエタン (250 ml) の混合物に、0 で塩化チオニル (14.8 ml) を加え、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物を重曹水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、残留物を得た。得られた残留物、シアン化ナトリウム (5.32 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を 50 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシフェニル)アセトニトリル (19.64 g, 収率 85%) を淡黄色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.72 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 - 6.96 (3H, m), 7.24 - 7.45 (6H, m)。

参考例 8 5

(3 - ベンジルオキシフェニル)アセトニトリル (19.64 g)、ヨウ化メチル (16.5 ml) およびジメチルスルホキシド (200 ml) の混合物に、50% 水酸化ナトリウム水溶液 (28.2 g) を 0 でゆっくり加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M

50

g SO₄) 後、濃縮し、2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(21.63 g, 収率98%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.71(6H, s), 5.08(2H, s), 6.90-6.94(1H, m), 7.05-7.11(2H, m), 7.28-7.47(6H, m)。

参考例86

2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(21.63 g)、水酸化カリウム(17.0 g)およびエチレングリコール(150 ml)の混合物を120 で2日間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(20.68 g, 収率89%)を黄色結晶として得た。融点114~116。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.58(6H, s), 5.05(2H, s), 6.85-6.89(2H, m), 6.98-7.05(2H, m), 7.23-7.46(6H, m)。

【0221】

参考例87

2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパン酸(20.68 g)、炭酸カリウム(10.6 g)、ヨウ化メチル(7.1 ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(160 ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5, 容積比)溶出部から、2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル(19.62 g, 収率90%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.56(6H, s), 3.63(3H, s), 5.05(2H, s), 6.84-6.97(3H, m), 7.22-7.46(6H, m)

参考例88

2-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル(19.62 g)、5%パラジウム-炭素(2.0 g)およびエタノール(100 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から、2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル(12.32 g, 収率92%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.56(6H, s), 3.66(3H, s), 5.35(1H, s), 6.72(1H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.0 Hz), 6.83(1H, t, J=2.1 Hz), 6.89(1H, ddd, J=7.8, 1.7, 1.0 Hz), 7.19(1H, t, J=7.9 Hz)

参考例89

3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(25.30 g)、炭酸カリウム(15.20 g)、臭化ベンジル(21.7 ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(250 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン-クロロホルム(3:10:12, 容積比)溶出部から、3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(24.62 g, 収率59%)を得た。エタノールから再結晶した。融点123~124

¹H-NMR(CDCl₃): 5.21(2H, s), 5.79(1H, s), 7.04(1H, d, J=8.3 Hz), 7.38-7.47(7H, m)

, 9.84 (1H, s)。

【0222】

参考例90

3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(10.60g)、炭酸カリウム(12.84g)、クロロメチルメチルエーテル(5.2ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、トルエンで抽出した。トルエン層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、ジエチルホスホノ酢酸エチル(12.38g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(90ml)の混合物に、
0 で水素化ナトリウム(60%、油性、2.43mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、(E)-3-[3-ベンジルオキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]プロペン酸エチル(13.48g,収率85%)を淡黄色油状物として得た。

10

20

¹H-NMR(CDCl₃): 1.33(3H, t, J=7.1 Hz), 3.53(3H, s), 4.25(2H, q, J=7.1 Hz), 5.19(2H, s), 5.25(2H, s), 6.30(1H, d, J=15.9 Hz), 6.90(1H, d, J=8.5 Hz), 7.10(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.29-7.44(5H, m), 7.59(1H, d, J=15.9 Hz), 9.84(1H, s)。

参考例91

(E)-3-[3-ベンジルオキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]プロペン酸エチル(13.48g)、5%パラジウム-炭素(1.35g)およびエタノール(60ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮し、残留物を得た。得られた残留物、炭酸カリウム(10.88g)、臭化ベンジル(5.1ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、
3-[3-ベンジルオキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル(9.46g,収率70%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃): 1.23(3H, t, J=7.2 Hz), 2.58(2H, d, J=7.8 Hz), 2.87(2H, t, J=7.8 Hz), 3.52(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.1 Hz), 5.12(2H, s), 5.21(2H, s), 6.76(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.83(1H, d, J=8.1 Hz), 6.99(1H, d, J=2.2 Hz), 7.27-7.44(5H, m)。

40

参考例92

3-[3-ベンジルオキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル(9.46g)およびエタノール(100ml)の混合物にピペットで塩酸を3滴加え、80 で1時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、3-(3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル(8.13g,収率99%)を無色結晶として得た。融点60~61。

【0223】

参考例93

(E)-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(6.65g)、5%パラジウム-炭素(2.46g)およびテトラヒドロフラン(100ml)

50

の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチル (5.86 g, 収率 88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.58 - 2.69 (2H, m), 2.90 - 3.01 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.72 - 6.78 (3H, m)。

参考例 9 4

2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンズアルデヒド (10.25 g)、臭化ベンジル (8.1 ml)、炭酸カリウム (13.93 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。無色油状物、ジエチルホスホノ酢酸エチル (15.66 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、2.73 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) プロペン酸エチル (16.58 g, 収率 79%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80 - 6.94 (2H, m), 7.04 - 7.11 (1H, m), 7.26 - 7.48 (5H, m), 8.06 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)。

参考例 9 5

(E) - 3 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) プロペン酸エチル (6.83 g)、5% パラジウム - 炭素 (1.11 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチル (4.54 g, 収率 92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.68 - 2.74 (2H, m), 2.83 - 2.89 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.62 - 6.70 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95 - 6.98 (1H, br s)。

【0224】

参考例 9 6

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (25.16 g)、臭化ベンジル (20 ml)、炭酸カリウム (25.03 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (300 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (37.18 g, 収率 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.86 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.50 - 6.62 (2H, m), 7.24 - 7.50 (5H, m)

10

20

30

40

50

, 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.39 (1H, s)。

参考例 97

2-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(5.00g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(4.75g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、0.84g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(5.48g,収率85%)を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.15 (2H, s), 6.37-6.56 (3H, m), 7.24-7.53 (6H, m), 8.00 (1H, d, J = 16.2 Hz)。

参考例 98

(E)-3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(5.45g)、5%パラジウム-炭素(1.16g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル(3.80g,収率97%)を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.57-2.68 (2H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.40-6.52 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, br s)。

【0225】

参考例 99

2-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(13.15g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム(1.50g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(15.09g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、2-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジルアルコール(12.84g,収率97%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.19 (1H, br t), 3.79 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.44-6.56 (2H, m), 7.16-7.46 (6H, m)。

参考例 100

2-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジルアルコール(12.25g)、アセトン シアンヒドリン(5.70g)、トリフェニルホスフィン(20.03g)およびテトラヒドロフラン(200ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(32.75g)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)アセトニトリル(10.34g,収率81%)を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.65 (2H, s), 3.79 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.43-6.56 (2H, m), 7.22-7.48 (6H, m)。

50

参考例 101

(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)アセトニトリル(10.34 g)、8規定水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)およびエタノール(200 ml)の混合物を、還流下、終夜かき混ぜた。冷却後、反応混合物に濃塩酸(35 ml)をゆっくりと加えて酸性にした。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物、10%塩酸-メタノール溶液(200 ml)およびメタノール(200 ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル(9.35 g,収率80%)を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.43-6.54 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.46 (5H, m)。

【0226】

参考例 102

(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル(9.35 g)、5%パラジウム-炭素(1.44 g)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸メチル(6.11 g,収率95%)を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.62 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.45 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s)。

参考例 103

2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(8.50 g)、臭化ベンジル(6.7 ml)、炭酸カリウム(11.66 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、2-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(13.08 g,収率97%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.95 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.32-7.43 (6H, m), 10.23 (1H, s)。

参考例 104

2-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(5.51 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(6.12 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、1.03 g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(6.68 g,収率94%)を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.90 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.02 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.9

50

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

【0227】

参考例105

[3 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アセトニトリル (5 . 0 8 g)、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびメタノール (3 0 m l) の混合物を 8 0 ° で 2 . 5 日間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮し褐色油状物を得た。得られた油状物、炭酸カリウム (6 . 1 2 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 3 0 m l) の混合物にヨウ化メチル (2 . 7 6 m l) を室温で加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物として [3 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] 酢酸メチル (1 . 6 0 g , 収率 2 8 %) を得た。

10

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 3 . 6 0 (2 H , s) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 5 . 1 5 (2 H , s) , 5 . 6 2 (1 H , s) , 7 . 2 6 - 7 . 4 6 (5 H , m) 。

参考例106

20

[3 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] 酢酸メチル (1 . 6 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (3 2 0 m g) およびエタノール (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で 2 . 5 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮し、黄色固体として (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸メチル (1 . 0 2 g , 収率 9 7 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点 1 4 7 - 1 4 8 ° 。

参考例107

3 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - プロパノール (6 . 7 5 g)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (6 . 3 9 g)、トリブチルホスフィン (1 2 . 9 m l) およびテトラヒドロフラン (1 . 0 0 L) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 3 . 1 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物として 2 - { 3 - [3 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル (9 . 4 7 g , 収率 7 8 %) を得た。

30

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 2 4 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 3 5 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 1 . 5 9 (6 H , s) , 1 . 9 2 - 2 . 0 3 (2 H , m) , 2 . 4 5 - 2 . 5 5 (2 H , m) , 3 . 8 6 - 3 . 9 4 (2 H , m) , 4 . 1 8 - 4 . 2 8 (4 H , m) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 3 5 - 6 . 4 4 (2 H , m) , 6 . 4 9 - 6 . 5 4 (1 H , m) , 6 . 9 6 (1 H , s) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (1 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 6 (3 H , m) 。

40

【0228】

参考例108

1 - ベンジル - 4 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 1 H - ピラゾール - 3 - オール (2 1 . 8 g)、ジエチル硫酸 (1 7 . 3 m l)、炭酸カリウム (1 6 . 7 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢

50

酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、黄色油状物として 1 - ベンジル - 4 - [3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 3 - エトキシ - 1H - ピラゾール (19.5 g, 収率 82%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.57 - 1.74 (4H, m), 2.32 - 2.39 (2H, m), 3.80 - 3.98 (4H, m), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.82 - 4.87 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.13 - 7.17 (2H, m), 7.23 - 7.35 (3H, m)。

10

参考例 109

4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ブタノール (1.50 g)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (1.35 g)、トリブチルホスフィン (2.73 ml) およびテトラヒドロフラン (110 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (2.76 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から、無色油状物として 2 - {3 - [4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (1.33 g, 収率 52%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 - 1.87 (4H, m), 1.59 (6H, s), 2.33 - 2.43 (2H, m), 3.86 - 3.95 (2H, m), 4.16 - 4.29 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.34 - 6.44 (2H, m), 6.48 - 6.56 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.04 - 7.20 (3H, m), 7.24 - 7.39 (3H, m)。

20

参考例 110

カリウム tert - ブトキシド (3.79 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (17 ml) 溶液に -78 でトルエンスルホニルメチルイソシアニド (3.29 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (17 ml) の溶液を滴下して加えた。次いで、同じ温度で 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシベンズアルデヒド (3.90 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (50 ml) の溶液を滴下して加えた後、反応混合物を室温まで暖めた。室温で 1 時間かき混ぜた後、メタノール (85 ml) を加えた。反応混合物は還流するまで加熱し、その温度で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物として [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] アセトニトリル (3.63 g, 収率 89%) を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.66 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.28 - 7.44 (m, 5H)。

40

【0229】

参考例 111

[5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] アセトニトリル (3.63 g)、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml)、テトラヒドロフラン (40 ml) およびメタノール (40 ml) の混合物を 80 で 3 日間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し淡黄色固体を得た。得られた固体、炭酸カリウム (3.95 g) および N, N

50

- ジメチルホルムアミド (478 ml) の混合物にヨウ化メチル (1.78 ml) を室温で加え、終夜かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、褐色固体として [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] 酢酸メチル (3.76 g , 収率 92%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶により無色結晶を得た。融点 74 ~ 75 。

参考例 112

[5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] 酢酸メチル (3.61 g)、5% パラジウム - 炭素 (800 mg) およびエタノール (150 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 4.5 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、(5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2.40 g , 収率 97%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.58 (2H , s) , 3.70 (3H , s) , 3.75 (3H , s) , 5.21 (1H , s) , 6.66 - 6.76 (3H , m) 。

参考例 113

2 - { 3 - [3 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル (9.47 g)、5% パラジウム - 炭素 (10.0 g) およびエタノール (200 ml) の混合物にギ酸 (65 ml) を加え、加熱還流下終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、2 - { 3 - [3 - (3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル (5.10 g , 収率 69%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H , t , J = 7.0 Hz) , 1.37 (3H , t , J = 6.8 Hz) , 1.60 (6H , s) , 1.91 - 2.09 (2H , m) , 2.48 - 2.60 (2H , m) , 3.85 - 3.96 (2H , m) , 4.16 - 4.30 (4H , m) , 6.34 - 6.45 (2H , m) , 6.50 - 6.58 (1H , m) , 7.04 - 7.17 (2H , m) 。

【 0230 】

参考例 114

3 - (3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (7.65 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.16 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (120 ml) の混合物を室温で 30 分かき混ぜた後に、2 - フルオロピリジン (2.48 ml) を加え、100 で終夜かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から、無色油状物として 3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (1.52 g , 収率 22%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H , t , J = 7.2 Hz) , 1.43 (3H , t , J = 7.2 Hz) , 2.57 - 2.65 (2H , m) , 2.70 - 2.78 (2H , m) , 4.14 (2H , q , J = 7.2 Hz) , 4.34 (2H , q , J = 7.2 Hz) , 6.98 - 7.06 (1H , m) , 7.66 - 7.74 (2H , m) , 8.16 (1H , s) , 8.27 - 8.31 (1H , m) 。

参考例 115

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン

10

20

30

40

50

酸エチル (2.90 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 M ヘキサン溶液 (22.0 ml) を 0 で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 0 に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 M ヘキサン溶液 (11.0 ml) を滴下して加えた。反応混合物を室温に暖めた後に、1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (2.41 g, 収率 97%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73 - 1.90 (3H, m), 2.49 - 2.56 (2H, m), 3.64 - 3.71 (2H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.98 - 7.08 (1H, m), 7.67 - 7.75 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.28 - 8.32 (1H, m)。

参考例 116

臭化 2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチルテトラフェニルホスホニウム (53.2 g) と N, N - ジメチルホルムアミド (500 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、4.80 g) を加えた。反応混合物を室温で 30 分かき混ぜた後、1 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (28.9 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液を加え、室温で終夜、70 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:6, 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物、5% パラジウム - 炭素 (3.80 g) およびエタノール (500 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、白色固体として 1 - ベンジル - 4 - [3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 1 H - ピラゾール - 3 - オール (21.8 g, 収率 76%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点 93 ~ 94 。

【0231】

参考例 117

1 - ベンジル - 4 - [3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール (22.0 g)、1 規定塩酸 (150 ml)、エタノール (150 ml) およびテトラヒドロフラン (150 ml) の混合物を、室温で 2.5 時間、50 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、無色油状物として 4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブタナール (10.1 g, 収率 53%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.79 - 1.91 (2H, m), 2.32 - 2.48 (4H, m), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.13 - 7.18 (2H, m), 7.24 - 7.36 (3H, m), 9.73 (1H, s)。

参考例 118

4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブタナール (10.1 g) のエタノール (185 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.54 g) を室温で加え、終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ

ル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、無色油状物として 4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ブタノール (9.44 g, 収率 93%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.52 - 1.69 (4 H, m), 2.29 - 2.41 (2 H, m), 3.60 - 3.71 (2 H, br m), 4.23 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.08 (2 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.13 - 7.21 (2 H, m), 7.22 - 7.39 (3 H, m)。

参考例 119

2 - {3 - [4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (950 mg)、5%パラジウム - 炭素 (950 mg) およびエタノール (10 ml) の混合物にギ酸 (3.3 ml) を加え、加熱還流下 3 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、無色油状物として 2 - {3 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (740 mg, 収率 93%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (3, t, J = 7.2 Hz), 1.59 (6 H, s), 1.63 - 1.89 (4 H, m), 2.38 - 2.46 (2 H, m), 3.89 - 3.95 (2 H, m), 4.18 - 4.28 (4 H, m), 6.35 - 6.43 (2 H, m), 6.49 - 6.55 (1 H, m), 7.05 - 7.12 (1 H, m), 7.15 (1 H, s)。

【0232】

参考例 120

4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ブタノール (1.50 g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - エトキシフェニル) プロパン酸メチル (1.35 g)、トリブチルホスフィン (2.73 ml) およびテトラヒドロフラン (110 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (2.76 g) を室温で加えた後、2.5 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、5%パラジウム - 炭素 (1.80 g) およびエタノール (18 ml) の混合物にギ酸 (6.0 ml) を加え、加熱還流下 7 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、褐色油状物として 3 - {2 - エトキシ - 4 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] フェニル} プロパン酸メチル (0.86 g, 収率 60%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.35 - 1.45 (6 H, m), 1.62 - 1.90 (4 H, m), 2.38 - 2.48 (2 H, m), 2.53 - 2.64 (2 H, m), 2.81 - 2.92 (2 H, m), 3.66 (3 H, s), 3.90 - 4.06 (4 H, m), 4.21 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 6.28 - 6.43 (2 H, m), 6.94 - 7.04 (1 H, m), 7.17 (1 H, s)。

参考例 121

4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ブタノール (1.01 g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (1.05 g)、トリブチルホスフィン (1.83 ml) およびテトラヒドロフラン (75 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (1.85 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 7 3 g) およびエタノール (1 8 m l) の混合物にギ酸 (6 m l) を加え、加熱還流下終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物として 3 - { 3 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } プロパン酸エチル (9 0 0 m g , 収率 5 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 3 9 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 6 4 - 1 . 8 7 (4 H , m) , 2 . 3 6 - 2 . 4 7 (2 H , m) , 2 . 5 2 - 2 . 6 3 (2 H , m) , 2 . 8 8 - 2 . 9 9 (2 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 3 0 (6 H , m) , 5 . 6 5 (1 H , s) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 2 8 - 7 . 5 0 (5 H , m) .

参考例 1 2 2

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (5 . 0 0 g) 、 4 - (トリフルオロメチル) フェニルホウ酸 (8 . 9 5 g) 、 酢酸銅 (II) (6 . 4 2 g) 、 ピリジン (3 . 4 2 m l) および塩化メチレン (1 2 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。析出物をろ過で除去し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、無色結晶として 3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン酸エチル (2 . 4 1 g , 収率 2 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 4 7 ~ 4 8 。

【 0 2 3 3 】

参考例 1 2 3

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン酸エチル (4 . 3 1 g) のテトラヒドロフラン (1 2 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 0 . 9 3 M ヘキサン溶液 (3 9 m l) を 0 で滴下した後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、無色油状物として 3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (3 . 6 8 g , 収率 9 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 4 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 6 8 - 1 . 9 2 (3 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 9 (2 H , m) , 3 . 6 2 - 3 . 7 5 (2 H , br m) , 4 . 3 7 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 5 8 - 7 . 7 0 (5 H , m) .

参考例 1 2 4

4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ブタノール (2 . 0 0 g) 、 トリエチルアミン (1 . 2 2 m l) およびテトラヒドロフラン (7 0 m l) の混合物に室温で塩化メタンスルホニル (6 7 7 μL) を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物にトリエチルアミン (2 . 0 3 m l) および塩化メタンスルホニル (1 . 1 3 m l) を室温に加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物としてメタンスルホン酸 4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブチル (2 . 4 6 g , 収率 9 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 5 4 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 8 2 (2 H , m)

), 2.32 - 2.40 (2H, m), 2.98 (3H, s), 4.18 - 4.26 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.14 - 7.19 (2H, m), 7.24 - 7.36 (3H, m)。

参考例 1 2 5

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (662 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、136 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (25 ml) の混合物を室温で 30 分間かき混ぜた後、メタンスルホン酸 4 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プチル (1.00 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を 0.1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、5%パラジウム - 炭素 (1.00 g) およびエタノール (10 ml) の混合物にギ酸 (3 ml) を加え、加熱還流下 4 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、無色油状物として 3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロパン酸エチル (680 mg, 収率 63%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.32 - 1.41 (6H, m), 1.44 - 1.56 (2H, m), 1.72 - 1.84 (2H, m), 2.33 - 2.40 (2H, m), 2.48 - 2.56 (2H, m), 2.61 - 2.68 (2H, m), 3.84 - 3.91 (2H, m), 4.10 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 - 4.27 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, s)。

【0234】

参考例 1 2 6

カリウム tert - ブトキシド (5.22 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (300 ml) 溶液に - 78 でトルエンスルホニルメチルイソシアニド (4.54 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (30 ml) の溶液を滴下して加えた。同じ温度で 10 分間かき混ぜた後、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (4.79 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (60 ml) の溶液を滴下して加えた後、反応混合物を室温まで暖めた。次いで、メタノール (120 ml) を加え、加熱還流下 2.5 時間かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄後、乾燥 (MgSO₄) させた。減圧下溶媒を除去し、褐色油状物として [3 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アセトニトリル (5.08 g, 定量的) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.67 (2H, s), 3.73 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.73 (1H, s), 7.27 - 7.48 (5H, m)。

【0235】

参考例 1 2 7

6 - メトキシサリチルアルデヒド (11.20 g)、臭化ベンジル (8.8 ml)、炭酸カリウム (15.29 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシベンズアルデヒド (15.64 g, 収率 88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.91 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.56 - 6.66 (2H, m), 7.28 - 7.49 (6H, m), 10.59 (1H, s)。

参考例 128

2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシベンズアルデヒド (10.44 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (1.23 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物 (12.02 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシベンジルアルコール (10.21 g, 収率97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.50 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.54 - 6.66 (2H, m), 7.14 - 7.48 (6H, m)。

参考例 129

2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシベンジルアルコール (12.53 g)、アセトン シアンヒドリン (7.27 g)、トリフェニルホスフィン (27.32 g) およびテトラヒドロフラン (250 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液 (44.65 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシフェニル) アセトニトリル (11.46 g, 収率88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.52 - 6.66 (2H, m), 7.17 - 7.50 (6H, m)。

【0236】

参考例 130

(2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシフェニル) アセトニトリル (11.46 g)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) およびエタノール (200 ml) の混合物を、還流下、終夜かき混ぜた。冷却後、反応混合物に濃塩酸 (30 ml) をゆっくりと加えて酸性にした。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物、10%塩酸 - メタノール溶液 (200 ml) およびメタノール (200 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (6.43 g, 収率50%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.63 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.52 - 6.64 (2H, m), 7.12 - 7.40 (6H, m)。

参考例 131

(2 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (6.43 g)、5%パラジウム - 炭素 (1.59 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、(6 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4.20 g, 収率95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.40 - 6.62 (2H, m), 6.9

4 (1H, s), 7.06 - 7.18 (1H, m)。

参考例 132

2-ベンジルオキシ-6-メトキシベンズアルデヒド(3.30g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(3.60g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、0.61g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-(2-ベンジルオキシ-6-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(3.86g,収率91%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.18 (2H, s), 6.53 - 6.62 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.16 - 7.47 (6H, m), 8.20 (1H, d, J = 16.2 Hz)。

【0237】

参考例 133

(E)-3-(2-ベンジルオキシ-6-メトキシフェニル)プロペン酸エチル(3.86g)、5%パラジウム-炭素(1.00g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-(6-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル(2.52g,収率90%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.65 - 2.75 (2H, m), 2.83 - 2.93 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 - 7.14 (1H, m), 7.86 (1H, s)。

参考例 134

3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(3.92g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液(25ml)を0 で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から、3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(3.15g,収率91%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点62~63。

参考例 135

3-ベンジルオキシ-4-エトキシベンズアルデヒド(5.34g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム(0.40g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(4.02g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、3-ベンジルオキシ-4-エトキシベンジルアルコール(4.88g,収率91%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.78 - 6.99 (3H, m), 7.26 - 7.50 (5H, m)。

10

20

30

40

50

【0238】

参考例136

3-オキソヘブタン酸エチル(10.16g)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(9.53g)の混合物を1時間還流した後、減圧下、濃縮した。残留物をエタノール(250ml)に溶解し、ヒドラジン1水和物(3.06g)のエタノール(50ml)溶液を室温でゆっくりと加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(11.35g)、炭酸カリウム(13.00g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)の混合物を100 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(17.25g,収率86%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点58~59。

10

参考例137

3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(16.50g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液(100ml)を0 で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から、[3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(13.59g,収率94%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点110~111。

20

参考例138

[3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(6.00g)、活性二酸化マンガン(18.19g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(5.16g,収率87%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 - 1.82 (4H, m), 2.90 - 3.04 (2H, m), 8.03 - 8.17 (2H, m), 8.68 - 8.73 (1H, m), 9.03 (1H, s), 10.05 (1H, s)。

【0239】

参考例139

3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(4.33g)、ジエチルホスホ酢酸エチル(3.95g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、0.64g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-{3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロペン酸エチル(4.81g,収率90%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点84~85。

40

50

参考例 1 4 0

(E) - 3 - { 3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロペン酸エチル (3 . 5 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (0 . 7 3 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - { 3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (3 . 3 1 g , 収率 9 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 6 3 ~ 6 4 。

参考例 1 4 1

3 - { 3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (3 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (2 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (2 . 4 3 g , 収率 9 1 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 3 ~ 9 4 。

【 0 2 4 0 】

参考例 1 4 2

3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 . 3 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m l) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 5 7 g) を加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた後、2 , 5 - ジクロロピリジン (2 . 1 0 g) を室温に加え、1 0 0 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 . 9 2 g , 収率 8 1 %) を無色油状物として得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 0 . 8 6 (6 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 6 0 - 1 . 8 6 (4 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 8 8 (5 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 2 . 6 , 8 . 8 H z) , 7 . 8 4 - 7 . 9 2 (1 H , m) , 8 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 2 6 - 8 . 3 9 (1 H , m) 。

参考例 1 4 3

3 - (3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (1 . 3 0 g)、4 - (トリフルオロメチル)フェニルホウ酸 (2 . 3 7 g)、酢酸銅 (I I) (1 . 6 9 g)、ピリジン (0 . 9 m l) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。析出物をろ過で除去し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (0 . 2 3 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 1 0 水和物 (2 . 1 0 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - プロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0 . 8 7 g , 収率 4 5 %) を無色油状物として得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 0 2 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) ,

1.36 (1H, br t), 1.64 - 1.98 (4H, m), 2.52 - 2.69 (4H, m), 3.68 - 3.81 (2H, m), 7.60 - 7.80 (5H, m)。

参考例 144

3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.00g)、4-(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸(10.45g)、酢酸銅(II)(7.50g)、ピリジン(4.0ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。析出物をろ過で除去し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、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-カルボン酸エチル(6.93g,収率77%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点74~75。

10

【0241】

参考例 145

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-カルボン酸エチル(6.00g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、0で水素化リチウムアルミニウム(0.54g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(5.10g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、[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(4.86g,収率93%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点84~85。

20

参考例 146

[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(2.35g)、活性二酸化マンガン(7.90g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、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-カルボアルデヒド(2.25g,収率96%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点81~82。

30

参考例 147

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-カルボアルデヒド(2.10g)、ジエチルホスホ酢酸エチル(2.50g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、0.36g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-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]プロペン酸エチル(2.47g,収率94%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点118~119。

40

【0242】

参考例 148

(E)-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]プロペン酸エチル(2.30g)、5%パラジウム-炭素(0.82g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、1時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)

50

溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2 . 3 0 g , 9 9 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 3 4 (6 H , d , $J = 6 . 8$ Hz) , 2 . 5 6 - 2 . 6 7 (2 H , m) , 2 . 7 9 - 2 . 9 0 (2 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 1 3 (1 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 7 . 6 1 - 7 . 8 0 (5 H , m) 。

参考例 1 4 9

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2 . 3 0 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム (0 . 2 5 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 1 0 水和物 (2 . 3 0 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1 . 8 9 g , 収率 9 3 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 4 (6 H , d , $J = 6 . 8$ Hz) , 1 . 8 0 - 1 . 9 8 (2 H , m) , 2 . 5 3 - 2 . 6 7 (2 H , m) , 2 . 9 4 - 3 . 1 3 (1 H , m) , 3 . 6 8 - 3 . 8 2 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 8 0 (5 H , m) 。

参考例 1 5 0

3 - シクロヘキシル - 3 - オキソプロピオン酸エチル (1 2 . 6 0 g) と N , N - ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (1 1 . 3 3 g) の混合物を1時間還流した後、減圧下、濃縮した。残留物をエタノール (1 5 0 m l) に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 (3 . 2 0 g) のエタノール (1 5 0 m l) 溶液を室温でゆっくりと加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (1 2 . 0 6 g) 、炭酸カリウム (1 5 . 9 4 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) の混合物を 1 0 0 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 0 . 1 5 g , 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 9 ~ 1 0 0 。

【 0 2 4 3 】

参考例 1 5 1

3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 0 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (1 2 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (1 6 . 3 9 g , 収率 9 3 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 8 ~ 1 3 9 。

参考例 1 5 2

[3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピ

ラゾール - 4 - イル]メタノール (7 . 1 0 g)、活性二酸化マンガン (2 2 . 9 0 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (6 . 6 9 g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 3 ~ 1 0 4 。

参考例 1 5 3

3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (6 . 4 0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5 . 3 3 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 9 3 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロペン酸エチル (7 . 5 3 g , 収率 9 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 2 ~ 1 3 3 。

10

【 0 2 4 4 】

参考例 1 5 4

(E) - 3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロペン酸エチル (7 . 4 0 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 4 9 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (7 . 2 0 g , 収率 9 7 %) を無色油状物として得た。

20

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 2 - 2 . 0 0 (1 3 H , m) , 2 . 5 8 - 2 . 8 8 (5 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 7 . 8 9 - 8 . 0 5 (2 H , m) , 8 . 2 7 (1 H , s) , 8 . 5 6 - 8 . 6 4 (1 H , m) 。

30

参考例 1 5 5

3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (7 . 2 0 g) のテトラヒドロフラン (6 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (4 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 . 8 3 g , 収率 9 1 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 6 ~ 1 0 7 。

40

参考例 1 5 6

3 - ベンジルオキシ - 4 - エトキシベンジルアルコール (4 . 8 0 g)、アセトン シアンヒドリン (3 . 5 0 g)、トリフェニルホスフィン (9 . 8 6 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 6 . 1 6 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 4 - エトキシフェニル) アセトニトリル (3 . 6 8 g ,

50

収率74%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.74 - 6.96 (3H, m), 7.28 - 7.47 (5H, m)。

【0245】

参考例157

(3-ベンジルオキシ-4-エトキシフェニル)アセトニトリル(3.68g)、4規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)およびエタノール(50ml)の混合物を、還流下、終夜かき混ぜた。冷却後、反応混合物に濃塩酸(5ml)をゆっくりと加えて酸性にした。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物、10%塩酸-メタノール溶液(20ml)およびメタノール(50ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(3-ベンジルオキシ-4-エトキシフェニル)酢酸メチル(2.99g,収率72%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.70 - 6.88 (3H, m), 7.27 - 7.48 (5H, m)。

参考例158

(3-ベンジルオキシ-4-エトキシフェニル)酢酸メチル(2.99g)、5%パラジウム-炭素(0.61g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(4-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(1.89g,収率90%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.61 (1H, s), 6.72 - 6.89 (3H, m)。

参考例159

3-フルオロサリチルアルデヒド(5.20g)、臭化ベンジル(4.5ml)、炭酸カリウム(5.26g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、2-ベンジルオキシ-3-フルオロベンズアルデヒド(8.24g,収率96%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.28 (2H, s), 7.07 - 7.16 (1H, m), 7.24 - 7.42 (6H, m), 7.56 - 7.60 (1H, m), 10.25 (1H, s)。

【0246】

参考例160

2-ベンジルオキシ-3-フルオロベンズアルデヒド(8.24g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、0で水素化リチウムアルミニウム(0.45g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(4.02g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、2-ベンジル

10

20

30

40

50

オキシ - 3 - フルオロベンジルアルコール (8 . 1 8 g , 収率 9 8 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 8 7 (1 H , t , $J = 6 . 6$ Hz) , 4 . 5 8 (2 H , d , $J = 6 . 6$ Hz) , 5 . 1 7 (2 H , s) , 6 . 9 7 - 7 . 1 3 (3 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 4 6 (5 H , m) 。

参考例 1 6 1

2 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロベンジルアルコール (8 . 1 0 g) 、アセトン シアンヒドリン (4 . 9 5 g) 、トリフェニルホスフィン (1 8 . 5 7 g) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (3 0 . 3 6 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニルアセトニトリル (7 . 2 0 g , 収率 8 5 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 5 6 (2 H , s) , 5 . 1 9 (2 H , s) , 6 . 9 8 - 7 . 1 8 (3 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 4 6 (5 H , m) 。

参考例 1 6 2

2 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニルアセトニトリル (7 . 2 0 g) 、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l) およびエタノール (5 0 m l) の混合物を、還流下、終夜かき混ぜた。冷却後、反応混合物に濃塩酸 (4 m l) をゆっくりと加えて酸性にした。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物、1 0 % 塩酸 - メタノール溶液 (5 0 m l) およびメタノール (5 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) 酢酸メチル (6 . 6 3 g , 収率 8 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 2 (5 H , s) , 5 . 1 2 (2 H , s) , 6 . 9 4 - 7 . 1 2 (3 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 4 7 (5 H , m) 。

【 0 2 4 7 】

参考例 1 6 3

(2 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) 酢酸メチル (6 . 6 3 g) 、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 4 4 g) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (4 . 5 3 g , 収率 9 8 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 8 (1 H , b r t) , 3 . 7 1 (2 H , s) , 3 . 7 4 (3 H , s) , 6 . 7 4 - 7 . 0 8 (3 H , m) 。

参考例 1 6 4

[1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2 . 0 0 g) 、活性二酸化マンガン (6 . 0 8 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 . 8 4 g , 収率 9 3 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 6 9 ~ 7 0 。

参考例 1 6 5

1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボ

10

20

30

40

50

アルデヒド (1 . 5 0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 . 6 2 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 2 7 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (1 . 8 3 g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 5 ~ 1 0 6 。

【 0 2 4 8 】

10

参考例 1 6 6

2 - エチルブタン酸 (7 . 0 3 g)、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (1 0 . 3 0 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却した後、塩化マグネシウム (6 . 6 6 g) とマロン酸エチルカリウム (1 1 . 9 0 g) を加え、1 . 5 時間還流した。反応溶液を希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物と N , N - ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (1 5 . 0 0 g) の混合物を 1 時間還流した後、減圧下、濃縮した。残留物をエタノール (1 0 0 m l) に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 (3 . 0 3 g) のエタノール (3 0 m l) 溶液を室温でゆっくりと加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (9 . 8 3 g , 収率 7 7 %) を無色油状物として得た。

20

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 5 (6 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 5 0 - 1 . 8 8 (4 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 5 0 (1 H , m) , 4 . 2 9 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 7 . 9 6 (1 H , s) 。

参考例 1 6 7

3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (5 . 0 0 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 . 3 5 g)、炭酸カリウム (4 . 8 4 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (7 5 m l) の混合物を 1 0 0 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (7 . 4 5 g , 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。

30

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 8 (6 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 3 8 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 6 0 - 1 . 9 5 (4 H , m) , 3 . 2 0 - 3 . 4 0 (1 H , m) , 4 . 3 2 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 7 . 9 8 - 8 . 1 7 (2 H , m) , 8 . 6 5 - 8 . 7 0 (1 H , m) , 8 . 9 9 (1 H , s) 。

40

参考例 1 6 8

3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (6 . 5 8 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (4 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピ

50

リジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (5 . 1 6 g , 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 8 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 4 2 (1 H , t , $J = 5 . 2$ Hz) , 1 . 6 6 - 1 . 8 8 (4 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 8 0 (1 H , m) , 4 . 6 4 (2 H , d , $J = 5 . 2$ Hz) , 7 . 9 3 - 8 . 1 1 (2 H , m) , 8 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 6 1 - 8 . 6 5 (1 H , m) 。

【 0 2 4 9 】

参考例 1 6 9

[3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (5 . 0 0 g)、活性二酸化マンガン (1 5 . 1 8 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (4 . 7 5 g , 収率 9 5 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 8 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 6 8 - 1 . 9 4 (4 H , m) , 3 . 0 8 - 3 . 2 0 (1 H , m) , 8 . 0 2 - 8 . 1 7 (2 H , m) , 8 . 6 7 - 8 . 7 2 (1 H , m) , 9 . 0 3 (1 H , s) , 1 0 . 0 3 (1 H , s) 。

参考例 1 7 0

3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (4 . 7 0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (4 . 0 6 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 6 6 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロペン酸エチル (5 . 4 5 g , 収率 9 5 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 8 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 6 6 - 1 . 9 0 (4 H , m) , 2 . 7 0 - 2 . 8 8 (1 H , m) , 4 . 2 6 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 6 . 3 0 (1 H , d , $J = 1 6 . 0$ Hz) , 7 . 6 1 (1 H , d , $J = 1 6 . 0$ Hz) , 7 . 9 7 - 8 . 1 4 (2 H , m) , 8 . 6 2 - 8 . 6 9 (1 H , m) , 8 . 7 8 (1 H , s) 。

参考例 1 7 1

(E) - 3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロペン酸エチル (5 . 4 5 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 . 0 2 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (5 . 2 8 g , 収率 9 7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 7 (6 H , t , $J = 7 . 2$ Hz) , 1 . 2 7 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 6 4 - 1 . 8 6 (4 H , m) , 2 . 5 1 - 2 . 6 8 (3 H , m) , 2 . 7 6 - 2 . 8 8 (2 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 7 . 9 0 - 8 . 0 7 (2 H ,

m), 8.29 (1H, s), 8.58 - 8.62 (1H, m)。

【0250】

参考例172

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロピオン酸エチル (5 . 2 0 g) のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (3 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 . 2 9 g , 収率 9 3 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 7 9 ~ 8 0 。

10

参考例173

2 - メチルブタン酸 (1 0 . 2 7 g) 、 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (1 6 . 4 8 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物を 1 . 5 時間還流した。室温まで冷却した後、塩化マグネシウム (1 0 . 5 8 g) とマロン酸エチルカリウム (1 8 . 9 2 g) を加え、1 . 5 時間還流した。反応溶液を希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物と N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 8 . 0 5 g) の混合物を 1 時間還流した後、減圧下、濃縮した。残留物をエタノール (1 5 0 m l) に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 (5 . 1 3 g) のエタノール (5 0 m l) 溶液を室温でゆっくりと加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 4 . 4 8 g , 収率 7 3 %) を無色油状物として得た。

20

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

30

参考例174

3 - (1 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 0 . 0 0 g) 、 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (9 . 3 8 g) 、 炭酸カリウム (8 . 6 6 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物を 1 0 0 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 5 . 3 9 g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 6 3 ~ 6 4 。

40

【0251】

参考例175

3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 3 . 4 4 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (9 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比

50

) 溶出部から、[3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (10.86 g, 収率 92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 76 ~ 77。

参考例 176

[3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (8.00 g)、活性二酸化マンガン (24.16 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (7.39 g, 収率 93%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 82 ~ 83。

10

参考例 177

3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (6.50 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5.06 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.88 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - {3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロペン酸エチル (7.59 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 75 ~ 76。

20

【0252】

参考例 178

(E) - 3 - {3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロペン酸エチル (7.30 g)、5% パラジウム - 炭素 (1.48 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (7.21 g, 収率 98%) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 - 1.34 (6H, m), 1.54 - 1.90 (2H, m), 2.58 - 2.68 (2H, m), 2.76 - 2.87 (3H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.90 - 8.05 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.57 - 8.63 (1H, m)。

参考例 179

3 - {3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (7.20 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (50 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (6.09 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 72 ~ 73。

40

参考例 180

50

2 - メチルペンタン酸 (11.65 g)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (17.89 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を 1.5 時間還流した。室温まで冷却した後、塩化マグネシウム (10.48 g) とエトキシカルボニル酢酸カリウム (18.75 g) を加え、1.5 時間還流した。反応溶液を希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物と N, N - ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (17.90 g) の混合物を 1 時間還流した後、減圧下、濃縮した。残留物をエタノール (200 ml) に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 (5.10 g) のエタノール (50 ml) 溶液を室温でゆっくりと加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (16.85 g , 収率 80 %) を無色油状物として得た。
 1H - NMR ($CDCl_3$) : 0.90 (3 H , t , $J = 7.0$ Hz) , 1.18 - 1.44 (6 H , m) , 1.48 - 1.80 (4 H , m) , 3.52 - 3.70 (1 H , m) , 4.30 (2 H , q , $J = 7.0$ Hz) , 7.94 (1 H , s)。

10

【 0 2 5 3 】

参考例 1 8 1

3 - (1 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (6.50 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (5.85 g)、炭酸カリウム (5.09 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を 100 で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (9.71 g , 収率 88 %) を無色油状物として得た。
 1H - NMR ($CDCl_3$) : 0.91 (3 H , t , $J = 7.2$ Hz) , 1.23 - 1.92 (10 H , m) , 3.44 - 3.59 (1 H , m) , 4.32 (2 H , q , $J = 7.2$ Hz) , 8.00 - 8.15 (2 H , m) , 8.65 - 8.69 (1 H , m) , 8.97 (1 H , s)。

20

30

参考例 1 8 2

3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (9.71 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (60 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (8.21 g , 収率 96 %) を無色油状物として得た。

40

1H - NMR ($CDCl_3$) : 0.91 (3 H , t , $J = 6.8$ Hz) , 1.27 - 1.90 (8 H , m) , 2.88 - 3.10 (1 H , m) , 4.65 (2 H , d , $J = 6.2$ Hz) , 7.93 - 8.10 (2 H , m) , 8.48 (1 H , s) , 8.60 - 8.66 (1 H , m)。

参考例 1 8 3

[3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (8.21 g)、活性二酸化マンガン (26.48 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

50

フィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (7.56 g, 収率 93%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 63 ~ 64。

【0254】

参考例 184

3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (7.40 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5.50 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (70 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.96 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロペン酸エチル (8.15 g, 収率 90%) を無色油状物として得た。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24 - 1.45 (8H, m), 1.56 - 1.88 (2H, m), 2.98 - 3.14 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.29 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.98 - 8.13 (2H, m), 8.64 - 8.70 (1H, m), 8.76 (1H, s)。

20

参考例 185

(E) - 3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロペン酸エチル (8.15 g)、5% パラジウム - 炭素 (1.33 g) およびテトラヒドロフラン (75 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (8.10 g, 収率 99%) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 - 1.90 (10H, m), 2.58 - 2.68 (2H, m), 2.76 - 2.98 (3H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.90 - 8.06 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.58 - 8.63 (1H, m)。

参考例 186

3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (8.10 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (50 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (6.63 g, 収率 92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 72 ~ 73。

40

【0255】

参考例 187

3 - イソプロピル - 4 - [3 - (メトキシメトキシ) プロピル] - 1 H - ピラゾール (0.90 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、0 で水素化ナトリウ

50

ム (60%、油性、0.17g) を加え、室温で15分間かき混ぜた後、2,3-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.93g)を室温に加え、50 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-イソプロピル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール(1.59g,収率96%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.88 - 2.00 (2H, m), 2.55 - 2.66 (2H, m), 2.97 - 3.15 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.58 - 3.67 (2H, m), 4.65 (2H, s), 8.01 (1H, s), 8.02 - 8.09 (1H, m), 8.57 - 8.61 (1H, m)。

参考例 188

1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-イソプロピル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール(1.59g)、濃塩酸(0.05ml)およびメタノール(50ml)の混合物を、2時間還流した。減圧下、濃縮した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-[1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(1.33g,収率94%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点66~67。

参考例 189

3-イソプロピル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール(0.98g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、0.19g)を加え、室温で15分間かき混ぜた後、2,5-ジブromoピリジン(1.15g)を室温に加え、100 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、1-(5-ブromo-2-ピリジル)-3-イソプロピル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール(1.63g,収率96%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.84 - 2.02 (2H, m), 2.52 - 2.64 (2H, m), 2.94 - 3.10 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.55 - 3.66 (2H, m), 4.65 (2H, s), 7.81 - 7.85 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.36 - 8.39 (1H, m)。

【0256】

参考例 190

1-(5-ブromo-2-ピリジル)-3-イソプロピル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール(1.63g)、濃塩酸(0.05ml)およびメタノール(50ml)の混合物を、2時間還流した。減圧下、濃縮した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-[1-(5-ブromo-2-ピリジル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(1.32g,収率92%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点96~97。

参考例 191

3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(41.42g) 50

)、臭化ベンジル(25 ml)、炭酸カリウム(30.00 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(55.62 g,収率94%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.84 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60 - 1.88 (4H, m), 3.14 - 3.32 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.27 (2H, s), 7.10 - 7.40 (5H, m), 7.86 (1H, s)。

参考例 192

1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(55.62 g)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウム(5.38 g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(53.88 g)を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、[1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(47.18 g,収率99%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.84 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (1H, br t), 1.60 - 1.82 (4H, m), 2.48 - 2.70 (1H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.26 (2H, s), 7.08 - 7.42 (6H, m)。

【0257】

参考例 193

[1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(47.18 g)、活性二酸化マンガン(152.00 g)およびテトラヒドロフラン(300 ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(42.25 g,収率90%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.67 - 1.90 (4H, m), 2.88 - 3.10 (1H, m), 5.29 (2H, s), 7.18 - 7.41 (5H, m), 7.76 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

参考例 194

1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(42.25 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル(40.70 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、6.95 g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-[1-ベンジル-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロペン酸エチル(52.30 g,収率97%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.83 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60 - 1.84 (4H, m), 2.64 - 2.78 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.2

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

参考例 1 9 5

(E) - 3 - [1 - ベンジル - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (1 0 . 0 0 g) 、 5 % パラジウム - 炭素 (1 0 . 2 6 g) 、 ギ酸 (5 0 m l) およびエタノール (5 0 m l) の混合物を 5 時間還流した。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、

10

3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 . 6 0 g , 収率 9 1 %) を無色油状物として得た。
¹ H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 2 (6 H , t , J = 7 . 4 H z) , 1 . 2 5 (3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 1 . 5 0 - 1 . 8 2 (4 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 8 1 (5 H , m) , 4 . 1 4 (2 H , q , J = 7 . 4 H z) , 7 . 3 6 (1 H , s) .

【 0 2 5 8 】

参考例 1 9 6

3 - イソプロピル - 4 - [3 - (メトキシメトキシ) プロピル] - 1 H - ピラゾール (0 . 9 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、0 . 1 9 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた後、2 , 3 , 5 - トリクロロピリジン (0 . 8 9 g) を室温に加え、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から、1 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 4 - [3 - (メトキシメトキシ) プロピル] - 1 H - ピラゾール (1 . 1 9 g , 収率 7 8 %) を無色油状物として得た。

20

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

30

参考例 1 9 7

1 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 4 - [3 - (メトキシメトキシ) プロピル] - 1 H - ピラゾール (1 . 1 8 g) 、濃塩酸 (0 . 1 m l) およびメタノール (2 0 m l) の混合物を、2 時間還流した。減圧下、濃縮した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮して、3 - [1 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1 . 0 2 g , 収率 9 9 %) を無色油状物として

40

得た。
¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 4 (6 H , d , J = 7 H z) , 1 . 8 0 - 2 . 0 0 (2 H , m) , 2 . 5 5 - 2 . 6 5 (2 H , m) , 2 . 9 5 - 3 . 1 5 (1 H , m) , 3 . 7 0 - 3 . 8 0 (2 H , m) , 7 . 8 4 (1 H , s) , 7 . 8 6 (1 H , d , J = 2 H z) , 8 . 3 5 (1 H , d , J = 2 H z) .

参考例 1 9 8

ナトリウムエトキシド (3 9 . 5 8 g) およびジイソプロピルエーテル (8 0 0 m l) の混合物に吉草酸エチル (7 4 . 2 1 g) およびギ酸エチル (5 0 . 6 7 g) の混合液を 0 、 1 時間で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に酢酸 (6 6 m l) を 2 0 分

50

間かけて加え、次いでヒドラジン1水和物(32.0g)を10分間で加えた後、2時間還流した。反応混合物に水(150ml)を加え、0で1時間かき混ぜた。析出した結晶を濾取し、冷水及びイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥し、灰白色結晶を得た。得られた結晶、トリエチルアミン(10.1ml)およびテトラヒドロフラン(70ml)の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(16.7ml)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮し、残留物に水を加えて生じた結晶を濾取し、水およびヘキサンで洗浄後、乾燥し、3-ヒドロキシ-4-プロピル-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(10.30g, 収率66%)を白色結晶として得た。融点70~71(分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.55 - 1.65 (11H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, br s)。

【0259】

参考例199

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(660mg)、3-ヒドロキシ-4-プロピル-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(530mg)、トリブチルホスフィン(860mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(1.06g)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物および4規定塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)の混合物を室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-プロピル-3-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール(700mg, 収率79%)を得た。融点127~128。

参考例200

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(1.00g)、3-ヒドロキシ-4-プロピル-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(790mg)、トリブチルホスフィン(1.31g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(1.64g)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物および4規定塩化水素酢酸エチル溶液(20ml)の混合物を室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-4-プロピル-1H-ピラゾール(1.19g, 収率89%)を得た。融点121~122。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.42 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.57 (2H, sextet, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.09 (2H, quintet, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.34 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 4.24 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.35 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.53 - 8.55 (1H, m), 8.82 (1H, br s)。

参考例 201

シクロヘキシルヒドラジン・塩酸塩 (20.12 g)、アセチレンジカルボン酸ジメチル (19.00 g)、酢酸カリウム (13.11 g)、酢酸 (70 ml) およびトルエン (70 ml) の混合物を 80 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物にトルエンを加え、生じた固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - クロロホルム (1 : 6, 容積比) 溶出部から、1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (11.86 g, 収率 40%) を無色結晶として得た。融点 195 ~ 196。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.23 - 1.97 (10H, m), 3.87 (3H, s), 5.00 - 5.10 (1H, m), 6.14 (1H, s), 10.99 (1H, br s)。

【0260】

参考例 202

1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (11.00 g)、臭化ベンジル (6.10 ml)、炭酸カリウム (6.80 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (80 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (15.40 g, 定量的) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.18 - 1.48 (3H, m), 1.65 - 1.74 (1H, m), 1.82 - 1.97 (6H, m), 3.84 (3H, s), 4.94 - 5.03 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.28 - 7.47 (5H, m)。

参考例 203

水素化リチウムアルミニウム (4.65 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に、0 で 3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (15.40 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液をゆっくり加えた後、室温で 30 分かき混ぜた。アセトン (20 ml) をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水 (13 ml) を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、(3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (13.61 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。融点 195 ~ 196。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.20 - 1.45 (3H, m), 1.55 - 1.73 (2H, m), 1.84 - 2.01 (6H, m), 3.97 - 4.07 (1H, m), 4.57 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.15 (2H, s), 5.59 (1H, s), 7.27 - 7.47 (5H, m)。

参考例 204

(3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (12.50 g)、活性二酸化マンガン (50.0 g) およびテトラヒドロフラン (250 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、ジエチルホスホ酢酸エチル (6.75 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、1.20 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥

(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-5-イル)プロペン酸エチル(7.72g,収率50%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.17-1.49(6H, m), 1.67-1.76(1H, m), 1.83-2.02(6H, m), 4.06-4.15(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.17(2H, s), 5.92(1H, s), 6.27(1H, d, J=15.9Hz), 7.28-7.47(5H, m), 7.55(1H, d, J=15.9Hz)。

【0261】

参考例205

(E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-5-イル)プロペン酸エチル(7.70g)、5%パラジウム-炭素(1.0g)、テトラヒドロフラン(50ml)およびエタノール(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3-(1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸エチル(5.54g,収率96%)を無色結晶として得た。融点173~174。

参考例206

アセチレンジカルボン酸メチル(29.20g)およびメタノール(200ml)の混合物にヒドラジン1水和物(10.30g)を0で加えた後、室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、黄色結晶(28.61g)を得た。得られた結晶、トリエチルアミン(29.5ml)およびテトラヒドロフラン(200ml)の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(48.6ml)を加え、終夜かき混ぜた後、反応混合物を濃縮した。得られた残留物、臭化ベンジル、炭酸カリウム(29.20g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)の混合物を室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物および4規定塩化水素酢酸エチル溶液(100ml)の混合物を室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3,容積比)溶出部から、3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(12.10g,収率26%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 3.89(3H, s), 5.25(2H, s), 6.26(1H, s), 7.22-7.47(5H, m), 10.60(1H, br s)。

参考例207

3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(12.10g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、1.20g)を加え、30分間かき混ぜた後、ヨウ化イソプロピル(5.70ml)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-ベンジルオキシ-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(7.34g,収率51%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.44(6H, d, J=6.6Hz), 3.84(3H, s), 5.18(2H, s), 5.41(1H, septet, J=6.6Hz), 6.18(1H, s), 7.27-7.47(5H, m)。

【0262】

10

20

30

40

50

参考例 208

水素化リチウムアルミニウム (1.30 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に、0 で 3 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (7.34 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液をゆっくり加えた後、室温で 30 分かき混ぜた。アセトン (20 ml) をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水 (4 ml) を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、[3 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]メタノール (2.63 g, 収率 40%) を無色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.44 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.74 (1 H, t, J = 6.1 Hz), 4.48 (1 H, septet, J = 6.6 Hz), 4.57 (2 H, d, J = 5.8 Hz), 5.15 (2 H, s), 5.58 (1 H, s), 7.24 - 7.50 (5 H, m)。

参考例 209

[3 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]メタノール (2.60 g)、活性二酸化マンガン (8.0 g) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、ジエチルホスホ酢酸エチル (1.67 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.30 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)プロパン酸エチル (1.23 g, 収率 37%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.33 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 4.26 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1 H, septet, J = 6.6 Hz), 5.17 (2 H, s), 5.92 (1 H, s), 6.27 (1 H, d, J = 15.8 Hz), 7.27 - 7.50 (5 H, m), 7.54 (1 H, d, J = 15.8 Hz)。

30

参考例 210

(E) - 3 - (3 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)プロパン酸エチル (1.23 g)、5%パラジウム - 炭素 (0.2 g) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)プロパン酸エチル (0.88 g, 定量的) を無色結晶として得た。融点 123 ~ 124 。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.27 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 2.57 - 2.68 (2 H, m), 2.80 - 2.92 (2 H, m), 4.16 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.32 (1 H, septet, J = 6.6 Hz), 5.37 (1 H, s)。

【0263】

参考例 211

4 - メチル - 3 - オキソペンタン酸メチル (20.00 g) および 1, 1 - ジメトキシトリメチルアミン (24.8 g) の混合物を 2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、黄色油

50

状物を得た。得られた油状物およびエタノール(200 ml)の混合物に0 でヒドラジン1水和物(7.30 g)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、食塩水の順に洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、褐色油状物を得た。得られた油状物、臭化ベンジル(17.0 ml)、炭酸カリウム(20.0 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(29.93 g,収率84%)を黄色油状物として得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃): 1.31 (6H, d, J = 7.0 Hz), 3.30-3.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.18-7.40 (5H, m), 7.69 (1H, s)。

参考例 2 1 2

水素化リチウムアルミニウム(5.50 g)およびテトラヒドロフラン(260 ml)の混合物に、0 で1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(29.93 g)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液をゆっくり加えた後、室温で30分かき混ぜた。アセトン(20 ml)をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水(15 ml)を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン(2:3,容積比)溶出部から、[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(25.21 g,収率94%)を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃): 1.32 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.45 (1H, br s), 3.08 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.54 (2H, br s), 5.22 (2H, s), 7.14-7.40 (6H, m)。

参考例 2 1 3

[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(25.00 g)、活性二酸化マンガン(100.0 g)およびテトラヒドロフラン(350 ml)の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、ジエチルホスホ酢酸エチル(25.80 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(180 ml)の混合物に、0 で水素化ナトリウム(60%、油性、4.60 g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、(E)-3-(1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロペン酸エチル(30.25 g,収率94%)を無色油状物として得た。

30

40

¹H-NMR(CDCl₃): 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.16 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.18-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

【0264】

参考例 2 1 4

2-エチルフェノール(12.22 g)、トリブチルアミン(7.41 g)およびトルエン(50 ml)の混合物に、四塩化スズ(2.61 g)を加え室温で30分かき混ぜた後

50

、パラホルムアルデヒド(6.60g)を加え、100 で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部から、3-エチルサリチルアルデヒド(8.20g, 収率55%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37 - 7.42 (2H, m), 9.89 (1H, s), 11.28 (1H, s)。

参考例 215

水素化リチウムアルミニウム(2.00g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に、0 で3-[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル(11.73g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液をゆっくり加えた後、室温で30分かき混ぜた。アセトン(20ml)をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水(5.5ml)を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン(2:3, 容積比)溶出部から、3-[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(9.95g, 収率98%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.44 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.98 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.67 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.22 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.13 - 7.39 (5H, m)。

参考例 216

3-[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(9.95g)、N-エチルジソプロピルアミン(10.0ml)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に0 でクロロメチルメチルエーテル(5.50ml)を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3, 容積比)溶出部から、1-ベンジル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(10.57g, 収率91%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.70 - 1.88 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.98 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.34 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.61 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.12 - 7.38 (5H, m)。

【0265】

参考例 217

1-ベンジル-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(10.57g)、5%パラジウム-炭素(2.0g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物を水素雰囲気下、50 で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(7.44g, 定量的)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1

10

20

30

40

50

. 77 - 1.94 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.7 Hz),
 , 3.05 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.38 (3H,
 s), 3.57 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, s
), 7.34 (1H, s)。

参考例 218

3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパン酸エチル (1.00 g)、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (0.79 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.25 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパン酸エチル (1.26 g, 収率 74%) を黄色結晶として得た。融点 90 ~ 91。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.60 - 2.72 (2H, m), 2.78 - 2.90 (2H, m), 3.04 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.30 (1H, s), 8.50 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 9.20 (1H, dd, J = 2.6, 0.6 Hz)。

参考例 219

3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパン酸エチル (1.18 g)、5%パラジウム - 炭素 (0.15 g)、メタノール (4 ml) およびテトラヒドロフラン (4 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパン酸エチル (0.93 g, 収率 94%) を黄色結晶として得た。融点 75 ~ 76。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.57 - 2.65 (2H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 3.03 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, br s), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.9, 2.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 3.0, 0.6 Hz), 8.09 (1H, s)。

【0266】

参考例 220

3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロパン酸エチル (2.00 g)、テトラフルオロホウ酸 (42%、4 ml) および 1, 4 - ジオキサン (3 ml) の混合物に 0 で、亜硝酸ナトリウム (0.50 g) の水 (1 ml) 溶液をゆっくり加えた後、30 分間かき混ぜた。反応混合物に冷水 (30 ml) を加え、析出した結晶をろ取り、水洗後、風乾した。得られた結晶を 90 に加熱したトルエン (15 ml) にゆっくり加えた後、100 で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、黄色油状物 (1.17 g) を得た。得られた油状物およびテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物に、0 で水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 M トルエン溶液 (6.5 ml) をゆっくり加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層

は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - [1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0.74 g, 収率 42%) を無色結晶として得た。融点 78 ~ 79。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.83 - 1.98 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.02 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.42 - 7.52 (1H, m), 7.88 - 7.95 (1H, m), 8.14 - 8.20 (2H, m)。

10

参考例 2 2 1

4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール (0.50 g)、6 - クロロピリジン - 3 - カルボニトリル (0.36 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.12 g) を加え、水素の発生が終了した後に 80 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (2 滴) およびメタノール (6 ml) の混合物を 60 で、終夜かき混ぜた。反応混合物を重曹水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥し、6 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボニトリル (550 mg、収率 90%) を無色結晶として得た。融点 105 ~ 106。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (1H, br s), 1.82 - 2.00 (2H, m), 2.53 - 2.66 (2H, m), 3.03 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 1.0 Hz), 8.25 (1H, t, J = 0.9 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 2.0, 1.0 Hz)。

参考例 2 2 2

4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール (1.50 g)、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (1.23 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.37 g) を加え、水素の発生が終了した後に 80 で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (2 滴) およびメタノール (6 ml) の混合物を 60 で、終夜かき混ぜた。反応混合物を重曹水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥し、3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1.60 g、収率 80%) を無色結晶として得た。融点 130 ~ 131。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.36 (1H, t, J = 5.0 Hz), 1.84 - 2.00 (2H, m), 2.55 - 2.67 (2H, m), 3.04 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 9.20 (1H, dd, J = 2.5, 0.7 Hz)。

40

【0 2 6 7】

参考例 2 2 3

4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール (1.52 g)、2 - クロロ - 5 - メチルピリジン (1.83 g) および N, N - ジ

50

メチルホルムアミド (15 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.43 g) を加え、水素の発生が終了した後に 110 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (2 ml) およびメタノール (20 ml) の混合物を 2 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0.80 g、収率 43%) を無色結晶として得た。融点 82 ~ 83。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.56 (1 H, br s), 1.82 - 1.97 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.58 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 3.03 (1 H, septet, J = 7.0 Hz), 3.74 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 7.52 - 7.60 (1 H, m), 7.82 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 - 8.16 (1 H, m), 8.20 (1 H, s)。

参考例 224

3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1.18 g)、(3 - メトキシ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (800 mg)、トリブチルホスフィン (1.64 g) およびテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (2.05 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸メチル (1.30 g、収率 50%) を黄色結晶として得た。融点 108 ~ 109。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.35 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 - 2.17 (2 H, m), 2.71 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 3.07 (1 H, septet, J = 6.9 Hz), 3.68 (3 H, s), 3.85 (2 H, s), 4.07 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 6.80 - 6.90 (2 H, m), 7.02 (1 H, dd, J = 8.4, 7.4 Hz), 8.06 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.51 (1 H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 9.20 (1 H, d, J = 2.2 Hz)。

30

参考例 225

(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸メチル (0.88 g)、5% パラジウム - 炭素 (0.1 g)、メタノール (4 ml) およびテトラヒドロフラン (4 ml) 混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (0.80 g、収率 95%) を黄色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.97 - 2.15 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.05 (1 H, septet, J = 6.9 Hz), 3.63 (2 H, br s), 3.66 (3 H, s), 3.68 (2 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.06 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 6.78 - 6.88 (2 H, m), 6.95 - 7.27 (2 H, m), 7.72 (1 H

50

, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, s)。

【0268】

参考例226

4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(1.00g)、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(1.03g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、0.28g)を加え、水素の発生が終了した後に室温で、3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗した。得られた湿結晶、濃塩酸(3滴)およびメタノール(15ml)の混合物を4時間、還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-クロロホルム(1:3,容積比)溶出部から、3-{3-(1-メチルエチル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(1.00g、収率68%)を無色結晶として得た。融点113~114。

10

¹H-NMR(CDCl₃): 1.33 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.42 (1H, t, J = 5.1 Hz), 1.84-2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.05 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.77 (2H, q, J = 5.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.50 (1H, s)。

20

参考例227

4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(1.00g)、3-クロロ-6-メトキシピリダジン(0.82g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、0.24g)を加え、水素の発生が終了した後に室温で、3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗した。得られた湿結晶、濃塩酸(3滴)およびメタノール(15ml)の混合物を4時間、還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、アセトン-クロロホルム(1:4,容積比)溶出部から、3-{1-[6-メトキシピリダジン-3-イル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(300mg、収率23%)を無色結晶として得た。融点122~123。

30

¹H-NMR(CDCl₃): 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.84-1.97 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.03 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.75 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.12 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.32 (1H, s)。

参考例228

4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール(1.00g)、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル(0.72g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物に、0で水素化ナトリウム(60%、油性、0.24g)を加え、水素の発生が終了した後に室温で、3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗した。得られた湿結晶、濃塩酸(3滴)およびメタノール(15ml)の混合物を4時間、還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗後、乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-クロロホルム(1:2,容積比)溶出部から、6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリダジン-3-カルボニトリル(950mg、収率74%)を無色結晶として得た。融点14

40

50

0 ~ 1.41。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.37 (1H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 1.84 - 2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$), 3.05 (1H, septet, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.77 (2H, q, $J = 5.6\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.48 - 8.50 (1H, m)。

【0269】

参考例 229

3 - (1 - エチルプロピル) - 4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 1H - ピラゾール (2.20 g)、3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン (2.17 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.48 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (3 滴) およびメタノール (50 ml) の混合物を 4 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (1.73 g、収率 55%) を無色結晶として得た。融点 86 ~ 87。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87 (6H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.46 (1H, br s), 1.60 - 2.00 (6H, m), 2.53 - 2.70 (3H, m), 3.76 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s)。

参考例 230

4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール (1.50 g)、2 - メチルチオ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン (1.40 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.48 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (3 滴) およびメタノール (50 ml) の混合物を 4 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - クロロホルム (1 : 3, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - メチルエチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (240 mg、収率 11%) を無色結晶として得た。融点 98 ~ 99。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.85 - 2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 3.11 (1H, septet, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.91 (2H, s)。

参考例 231

4 - [3 - (メトキシメトキシ)プロピル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール (1.00 g)、2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボニトリル (0.80 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.24 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル

層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (3 滴) およびメタノール (20 ml) の混合物を 4 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:4, 容積比) 溶出部から、2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリミジン-5-カルボニトリル (450 mg、収率 36%) を無色結晶として得た。融点 153~154。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.38 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.44 (1H, t, J = 5.2 Hz), 1.84-2.00 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.10 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.77 (2H, q, J = 5.9 Hz), 8.31 (1H, s), 8.93 (2H, s)。

【0270】

参考例 232

4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール (1.20 g)、2-クロロ-5-エチルピリミジン (0.89 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.29 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (1 ml) およびメタノール (20 ml) の混合物を 5 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (7:3, 容積比) 溶出部から、3-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (1.36 g、収率 88%) を無色結晶として得た。融点 70~71。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.73 (1H, br s), 1.83-2.00 (2H, m), 2.54-2.72 (4H, m), 3.11 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.53 (2H, s)。

参考例 233

3-(1-エチルプロピル)-4-[3-(メトキシメトキシ)プロピル]-1H-ピラゾール (2.70 g)、2-メチルチオ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (2.62 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.58 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、濃塩酸 (3 滴) およびメタノール (50 ml) の混合物を 6 時間、還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から、3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール (1.19 g、収率 31%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-2.00 (6H, m), 2.55-2.80 (3H, m), 3.76 (2H, t, J = 6.2 Hz), 8.35 (1H, s), 8.92 (2H, s)。

参考例 234

(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル (1.00 g)、ベンジルアルコ 50

ール (1 . 1 0 g)、p - トルエンスルホン酸・1水和物 (0 . 1 0 g) およびトルエン (1 5 m l) の混合物を 9 0 で、生成するメタノールを留去しながら、終夜かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸ベンジル (1 . 3 5 g、収率 9 7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 7 3 (2 H , s) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 5 . 1 6 (2 H , s) , 5 . 8 7 (1 H , s) , 6 . 8 0 (3 H , s) , 7 . 2 8 - 7 . 4 0 (5 H , m) 。

【 0 2 7 1 】

参考例 2 3 5

3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (1 0 . 5 7 g)、臭化ベンジル (4 . 4 0 m l)、炭酸カリウム (5 . 0 0 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (8 0 m l) の混合物を 7 0 で 6 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。

水素化リチウムアルミニウム (1 . 5 0 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、0 で上記油状物のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液をゆっくり加えた後、室温で 3 0 分かき混ぜた。アセトン (1 0 m l) をゆっくり加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、さらに食塩水 (4 m l) を加えた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [1 - ベンジル - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (7 . 6 9 g , 収率 8 0 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 3 (6 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 5 (1 H , t , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 1 . 6 0 - 1 . 8 5 (6 H , m) , 2 . 4 0 - 2 . 6 5 (3 H , m) , 3 . 6 7 (2 H , q , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 5 . 2 4 (2 H , s) , 7 . 0 3 - 7 . 4 0 (6 H , m) 。

参考例 2 3 6

3 - [1 - ベンジル - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (7 . 5 3 g)、N - エチルジイソプロピルアミン (1 1 . 5 m l) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 0 でクロロメチルメチルエーテル (6 . 4 0 m l) を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、5 % パラジウム - 炭素 (0 . 8 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、5 0 で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。3 - (1 - エチルプロピル) - 4 - [3 - (メトキシメトキシ) プロピル] - 1 H - ピラゾール (4 . 9 3 g , 収率 7 7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 2 (6 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 5 0 - 1 . 9 4 (6 H , m) , 2 . 4 4 - 2 . 7 0 (3 H , m) , 3 . 3 8 (3 H , s) , 3 . 5 7 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 7 . 3 6 (1 H , s) 。

参考例 2 3 7

3 - エチルサリチルアルデヒド (8 . 1 0 g)、臭化ベンジル (1 1 . 0 7 g)、炭酸カリウム (8 . 9 4 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物を 5 0 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 98 , 容積比) 溶出部から、2 - ベンジルオキシ - 3 - エチルベンズアルデヒド (12.50 g , 収率 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.27 (3H , t , $J = 7.6$ Hz) , 2.76 (2H , q , $J = 7.6$ Hz) , 4.98 (2H , s) , 7.22 (1H , t , $J = 7.6$ Hz) , 7.39 - 7.43 (5H , m) , 7.51 - 7.53 (1H , m) , 7.70 - 7.72 (1H , m) , 10.28 (1H , m) 。

【 0272 】

参考例 238

3 - (3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (7.01 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.59 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (165 ml) の混合物を室温で 30 分かき混ぜた後に、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (6.00 g) を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物として 3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン酸エチル (9.05 g , 収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (3H , t , $J = 7.0$ Hz) , 1.44 (3H , t , $J = 7.0$ Hz) , 2.56 - 2.66 (2H , m) , 2.70 - 2.81 (2H , m) , 4.15 (2H , q , $J = 7.0$ Hz) , 4.37 (2H , q , $J = 7.0$ Hz) , 7.18 - 7.24 (1H , m) , 7.91 - 7.94 (1H , m) , 8.18 (1H , s) , 8.45 (1H , d , $J = 5.0$ Hz) 。

参考例 239

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン酸エチル (10.2 g) のテトラヒドロフラン (280 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 M ヘキサン溶液 (92.0 ml) を 0 で滴下して加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。白色固体として 3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (9.07 g , 定量的) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し無色結晶を得た。融点 73 ~ 74 。

参考例 240

3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (12.8 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.08 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (350 ml) の混合物を室温で 30 分かき混ぜた後に、2,5 - ジクロロピリジン (11.4 g) を加え、100 で終夜かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 19 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン (230 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (176 ml) を 0 で滴下して加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、白色固体として [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (12.6 g , 収率 71%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し無色結晶を得

10

20

30

40

50

た。融点 135 ~ 136 。

【0273】

参考例 241

(E)-3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル(1.35g)、酸化白金(100mg)およびエタノール(100ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。酸化白金をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:19,容積比)溶出部から、白色固体として3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル(1.09g,収率68%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し無色結晶を得た。融点70~71。

10

参考例 242

3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル(1.08g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの0.93Mヘキサン溶液(9.8ml)を0で滴下して加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。白色固体として3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(0.92g,定量的)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し無色結晶を得た。融点93~95。

20

参考例 243

エチルヒドラジン・シュウ酸塩(42.6g)のトルエン(150ml)-酢酸(150ml)-水(100ml)の溶液にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(56.9ml)を加えた後、室温で1時間、100で終夜かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却し、減圧下有機溶媒を留去後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色固体を得た。得られた固体、臭化ベンジル(29.0ml)、炭酸カリウム(33.7g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(350ml)の混合物を室温で2.5日間かき混ぜた後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカ

30

¹H-NMR(CDCl₃): 1.33(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46(3H, t, J = 7.4 Hz), 4.01(2H, q, J = 7.4 Hz), 4.27(2H, q, J = 7.4 Hz), 5.34(2H, s), 7.22-7.42(3H, m), 7.46-7.54(2H, m), 7.72(1H, s)。

【0274】

参考例 244

3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(34.0g)およびテトラヒドロフラン(500ml)の混合物に、水素化アルミニウムリチウム(4.70g)を0でゆっくりと加えた後、室温で1.5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2,容積比)溶出部から、無色油状物として(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(19.9g,収率69%)を得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃): 1.42(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.98(2H, d, J = 7.2 Hz), 4.47(2H, s)

50

, 5.24 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.27 - 7.39 (3H, m), 7.40 - 7.46 (2H, m)。

参考例 245

(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1.40g)、アセトンシアンヒドリン(1.10ml)、トリブチルホスフィン(3.00ml)およびテトラヒドロフラン(60ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(3.04g)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5, 容積比)溶出部から、黄色油状物として(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル(0.72g, 収率49%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.23 - 7.46 (6H, m)。

参考例 246

(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトニトリル(720mg)、6規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、テトラヒドロフラン(20ml)およびエタノール(20ml)の混合物を、還流下2日間かき混ぜた。冷却後、反応混合物に1規定塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物、10%塩酸-メタノール溶液(30ml)およびメタノール(30ml)の混合物を、室温で2.5時間かき混ぜた。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3, 容積比)溶出部から、黄色油状物として(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(470mg, 収率57%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.40 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.27 - 7.39 (3H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m)。

【0275】

参考例 247

(3-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(11.0g)、5%パラジウム-炭素(2.19g)およびエタノール(300ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、白色固体として(1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(7.17g, 収率97%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し無色結晶を得た。融点72~73。

参考例 248

シクロヘキシルヒドラジン・塩酸塩(30.0g)のトルエン(100ml)-酢酸(100ml)溶液に酢酸ナトリウム(16.3g)を加え、室温で10分間反応させた。反応溶液にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(39.8ml)を加えた後、80で終夜かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却後、生じた沈殿物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、紫色固体として1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(46.2g, 収率97%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し無色結晶を得た。融点91~92。

参考例 249

1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(46.0g)、臭化ベンジル(24.1ml)、炭酸カリウム(28.1g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(400ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物に

飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 19, 容積比) 溶出部から、黄色油状物として 3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (61.5 g, 収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 - 1.28 (3 H, m), 1.37 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 - 1.49 (2 H, m), 1.56 - 1.82 (5 H, m), 3.81 - 3.92 (1 H, m), 4.31 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.41 (2 H, s), 7.32 - 7.39 (5 H, m), 7.77 (1 H, s)。

10

【0276】

参考例 250

3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (31.5 g) およびテトラヒドロフラン (300 ml) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (2.73 g) を 0 でゆっくりと加えた後、室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応溶液に水素化アルミニウムリチウム (1.81 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、無色油状物として (3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (16.5 g, 収率 60%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 - 1.35 (3 H, m), 1.40 - 1.86 (1 H, br m), 1.59 - 1.86 (7 H, m), 3.87 - 4.00 (1 H, m), 4.48 (2 H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.24 (2 H, s), 7.31 - 7.41 (6 H, m)。

参考例 251

(3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (16.5 g)、アセトン シアンヒドリン (8.77 ml)、トリブチルホスフィン (21.5 ml) およびテトラヒドロフラン (350 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (39.1 ml) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、生じた不要物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を、還流下終日かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却した後、濃縮した。残留物を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層に濃塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。黄色油状物として (3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸 (7.86 g, 収率 44%) を得た。

30

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 - 1.28 (3 H, m), 1.54 - 1.84 (7 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.76 - 3.92 (1 H, m), 5.05 (2 H, s), 7.32 - 7.41 (6 H, m)。

参考例 252

(3 - ベンジルオキシ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸 (7.86 g)、10% 塩酸 - メタノール溶液 (125 ml) およびメタノール (125 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮後、残留物を酢酸エチルで希釈した。希釈した溶液は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出

50

部から、黄色油状物として(3-ベンジルオキシ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.98g, 収率24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.12 - 1.30 (3H, m), 1.52 - 1.84 (7H, m), 3.38 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 - 3.89 (1H, m), 5.06 (2H, s), 7.33 - 7.42 (6H, m)。

【0277】

参考例253

(3-ベンジルオキシ-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.98g)、5%パラジウム-炭素(400mg)およびエタノール(60ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1, 容積比)溶出部から、白色固体として(1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.24g, 収率92%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点135~136。

10

参考例254

2-ホルミルコハク酸ジエチル(2.02g)のエタノール(15ml)溶液にメチルヒドラジン(580 μL)のエタノール(5ml)溶液を0で滴下して加えた。反応溶液を0で30分間、室温で1時間かき混ぜた後、80に加熱した。その温度で一晩かき混ぜた後、反応溶液を濃縮した。得られた褐色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(1.42g, 収率77%)を得た。融点104~105。

20

参考例255

エチルヒドラジン・シュウ酸塩(4.08g)のエタノール(30ml)溶液に0でナトリウムエトキシド(3.70g)を加えた。室温で1時間かき混ぜた後、2-ホルミルコハク酸ジエチル(5.00g)のエタノール(30ml)溶液を0で滴下して加えた。反応溶液を0で30分間、室温で2時間かき混ぜた後、還流するまで加熱した。その温度で一晩かき混ぜた後、反応溶液を室温まで冷却し、生じた沈殿物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮し、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、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、褐色固体として(1-エチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(2.36g, 収率48%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点107~108。

30

【0278】

参考例256

ヒドラジノ酢酸エチル・塩酸塩(3.56g)のエタノール(25ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(23.1ml)を0で加えた。反応溶液を室温で1時間かき混ぜた後、2-ホルミルプロパン酸エチル(3.00g)のエタノール(75ml)溶液を0で滴下して加えた。反応溶液を室温で1時間かき混ぜた後、還流するまで加熱した。一晩かき混ぜた後、反応溶液を室温まで冷却後、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に付し、メタノール-酢酸エチル(1:7, 容積比)溶出部から、無色油状物として(5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(3.35g, 収率79%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 - 1.32 (3H, m), 1.39 (1.0H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 1.89 (2H, s), 3.22 (0.3H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 4.17 - 4.26 (2H, m), 4.45 (0.6H, s), 4.58 (1.4H, s), 7.22 - 7.24 (0.7H, m), 7.29 - 7.31 (0.3H, m)。

参考例257

ヒドラジノ酢酸エチル・塩酸塩(1.64g)のエタノール(10ml)溶液に1規定水

50

酸化ナトリウム水溶液 (10.6 ml) を 0 で滴下して加えた。反応溶液を室温で1時間かき混ぜた後、2-ホルミルブタン酸エチル (2.13 g) のエタノール (30 ml) 溶液を 0 で滴下して加えた。反応溶液を室温で2.5時間かき混ぜた後、80で一晩かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却後、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に付し、酢酸エチル-ヘキサン (19:1, 容積比) 溶出部から、白色固体として (4-エチル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸エチル (1.54 g, 収率 81%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点 77~78。

参考例 258

(E)-3-[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル (30.25 g)、5%パラジウム-炭素 (3.5 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、3-[1-ベンジル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル (11.73 g, 収率 39%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.30 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.44 - 2.55 (2H, m), 2.68 - 2.79 (2H, m), 2.99 (1H, septet, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.09 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.23 (2H, s), 7.12 - 7.40 (6H, m)。

【0279】

参考例 259

参考例 258 記載のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、参考例 258 記載の化合物に続いて溶出されてくる部分から、3-[3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸エチル (10.06 g, 収率 47%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.29 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.50 - 2.60 (2H, m), 2.72 - 2.83 (2H, m), 3.06 (1H, septet, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.14 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s)。

参考例 260

2-ベンジルオキシ-3-エチルベンズアルデヒド (12.40 g)、メチル (メチルチオ)メチルスルホキシド (12.82 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に、40%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドメタノール溶液 (2.00 ml) を室温で加えた後、65で2時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、2-(2-ベンジルオキシ-3-エチルフェニル)-1-(メチルチオ)ビニルメチルスルホキシド (15.20 g, 収率 85%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.72 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.72 (3H, s), 4.79 - 4.82 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6\text{ Hz}$), 7.32 - 7.42 (3H, m), 7.49 - 7.51 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s)。

参考例 261

2-(2-ベンジルオキシ-3-エチルフェニル)-1-(メチルチオ)ビニルメチルスルホキシド (14.90 g)、10%塩化水素メタノール溶液 (100 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を16時間還流した。反応溶液を濃縮した後、残留物

に酢酸エチル、重曹水を加えて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (4 : 96, 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - エチルフェニル) 酢酸メチル (9.60 g, 収率 79%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.66 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.32 - 7.43 (3H, m), 7.46 - 7.48 (2H, m)。

10

【0280】

参考例 262

(2 - ベンジルオキシ - 3 - エチルフェニル) 酢酸メチル (9.20 g)、5%パラジウム - 炭素 (1.00 g) およびメタノール (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (5.40 g, 収率 86%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.68 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.53 (1H, s)。

20

参考例 263

2 - クマロン (25.00 g)、10%塩化水素メタノール溶液 (30 ml) およびメタノール (30 ml) の混合物を 50 で 30 分間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物に酢酸エチル、重曹水を加えて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル溶出部から、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (30.60 g, 収率 99%) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.68 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.86 - 6.93 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.35 (1H, br s)。

参考例 264

(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (4.99 g)、ジイソプロピルアミン (610 mg) および塩化メチレン (300 ml) の混合物に、氷冷下 N - ブロモスクシンイミド (5.34 g) をゆっくり加え、1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部から、(3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (5.60 g, 収率 76%) を無色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 3.71 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.32 (1H, s), 6.78 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, dt, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz)。

【0281】

参考例 265

(3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (4.30 g)、臭化ベンジル (3.30 g)、炭酸カリウム (4.84 g) およびアセトン (50 ml) の混合物を 1 時間還流した。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し

50

、酢酸エチル - ヘキサン (4 : 9 6 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - プロモフェニル) 酢酸メチル (4 . 1 0 g , 収率 7 0 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 5 (3 H , s) , 3 . 6 6 (2 H , s) , 5 . 0 1 (2 H , s) , 7 . 0 0 (1 H , t , $J = 8 . 0$ Hz) , 7 . 2 3 (1 H , dd , $J = 8 . 0$, 1 . 2 Hz) , 7 . 3 3 - 7 . 4 3 (3 H , m) , 7 . 4 9 - 7 . 5 4 (3 H , m) 。

参考例 2 6 6

(2 - ベンジルオキシ - 3 - プロモフェニル) 酢酸メチル (2 . 0 1 g) 、シアン化第一銅 (2 . 1 4 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物を 1 9 0 で 1 6 時間かき混ぜた。反応混合物を塩化第二鉄、希塩酸の混合液に注ぎ、1 時間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - シアノフェニル) 酢酸メチル (1 . 2 0 g , 収率 7 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 2 (2 H , s) , 3 . 6 4 (3 H , s) , 5 . 2 4 (2 H , s) , 7 . 1 6 (1 H , t , $J = 7 . 6$ Hz) , 7 . 3 4 - 7 . 4 2 (3 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , dd , $J = 7 . 6$, 1 . 6 Hz) 。

参考例 2 6 7

(2 - ベンジルオキシ - 3 - シアノフェニル) 酢酸メチル (1 . 1 0 g) 、5 % パラジウム - 炭素 (1 1 0 m g) およびメタノール (1 5 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から、(3 - シアノ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (7 0 0 m g , 収率 9 4 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 7 3 (2 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 6 . 9 5 (1 H , t , $J = 7 . 6$ Hz) , 7 . 3 1 (1 H , dt , $J = 7 . 6$, 0 . 8 Hz) , 7 . 4 8 (1 H , dd , $J = 7 . 6$, 1 . 6 Hz) 。

【 0 2 8 2 】

参考例 2 6 8

(2 - ベンジルオキシ - 3 - プロモフェニル) 酢酸メチル (1 . 9 0 g) 、塩化第一銅 (2 . 2 4 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を 1 9 0 で 1 6 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 9 8 , 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - クロロフェニル) 酢酸メチル (7 4 0 m g , 収率 4 5 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 4 (2 H , s) , 3 . 6 5 (3 H , s) , 5 . 0 2 (2 H , s) , 7 . 0 5 (1 H , t , $J = 8 . 0$ Hz) , 7 . 1 7 (1 H , dd , $J = 8 . 0$, 1 . 6 Hz) , 7 . 3 4 - 7 . 4 2 (4 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 5 1 (2 H , m) 。

参考例 2 6 9

(2 - ベンジルオキシ - 3 - クロロフェニル) 酢酸メチル (6 8 0 m g) 、5 % パラジウム - 炭素 (7 0 m g) およびメタノール (1 5 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、(3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (3 0 0 m g , 収率 6 4 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 7 0 (2 H , s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 6 . 2 8 (1 H , s) , 6 . 8 4 (1 H , t , $J = 8 . 0$ Hz) , 7 . 0

10

20

30

40

50

8 (1 H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.27 (1 H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz)。

参考例 270

3 - [3 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (1.50 g)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (1.50 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、0.34 g) を加え、水素の発生が終了した後に室温で、1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - メチルエチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロパン酸エチル (1.29 g、収率 50%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.27 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 2.57 - 2.90 (4 H, m), 3.01 (1 H, septet, J = 7.0 Hz), 4.17 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 8.13 (1 H, s)。

【0283】

参考例 271

3 - {3 - (1 - メチルエチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロパン酸エチル (1.29 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 M トルエン溶液 (5.7 ml) を 0 で滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - (1 - メチルエチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (0.82 g, 収率 73%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 89 ~ 90 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.30 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.45 (1 H, br s), 1.82 - 1.98 (2 H, m), 2.62 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.00 (1 H, septet, J = 7.0 Hz), 3.76 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 8.13 (1 H, s)。

参考例 272

1 - ベンジル - 4 - [3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 1 H - ピラゾール - 3 - オール (21.8 g) と N, N - ジメチルホルムアミド (150 ml) の混合物に炭酸カリウム (16.7 g) とジエチル硫酸 (17.3 ml) を室温に加え、一晩かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、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に付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、黄色油状物として 1 - ベンジル - 4 - [3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロピル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール (19.5 g, 収率 82%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.36 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.57 - 1.74 (4 H, m), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 3.80 - 3.98 (4 H, m), 4.22 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 4.82 - 4.87 (1 H, m), 5.07 (2 H, s), 6.93 (1 H, s), 7.13 - 7.17 (2 H, m), 7.23 - 7.35 (3 H, m)。

10

20

30

40

50

参考例 273

3,3-ジメチル-2-ブタノン(6.19 ml)およびビス(ジメチルアミノ)メトキシメタン(6.61 g)の混合物を10時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。残留物にヒドラジン1水和物(1.60 g)およびn-ブチルアルコール(24.9 ml)を加え、7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して、3-tert-ブチル-1H-ピラゾール(3.79 g、収率61%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 6.10 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.3 (1H, br s)。

【0284】

10

参考例 274

3-tert-ブチル-1H-ピラゾール(3.72 g)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(5.45 g)およびN-メチルピロリドン(18.6 ml)の混合物に、室温下攪拌しながら水酸化ナトリウム(1.80 g)を加えた。そのまま8時間反応後、水(38 ml)および6規定塩酸(80 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンついでトルエンで溶出して、2-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(7.04 g、収率87%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 (9H, s), 6.37 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.6-8.7 (1H, m)。

20

参考例 275

2-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(6.93 g)のアセトニトリル(139 ml)溶液を室温下攪拌しながら、ヨウ素(3.91 g)続いて硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(844 mg)を加え、そのまま5時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮して2-(3-tert-ブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(9.82 g、収率96%)を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (9H, s), 7.97 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.6-8.7 (1H, m)。

参考例 276

2-(3-tert-ブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(8.68 g)、酢酸パラジウム(494 mg)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)、酢酸ナトリウム(3.61 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(5.01 g)、アクリル酸メチル(7.89 ml)およびN-メチルピロリドン(86.8 ml)の混合物を、窒素気流下、外温80で17時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)後、減圧濃縮した。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(19:1, 容積比)で溶出部から、(E)-3-{3-tert-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸メチル(5.43 g、収率70%)を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 3.80 (3H, s), 6.26 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$

50

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

【0285】

参考例277

(E)-3-{3-tert-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸メチル(3.00g)、5%パラジウム-炭素(9.00g)、エタノール(50ml)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合物にギ酸(25ml)を加え、加熱還流下2時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過によりパラジウム-炭素を取り除いた。ろ液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮して白色固体を得た。得られた固体のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの0.93Mヘキサン溶液(26.9ml)を0で滴下して加えた後、室温で30分かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から、3-{3-tert-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(2.74g,収率98%)を白色固体として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点69~70。

10

参考例278

3-tert-ブチル-1H-ピラゾール(2.00g)、水素化ナトリウム(60%、油性、773mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(80ml)の混合物を室温で30分かき混ぜた後に、臭化ベンジル(2.11ml)を加え、終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5,容積比)溶出部から、1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール(3.44g,定量的)を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃): 1.33(9H, s), 5.27(2H, s), 6.10(1H, d, J=2.4 Hz), 7.14-7.19(3H, m), 7.24-7.37(3H, m).

30

参考例279

1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール(3.44g)、ヨウ素(2.44g)、硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(5.28g)およびアセトニトリル(80ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和ハイドロサルファイトナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮して1-ベンジル-3-tert-ブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール(5.34g,収率97%)を緑色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.44(9H, s), 5.21(2H, s), 7.18-7.26(3H, m), 7.27-7.38(3H, m).

40

【0286】

参考例280

1-ベンジル-3-tert-ブチル-4-ヨード-1H-ピラゾール(5.34g)、酢酸パラジウム(II)(353mg)、トリフェニルホスフィン(824mg)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(3.58g)、アクリル酸メチル(5.63ml)および1-メチル-2-ピロリドン(62.8ml)の混合物に酢酸ナトリウム(2.58g)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却後、ろ過により不溶物を取り除いた。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和ハイドロサルファイトナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し

50

、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロパン酸メチル (3 . 24 g , 収率 69 %) を褐色油状物として得た。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1 . 40 (9 H , s) , 3 . 75 (3 H , s) , 5 . 23 (2 H , s) , 5 . 93 (1 H , d , J = 15 . 8 Hz) , 7 . 20 - 7 . 28 (2 H , m) , 7 . 31 - 7 . 40 (3 H , m) , 7 . 47 (1 H , s) , 7 . 84 (1 H , d , J = 15 . 8 Hz) .

参考例 281

(E) - 3 - (1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロパン酸メチル (3 . 24 g)、5 % パラジウム - 炭素 (9 . 00 g)、エタノール (50 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にギ酸 (25 ml) を加え、加熱還流下、終夜かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた。ろ液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して 3 - (3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (2 . 08 g , 収率 91 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1 . 38 (9 H , s) , 2 . 57 - 2 . 65 (2 H , m) , 2 . 88 - 2 . 95 (2 H , m) , 3 . 69 (3 H , s) , 7 . 33 (1 H , s) .

参考例 282

3 - ヒドロキシ - 2 - メチルイソニコチン酸 (4 . 52 g)、炭酸カリウム (18 . 6 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物に臭化ベンジル (15 . 9 ml) を室温に加え、3 . 5 日間かき混ぜた。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から、3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルイソニコチン酸ベンジル (4 . 18 g , 収率 43 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 2 . 55 (3 H , s) , 4 . 94 (2 H , s) , 5 . 34 (2 H , s) , 7 . 30 - 7 . 44 (10 H , m) , 7 . 48 (1 H , d , J = 5 . 1 Hz) , 8 . 35 (1 H , d , J = 5 . 1 Hz) .

【 0287 】

参考例 283

3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルイソニコチン酸ベンジル (4 . 18 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 0 . 93 M ヘキサン溶液 (45 . 0 ml) を 0 で滴下して加えた後、その温度で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (13 . 5 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた不溶物をろ過により取り除き、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (4 : 1 , 容積比) 溶出部から、[3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] メタノール (2 . 50 g , 収率 87 %) を白色固体として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点 130 ~ 131 。

参考例 284

[3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] メタノール (2 . 40 g)、アセトン シアンヒドリン (2 . 14 ml)、トリブチルホスフィン (5 . 23 ml) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 . 30 g) を室温に加えた後、1 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から橙色油状物を得た。得られた油状物、水酸化カリウム (2 . 95 g)、水 (25 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を、加熱還流下終夜かき混ぜた。

反応混合物を濃縮後、残留物を水で希釈した。得られた水溶液をエーテルで洗浄し、濃塩酸で注意しながら中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] 酢酸 (1.41 g, 収率 52%) を褐色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.54 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.90 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.30 - 7.48 (5H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).

参考例 285

[3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] 酢酸 (1.41 g)、炭酸カリウム (2.28 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物にヨウ化メチル (1.02 ml) を室温に加え、2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, 容積比) 溶出部から、[3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] 酢酸メチル (1.46 g, 収率 98%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.57 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.67 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.30 - 7.50 (5H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz).

【0288】

参考例 286

[3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] 酢酸メチル (1.46 g)、5% パラジウム - 炭素 (500 mg) およびエタノール (60 ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 9, 容積比) 溶出部から、(3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ピリジニル) 酢酸メチル (671 mg, 収率 69%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.51 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.0 Hz).

参考例 287

[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (3.34 g)、アセトンシアノヒドリン (2.20 g)、トリブチルホスフィン (4.76 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5.90 g) を室温に加えた後、2時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アセトニトリル (3.30 g, 収率 96%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.36 (6H, d, J = 7.0 Hz), 3.04 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.61 (2H, s), 7.95 - 8.10 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.62 - 8.65 (1H, m).

参考例 288

[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アセトニトリル (3.30 g)、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml)、エタノール (20 ml) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物を 1 晩、還流した。反応混合物を濃縮し、水 (80 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加えて、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食

10

20

30

40

50

塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた油状物、濃硫酸 (0.1 ml) およびエタノール (40 ml) の混合物を 1 晩、還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸エチル (2.78 g, 収率 73%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.02 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.53 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.91 - 7.97 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, s), 8.60 - 8.62 (1H, m)。

【0289】

参考例 289

[3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸エチル (2.68 g) およびテトラヒドロフラン (35 ml) の混合物に、0 で水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 M トルエン溶液 (13.0 ml) をゆっくり加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、2 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - エタノール (1.21 g, 収率 51%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 74 ~ 75。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.58 (1H, t, J = 5.8 Hz), 2.78 (2H, td, J = 6.6, 0.8 Hz), 3.05 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.87 (2H, q, J = 6.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.59 - 8.61 (1H, m)。

参考例 290

3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (3.34 g)、2, 5 - ジプロモピリジン (3.65 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物に、60% 水素化ナトリウム (0.67 g) を加え 100 で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物にエタノール (20 ml)、濃硫酸 (0.1 ml) を加え 50 で 6 時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、3 - [1 - (5 - プロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (3.90 g, 収率 71%) を白色粉末として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.86 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.64 - 1.80 (4H, m), 2.56 - 2.64 (3H, m), 2.78 - 2.81 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.82 - 7.83 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.38 - 8.39 (1H, m)。

参考例 291

3 - [1 - (5 - プロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (3.80 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (30 ml) を 0

10

20

30

40

50

で滴下した後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7,容積比)溶出部から、3-[1-(5-プロモ-2-ピリジニル)-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(2.60g,収率77%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, J=7.6 Hz), 1.30(1H, t, J=5.2 Hz), 1.66-1.80(4H, m), 1.87-1.91(2H, m), 2.54-2.60(3H, m), 3.72-3.76(2H, m), 7.83(2H, m), 8.20(1H, s), 8.38-8.39(1H, m)。 10

【0290】

参考例292

2-イソプロピルフェノール(13.62g)、トリブチルアミン(7.41g)およびトルエン(50ml)の混合物に、四塩化スズ(1.18ml)を加え室温で30分かき混ぜた後、パラホルムアルデヒド(6.60g)を加え、100で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部から、2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド(9.90g,収率60%)を無色油状物として得た 20

¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(6H, t, J=6.8 Hz), 3.30-3.40(1H, m), 6.99(1H, t, J=7.6 Hz), 7.40(1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 7.47(1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 9.89(1H, s), 11.37(1H, s)。

参考例293

2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド(8.10g)、臭化ベンジル(10.12g)、炭酸カリウム(8.18g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物を50で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:98,容積比)溶出部から、2-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド(11.70g,収率93%)を無色油状物として得た。 30

¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(6H, d, J=6.8 Hz), 3.40-3.46(1H, m), 4.97(2H, s), 7.25(1H, t, J=7.8 Hz), 7.36-7.44(5H, m), 7.57(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.71(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 10.30(1H, s)。

参考例294

2-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンズアルデヒド(11.50g)、メチル(メチルチオ)メチルスルホキシド(11.23g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に、40%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドメタノール溶液(2.00ml)を室温に加えた後、65で2時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から、2-[2-(ベンジルオキシ)-3-イソプロピルフェニル]-1-(メチルチオ)ビニルメチルスルホキシド(13.50g,収率83%)を黄色油状物として得た。 40

¹H-NMR(CDCl₃): 1.22(6H, dd, J=6.8, 0.8 Hz), 2.30(3H, s), 2.72(3H, s), 3.35-3.43(1H, m), 4.76-4.82(2H, m), 7.19(1 50

H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 - 7.43 (4H, m), 7.49 - 7.52 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.05 (1H, s)。

【0291】

参考例295

2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 3 - イソプロピルフェニル] - 1 - (メチルチオ)ピニルメチルスルホキド (13.30g) および10%塩化水素メタノール溶液 (100ml) の混合物を2時間還流した。反応溶液を濃縮した後、残留物に酢酸エチル、重曹水を加えて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (4:96, 容積比) 溶出部から、(2 - ベンジルオキシ - 3 - イソプロピルフェニル) 酢酸メチル (8.90g, 収率80%) を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.32 - 3.44 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.11 - 7.14 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 6.4, 3.2 Hz), 7.35 - 7.43 (3H, m), 7.47 - 7.49 (2H, m)。

参考例296

(2 - ベンジルオキシ - 3 - イソプロピルフェニル) 酢酸メチル (8.40g)、5%パラジウム - 炭素 (0.80g) およびメタノール (80ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、(2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルフェニル) 酢酸メチル (4.80g, 収率82%) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.32 - 3.43 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.66 (1H, s)。

参考例297

3 - (3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (0.50g)、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.43g) およびN,N - ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物に、60%水素化ナトリウム (0.19g) を加え100 で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物にエタノール (10ml)、濃硫酸 (0.05ml) を加え70 で2時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0.60g, 収率71%) を無色油状物として得た。

30

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.62 - 2.66 (2H, m), 2.82 - 2.86 (2H, m), 2.99 - 3.06 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

【0292】

参考例298

50

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0 . 6 0 g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (1 0 m l) を 0 で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0 . 4 4 g , 収率 8 3 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 2 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 1 . 8 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 5 8 - 2 . 6 2 (2 H , m) , 2 . 9 8 - 3 . 0 5 (1 H , m) , 3 . 7 3 - 3 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 3 (1 H , m) , 7 . 9 6 (1 H , s) , 8 . 1 4 (1 H , d d , J = 8 . 2 , 1 . 2 H z) , 8 . 5 9 (1 H , d d , J = 4 . 8 , 1 . 6 H z) 。 10

参考例 2 9 9

3 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (0 . 5 0 g) 、 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン (0 . 4 3 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、60%水素化ナトリウム (0 . 1 9 g) を加え 1 0 0 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物にエタノール (1 0 m l) 、濃硫酸 (0 . 0 5 m l) を加え 7 0 で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0 . 5 4 g , 収率 6 4 %) を無色油状物として得た。 20

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 3 4 (6 H , d , J = 7 . 2 H z) , 2 . 6 2 - 2 . 6 6 (2 H , m) , 2 . 8 1 - 2 . 8 5 (2 H , m) , 3 . 0 1 - 3 . 0 8 (1 H , m) , 4 . 1 6 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d d , J = 5 . 2 , 1 . 2 H z) , 8 . 1 4 (1 H , s) , 8 . 2 7 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , d , J = 5 . 2 H z) 。 30

参考例 3 0 0

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0 . 4 5 g) のテトラヒドロフラン (6 m l) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 0 M ヘキサン溶液 (5 m l) を 0 で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0 . 3 7 g , 収率 9 3 %) を無色油状物として得た。 40

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 1 . 8 9 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 5 8 - 2 . 6 2 (2 H , m) , 3 . 0 1 - 3 . 0 8 (1 H , m) , 3 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 2 8 (1 H , d , J = 5 . 2 H z) , 8 . 1 5 (1 H , s) , 8 . 2 6 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , d , J = 5 . 2 H z) 。

【 0 2 9 3 】

参考例 3 0 1

3 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (0.63 g)、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.55 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物に、60% 水素化ナトリウム (0.20 g) を加え 100 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物にエタノール (10 ml)、濃硫酸 (0.05 ml) を加え 70 で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0.67 g, 収率 63%) を無色油状物として得た。 10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.63 - 2.67 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.01 - 3.07 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.88 - 7.92 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s)。

参考例 302

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (0.47 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (4 ml) を 0 で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0.38 g, 収率 92%) を白色粉末として得た。 20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.89 - 1.96 (2H, m), 2.57 - 2.61 (2H, m), 3.00 - 3.07 (1H, m), 3.73 - 3.78 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.88 - 7.91 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s)。 30

参考例 303

2 - ベンジルオキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (37.00 g)、メチル (メチルチオ) メチルスルホキシド (40.60 g) およびテトラヒドロフラン (400 ml) の混合物に、40% ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドメタノール溶液 (8.00 ml) を室温で加えた後、65 で 2 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチルフェニル] - 1 - (メチルチオ) ビニル メチル スルホキシド (47.00 g, 収率 86%) を黄色油状物として得た 40

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 - 7.26 (1H, m), 7.33 - 7.42 (3H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.93 - 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, s)。

【0294】

参考例 304

2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (55.00 g)、メチル (メチルチオ) メチルスルホキシド (57.10 g) およびテトラヒドロフラン (400 ml) の 50

混合物に、40%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドメタノール溶液(10.00 ml)を室温で加えた後、65 で2時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から、2-[2-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-1-(メチルチオ)ビニルメチルスルホキシド(72.80 g,収率91%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.04 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.10 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 7.92 (1H, s)。

参考例305

3-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル(0.75 g)、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(0.98 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物に、60%水素化ナトリウム(0.17 g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:10,容積比)溶出部から、3-[3-tert-ブチル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸メチル(1.08 g、収率85%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.41 (9H, s), 2.72 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.73 (3H, s), 7.83 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.50 (1H, s)。

参考例306

3-[3-tert-ブチル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸メチル(1.08 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの0.93 Mヘキサン溶液(8.1 ml)を0 で滴下した後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、3-[3-tert-ブチル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(0.66 g、収率66%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.41 (9H, s), 1.92-2.06 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.80 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.52 (1H, s)。

【0295】

参考例307

3-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル(580 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(132 mg)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に2,5-ジブromoピリジン(784 mg)を加え、100 で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物にエタノール(10 ml)、濃硫酸(0.05 ml)を加え70 で2時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から得られた結晶をヘキサンから再結晶して、3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (560 mg、収率 55%) を得た。融点 94 ~ 95 。

参考例 308

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (550 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.0 M ヘキサン溶液 (5 ml) を 0 で滴下した後、室温で 40 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から、3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (455 mg、収率 90%) を無色油状物として得た。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.32 (1 H , t , J = 5.2 Hz) , 1.40 (9 H , s) , 1.9 - 2.05 (2 H , m) , 2.65 - 2.8 (2 H , m) , 3.7 - 3.85 (2 H , m) , 7.83 (1 H , br s) , 7.84 (1 H , s) , 8.2 - 8.22 (1 H , m) , 8.35 - 8.4 (1 H , m) 。

参考例 309

3 - (3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (0.75 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (0.17 g) を加え室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物に 2 , 5 - ジクロロピリジン (0.80 g) を加え、さらに 90 で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に 0.1 規定塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (5 : 95 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸メチル (0.95 g、収率 81%) を無色油状物として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.40 (9 H , s) , 2.64 - 2.73 (2 H , m) , 2.94 (2 H , m) , 3.71 (3 H , s) , 7.69 (1 H , dd , J = 8.8 , 2.6 Hz) , 7.88 (1 H , d , J = 8.8 Hz) , 8.20 (1 H , s) , 8.28 (1 H , d , J = 2.6 Hz) 。

30

【 0296 】

参考例 310

3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸メチル (0.95 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 M ヘキサン溶液 (8.0 ml) を 0 で滴下した後、0 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (0.48 g、収率 55%) を無色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (1 H , t , J = 5.2 Hz) , 1.40 (9 H , s) , 1.87 - 2.02 (2 H , m) , 2.68 - 2.76 (2 H , m) , 3.72 - 3.82 (2 H , m) , 7.69 (1 H , dd , J = 8.8 , 2.5 Hz) , 7.89 (1 H , d , J = 8.8 Hz) , 8.21 (1 H , s) , 8.28 (1 H , d , J = 2.5 H

50

z)。

参考例 3 1 1

ナトリウムエトキシド (391 g) およびジイソプロピルエーテル (2 L) の混合物に 60 でコハク酸ジエチル (500 g) とトリフルオロ酢酸エチル (836 g) の混合物を 3 時間かけて加えた。反応混合物を 60 で終夜かき混ぜた。反応混合物を氷水 (2 L) に注ぎ、濃塩酸を加えて、pH 2 とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、油状物 (796.2 g) を得た。得られた油状物 (796.2 g) および 40% 硫酸水溶液 (3.3 L) の混合物を終夜、還流した。反応混合物を氷 (2 kg) に加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、油状物 (401.6 g) を得た。得られた油状物 (401.6 g) およびエタノール (1.5 L) の混合物に 0 でヒドラジン 1 水和物 (200 ml) を加え、終夜、還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、4, 5 - ジヒドロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジノン (209.57 g, 収率 44%) を黄色結晶として得た。融点 94 ~ 95 。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.57 - 2.85 (4 H, m), 9.15 (1 H, br s)。

参考例 3 1 2

4, 5 - ジヒドロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジノン (90.0 g)、臭素 (30.5 ml) および酢酸 (270 ml) の混合物を 80 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に氷水 (500 ml) を加え、析出した結晶をろ取し、重曹水、水で、洗浄後、乾燥し、6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジノン (58.74 g, 収率 66%) を白色結晶として得た。融点 129 ~ 130 。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.14 (1 H, dd, J = 9.9, 0.5 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 12.64 (1 H, br s)。

【0297】

参考例 3 1 3

6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリダジノン (1.41 g)、塩化チオニル (1.5 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.3 ml) の混合物を 2 時間、還流した。過剰の塩化チオニルを減圧留去後、重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジノン (1.45 g, 収率 92%) を白色結晶として得た。融点 51 ~ 52 。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.75 (1 H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 9.0 Hz)。

参考例 3 1 4

3 - メチル - 2 - ブタノン (10.7 ml) およびピス (ジメチルアミノ) メトキシメタン (6.61 g) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。残留物にヒドラジン 1 水和物 (5.80 g) および n - ブチルアルコール (29 ml) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。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 (1 : 1, 容積比) で溶出して 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (4.26 g, 収率 59%) を無色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.30 (6 H, d, J = 6.9 Hz), 2.84 - 3.24 (1 H, m), 6.10 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 10.3 (1 H, br s)。

参考例 3 1 5

50

参考例 3 1 4 と同様にして、3 - (1 - エチルプロピル) ピラゾール (収率 9 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 4 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 5 - 1 . 8 (4 H , m) , 2 . 5 - 2 . 6 (1 H , m) , 6 . 0 6 (1 H , d , $J = 1 . 9$ Hz) , 7 . 5 2 (1 H , d , $J = 1 . 9$ Hz) 。

【 0 2 9 8 】

参考例 3 1 6

3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3 . 7 4 g)、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (6 . 1 7 g) および N - メチルピロリドン (1 8 . 7 m l) の混合物に、室温下攪拌しながら NaOH (商品名 : Tosoh パール , 2 . 0 3 g) を加えた。そのまま 9 時間反応後、水 (3 8 m l) および 6 規定塩酸 (8 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗浄後、減圧濃縮した。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ついでトルエンで溶出して 2 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (6 . 9 4 g、収率 8 0 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 3 (6 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) , 3 . 0 - 3 . 2 (1 H , m) , 6 . 3 4 (1 H , d , $J = 2 . 5$ Hz) , 7 . 9 7 (1 H , dd , $J = 8 . 7$, 2 . 1 Hz) , 8 . 0 5 (1 H , d , $J = 8 . 7$ Hz) , 8 . 4 7 (1 H , d , $J = 2 . 5$ Hz) , 8 . 6 - 8 . 7 (1 H , m) 。

参考例 3 1 7

参考例 3 1 6 と同様にして、2 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (収率 6 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 7 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 5 - 1 . 8 (4 H , m) , 2 . 6 - 2 . 7 (1 H , m) , 6 . 2 8 (1 H , d , $J = 2 . 7$ Hz) , 7 . 9 7 (1 H , dd , $J = 8 . 7$, 2 . 2 Hz) , 8 . 0 7 (1 H , d , $J = 8 . 7$ Hz) , 8 . 4 9 (1 H , d , $J = 2 . 7$ Hz) , 8 . 6 - 8 . 7 (1 H , m) 。

参考例 3 1 8

2 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 . 5 5 g) のアセトニトリル (3 1 m l) 溶液を室温下攪拌しながら、ヨウ素 (9 2 4 m g)、続いて、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (2 . 0 0 g) を加え、そのまま 5 時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して 2 - (4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 . 1 9 g、収率 9 5 %) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 8 (6 H , d , $J = 6 . 9$ Hz) , 3 . 0 - 3 . 2 (1 H , m) , 7 . 9 9 (1 H , dd , $J = 8 . 7$, 2 . 0 Hz) , 8 . 0 5 (1 H , d , $J = 8 . 7$ Hz) , 8 . 5 7 (1 H , s) , 8 . 6 - 8 . 7 (1 H , m) 。

【 0 2 9 9 】

参考例 3 1 9

参考例 3 1 8 と同様にして、2 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 4 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (収率 9 5 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 7 (6 H , t , $J = 7 . 4$ Hz) , 1 . 6 - 1 . 9 (4 H , m) , 2 . 7 - 2 . 8 (1 H , m) , 7 . 9 9 (1

H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.59 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

参考例 3 2 0

2 - (4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (841 mg), 酢酸パラジウム (49.6 mg), トリフェニルホスフィン (116 mg), 酢酸カリウム (434 mg), ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (504 mg), アクリル酸メチル (0.793 ml) および N - メチルピロリドン (8.41 ml) の混合物を、窒素気流下室温にて 1 時間攪拌した。外温 90 に 20 分間加熱した後不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。濾洗液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ水で洗浄後、乾燥 (MgSO₄) した。減圧濃縮し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 (95 : 5, 容積比) で溶出して、3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 2 - プロペン酸メチル (653 mg, 収率 87%) を結晶として得た。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.1 - 3.3 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.6 - 8.7 (1H, m), 8.75 (1

20

参考例 3 2 1

参考例 3 2 0 で用いたアクリル酸メチルの代わりにアクリル酸エチルを用い、同様の方法により、3 - {3 - (2 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 2 - プロペン酸エチル (収率 70%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6 - 1.9 (4H, m), 2.7 - 2.8 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.31 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.6 - 8.7 (1H, m), 8.77 (1H, s)。

30

【0300】

参考例 3 2 2

3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (167 g), 硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (497 g) およびアセトニトリル (1200 ml) の混合物に 0 でヨウ素 (230 g) を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して 4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (254 g, 収率 71%) を暗褐色油状物として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.00 - 3.17 (1H, m), 7.52 (1H, s)。

参考例 3 2 3

4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (254 g), カリウム tert - ブトキシド (156 g) およびテトラヒドロフラン (1000 ml) の混合物に 0 で臭化ベンジル (134 ml) を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、1 - ベンジル - 4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラ

50

ゾール (3 2 0 g , 収率 9 2 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 0 (6 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) ,
2 . 9 4 - 3 . 0 4 (1 H , m) , 5 . 2 4 (2 H , s) , 7 . 0 1 - 7 . 0 7 (1 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 3 6 (5 H , m) 。

参考例 3 2 4

3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (9 2 . 5 g) 、カリウム *tert* - ブトキシド (1 2 3 g) およびテトラヒドロフラン (8 4 0 ml) の混合物に 0 で臭化ベンジル (1 2 5 ml) を加えた後、室温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1 1 4 g , 収率 6 8 %) を褐色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 7 (6 H , d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) ,
2 . 9 6 - 3 . 0 7 (1 H , m) , 5 . 2 6 (2 H , s) , 6 . 0 6 - 6 . 0 9 (1 H , m) , 7 . 0 2 - 7 . 0 7 (1 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 3 6 (5 H , m) 。

【 0 3 0 1 】

参考例 3 2 5

1 - ベンジル - 4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1 1 0 g) 、酢酸パラジウム (*II*) (7 . 5 6 g) 、トリフェニルホスフィン (1 7 . 7 g) 、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (7 6 . 8 g) 、アクリル酸メチル (1 2 1 ml) および 1 - メチル - 2 - ピロリドン (1 0 0 0 ml) の混合物に酢酸ナトリウム (5 5 . 3 g) を室温で加えた後、アルゴン雰囲気下、8 0 で終夜かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から、(*E*) - 3 - (1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸メチル (8 1 . 1 g , 収率 8 1 %) を褐色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 2 (6 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) ,
3 . 0 8 - 3 . 2 1 (1 H , m) , 3 . 7 5 (3 H , s) , 5 . 2 5 (2 H , s) , 6 . 0 2 (1 H , d , $J = 1 6 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 - 7 . 0 9 (1 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 3 8 (4 H , m) , 7 . 4 6 (1 H , s) , 7 . 5 9 (1 H , d , $J = 1 6 . 2 \text{ Hz}$) 。

30

参考例 3 2 6

(*E*) - 3 - (1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸メチル (5 2 . 5 g) 、5 % パラジウム - 炭素 (1 0 0 g) およびエタノール (5 0 0 ml) の混合物にギ酸 (2 5 0 ml) を加え、加熱還流下、3 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた。ろ液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮して 3 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (3 1 . 5 g , 収率 8 7 %) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 9 (6 H , d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) ,
2 . 5 4 - 2 . 6 1 (2 H , m) , 2 . 7 4 - 2 . 8 2 (2 H , m) , 2 . 9 8 - 3 . 1 3 (1 H , m) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 7 . 3 3 (1 H , s) 。

参考例 3 2 7

3 - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (7 0 . 0 g) 、3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン (7 1 . 6 g) および *N,N* -

50

ジメチルホルムアミド (700 ml) の混合物に 0 で水素化ナトリウム (60%、油性、16.4 g) を加えた後、その温度で2時間かき混ぜた。反応溶液を希塩酸に注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3 - {3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロパン酸メチル (92.6 g、収率76%) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.64 - 2.71 (2H, m), 2.82 - 2.89 (2H, m), 3.00 - 3.10 (1H, m), 3.71 (3H, s), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.49 (1H, s)。

【0302】

参考例328

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロパン酸メチル (92.6 g) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に 0 で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5Mトルエン溶液 (396 ml) を滴下して加えた後、その温度で30分間かき混ぜた。反応混合物に 0 で硫酸ナトリウム・10水和物 (87.0 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から淡黄色固体を得た。得られた固体をヘキサンで洗浄し、3 - {3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (57.8 g, 収率68%) を白色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.42 (1H, t, J = 5.1 Hz), 1.84 - 2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.05 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 3.77 (2H, q, J = 5.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.50 (1H, s)。

参考例329

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (16.5 g) のエチレングリコール (90 ml) 溶液に、水酸化カリウム (12.2 g) およびヒドラジン・1水和物 (10.6 ml) を室温に加え、120 で3時間、199 で終夜攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、2規定塩酸 (110 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルフェノール (14.8 g, 収率95%) を褐色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.17 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.43 - 6.51 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 - 7.43 (5H, m)。

参考例330

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルフェノール (14.8 g)、メチルクロロメチルエーテル (7.82 ml) およびテトラヒドロフラン (250 ml) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、4.12 g) を 0 で加え、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:19, 容積比) 溶出部から、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メトキシメトキシ) - 1 - メチルベンゼン (12.8 g, 収率72%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.17 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.27 - 7.43 (5H, m)。

s), 5.02 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.45 (5H, m)。

【0303】

参考例331

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メトキシメトキシ) - 1 - メチルベンゼン (12.8 g)、5%パラジウム - 炭素 (2.56 g) およびエタノール (200 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた後、ろ液を濃縮して3 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェノール (7.98 g, 収率96%) を無色油状物として得た。 10

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.15 (3H, s), 3.48 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

参考例332

3 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェノール (7.98 g)、2 - プロモイソ酪酸エチル (50 ml)、炭酸カリウム (48.7 g) およびN, N - ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を80 で2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:19, 容積比) 溶出部から、2 - [3 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (10.6 g, 収率79%) を無色油状物として得た。 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.57 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

参考例333

2 - [3 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (10.6 g) のエタノール (150 ml) 溶液に濃塩酸を数滴加え、加熱還流下で4時間かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3:17, 容積比) 溶出部から、2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (7.56 g, 収率85%) を無色油状物として得た。 30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.57 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.77 (1H, s), 6.30 - 6.37 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

【0304】

参考例334

2', 4' - ジヒドロキシアセトフェノン (25.0 g)、炭酸カリウム (24.9 g) およびアセトン (500 ml) の混合物に、臭化ベンジル (21.4 ml) を0 で滴下して加え、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ過で取り除いた後、濃縮して淡黄色固体を得た。得られた固体をエタノールから再結晶し、1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] エタノン (33.8 g, 収率85%) を無色結晶として得た。融点107 ~ 108。 40

参考例335

1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] エタノン (32.8 g) のテ 50

トラヒドロフラン(400 ml)溶液にメチルククロメチルエーテル(24.8 ml)およびカリウム *tert*-ブトキシド(36.6 g)を0 で加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、1-[4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン(18.6 g, 収率48%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.61 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz)。

参考例 336

1-[4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノン(10.0 g)のエチレングリコール(50 ml)溶液に、水酸化カリウム(5.88 g)およびヒドラジン・1水和物(5.11 ml)を室温に加え、120 で2時間、199 で終夜攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、2規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、5-(ベンジルオキシ)-2-エチルフェノール(4.43 g, 収率56%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.21 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.56 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.68 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.44 (5H, m)。

【0305】

参考例 337

3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド(10.0 g)の塩化メチレン(200 ml)溶液に *m*-クロロ過安息香酸(24.4 g)を0 で加え、その温度で2時間かき混ぜた。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物、2規定アンモニア-メタノール溶液(100 ml)およびメタノール(100 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェノール(8.78 g, 収率92%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.84 (3H, s), 4.51 (1H, s), 5.12 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=3.0, 8.8 Hz), 6.47 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.28-7.50 (5H, m)。

参考例 338

5-(ベンジルオキシ)-2-エチルフェノール(4.43 g)のテトラヒドロフラン(90 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%、油性、1.16 g)を室温に加え、30分間かき混ぜた。その混合物にメチルククロメチルエーテル(2.21 ml)を室温に加え、終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:19, 容積比)溶出部から、4-(ベンジルオキシ)-1-エチル-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン(4.57 g, 収率86%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.48 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 - 7.48 (5H, m)。

参考例 339

3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェノール (8.78 g)、2 - プロモイソ酪酸エチル (28.0 ml)、炭酸カリウム (26.3 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (190 ml) の混合物を 80 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (11.0 g, 収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 - 7.46 (5H, m)。

【0306】

参考例 340

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - エチル - 2 - (メトキシメトキシ) ベンゼン (4.57 g)、5%パラジウム - 炭素 (1.00 g) およびエタノール (90 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた後、ろ液を濃縮して 4 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) フェノール (3.06 g, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.48 (3H, s), 4.69 (1H, s), 5.17 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 2.6, 8.0$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

参考例 341

2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (11.0 g)、5%パラジウム - 炭素 (2.19 g) およびエタノール (160 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。ろ過によりパラジウム - 炭素を取り除いた後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (8.00 g, 収率 99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.54 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.57 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

参考例 342

4 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) フェノール (3.06 g)、2 - プロモイソ酪酸エチル (9.86 ml)、炭酸カリウム (9.28 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (85 ml) の混合物を 80 で終夜かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)

10

20

30

40

50

4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 19, 容積比) 溶出部から、2 - [4 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (4.93 g, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.58 (6H, s), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 2.6, 8.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

10

【0307】

参考例343

2 - [4 - エチル - 3 - (メトキシメトキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (4.93 g) のエタノール (85 ml) 溶液に濃塩酸を数滴加え、加熱還流下で終夜かき混ぜた。反応溶液を室温まで冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 37, 容積比) 溶出部から、2 - (4 - エチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (3.72 g, 収率89%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.57 (6H, s), 2.55 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.75 (1H, s), 6.33 - 6.39 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)。

20

参考例344

1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (224 g)、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (368 g) およびアセトニトリル (1000 ml) の混合物に0 でヨウ素 (171 g) を加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、1 - ベンジル - 4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (340 g, 収率93%) を褐色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.94 - 3.04 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.01 - 7.07 (1H, m), 7.16 - 7.36 (5H, m)。

参考例345

2 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 4 - ヨード - 1H - ピラゾール - 1 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4.09 g)、酢酸パラジウム (112 mg)、トリフェニルホスフィン (262 mg)、炭酸ナトリウム (2.12 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (2.28 g)、アリルアルコール (1.02 ml)、水 (4.09 ml) およびN, N - ジメチルホルムアミド (40.9 ml) の混合物を、窒素気流下室温にて1時間攪拌した。ついで外温60 で8時間加熱した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、減圧濃縮した。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 (9 : 1, 容積比) で溶出して、3 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} プロパナル (1.17 g, 収率35%) を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.7 - 0.9 (6H, m), 1.6 - 1.9 (4H, m), 2.5 - 2.6 (1H, m), 2.7 - 2.8 (4H, m)。

50

m), 7.9 - 8.1 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.5 - 8.6 (1H, m), 9.86 (1H, s)。

【0308】

参考例346

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパナル (1.15 g) のメタノール (25.2 ml) 溶液に、窒素気流中、氷冷下攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (492 mg) を加えた。同温度で0.5時間攪拌後、水 (50 ml) および6規定塩酸 (13 mmol) を加え、そのまま1時間攪拌した。2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。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 (4 : 1, 容積比) で溶出し、3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン - 1 - オール (669 mg, 収率58%) を無色油状物として得た。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.6 - 1.9 (6H, m), 2.5 - 2.7 (3H, m), 3.6 - 3.8 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.28 (1H, s), 8.5 - 8.6 (1H, m)。

参考例347

2 - (4 - ヨード - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (7.62 g)、酢酸パラジウム (225 mg)、トリフェニルホスフィン (525 mg)、炭酸水素ナトリウム (3.28 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (4.56 g)、アリルアルコール (2.05 ml)、水 (7.62 ml) およびN - メチルピロリドン (76.2 ml) の混合物を、窒素気流下室温にて1時間攪拌した。ついで外温60℃で6時間加熱した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧濃縮した。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 (9 : 1, 容積比) で溶出して、3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパナル (3.93 g, 収率63%) を無色油状物として得た。

20

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.7 - 3.1 (5H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.86 (1H, s)。

参考例348

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパナル (3.89 g) のメタノール (77.8 ml) 溶液に、窒素気流中、氷冷下攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (1.66 g) を加えた。同温度で1時間攪拌後、水 (50 ml) および6規定塩酸 (44 ml) を加え、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン - 1 - オール (3.73 g, 収率95%) を得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.8 - 2.0 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.0 - 3.1 (1H, m), 3.75 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.28 (1H, s), 8.6 - 8.7 (

50

1 H, m)。

【0309】

参考例 349

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン - 1 - オール (470 mg) およびトルエン (9 . 4 ml) の混合物に、氷冷下攪拌しながら、トリエチルアミン (258 mg)、続いてメタンスルホニルクロリド (258 mg) を加えた。室温下 30 分間攪拌後、反応液に水 (10 ml) を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物に o - パニリン (342 mg)、炭酸カリウム (353 mg)、エタノール (4 . 7 ml) およびトルエン (4 . 7 ml) を加え、還流下 5 . 5 時間反応させた。反応終了後、反応液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和重曹水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。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 (9 : 1 , 容積比) で溶出し、2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド (450 mg、収率 67%) を無色結晶として得た。

10

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 34 (6 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 2 . 1 - 2 . 2 (2 H , m) , 2 . 73 (2 H , t , J = 7 . 7 Hz) , 3 . 0 - 3 . 1 (1 H , m) , 3 . 90 (3 H , s) , 4 . 22 (2 H , t , J = 6 . 3 Hz) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 95 (1 H , dd , J = 8 . 7 , 2 . 2 Hz) , 8 . 04 (1 H , d , J = 8 . 7 Hz) , 8 . 33 (1 H , s) , 8 . 6 - 8 . 7 (1 H , m) , 10 . 5 (1 H , s) 。

参考例 350

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン - 1 - オール (470 mg)、テトラヒドロフラン (13 . 8 ml) の混合物に、氷冷下攪拌しながら、トリエチルアミン (0 . 927 ml)、続いてメタンスルホニルクロリド (0 . 511 ml) を加えた。氷冷下 1 . 5 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物に o - パニリン (1 . 21 g)、炭酸カリウム (1 . 09 g)、アセトニトリル (27 . 6 ml) 加え、還流下 25 時間反応させた。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、3 規定水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物にヘキサンを加え、2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド (1 . 21 g) を結晶として得た。母液を濃縮し、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 (9 : 1 , 容積比) で溶出して、2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド (401 mg、合計収率 77%) を無色結晶として得た。

30

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 34 (6 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 2 . 1 - 2 . 2 (2 H , m) , 2 . 73 (2 H , t , J = 7 . 7 Hz) , 3 . 0 - 3 . 1 (1 H , m) , 3 . 90 (3 H , s) , 4 . 22 (2 H , t , J = 6 . 3 Hz) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m) , 7 . 95 (1 H , dd , J = 8 . 7 , 2 . 2 Hz) , 8 . 04 (1 H , d , J = 8 . 7 Hz) , 8 . 33 (1 H , s) , 8 . 6 - 8 . 7 (1 H , m) , 10 . 5 (1 H , s) 。

参考例 351

参考例 350 と同様にして、2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ)

50

- 3 - メトキシベンズアルデヒド (収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.5 - 1.8 (4H, m), 2.0 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.8 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.1 - 4.3 (2H, s), 7.1 - 7.2 (2H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 7.90 - 8.00 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.6 - 8.7 (1H, m), 10.5 (1H, s)。

【0310】

実施例 1

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1.04 g)、ヨウ化ナトリウム (450 mg)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (500 mg)、炭酸カリウム (440 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 90 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[4 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] プロポキシ)フェニル] 酢酸 (300 mg, 収率 25%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 127 ~ 128 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.18 - 2.32 (2H, m), 2.98 - 3.10 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.98 - 4.08 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.82 - 6.90 (2H, m), 7.15 - 7.24 (2H, m), 7.66 - 7.75 (2H, m), 7.86 - 7.94 (2H, m)。

実施例 2

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1.04 g)、ヨウ化ナトリウム (450 mg)、4 - ヒドロキシアニソ酸メチル (460 mg)、炭酸カリウム (450 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 90 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] プロポキシ)安息香酸 (840 mg, 収率 72%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 221 ~ 222 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.20 - 2.38 (2H, m), 3.00 - 3.14 (2H, m), 4.05 - 4.18 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.86 - 6.96 (2H, m), 7.64 - 7.74 (2H, m), 7.86 - 8.08 (4H, m)。

実施例 3

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1.04 g)、ヨウ化ナトリウム (450 mg)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (500 mg)、炭酸カリウム (450 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 90 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希

塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (630 mg, 収率 52%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 126 ~ 127。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.16 - 2.34 (2H, m), 2.98 - 3.12 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.00 - 4.10 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.76 - 6.94 (3H, m), 7.18 - 7.32 (1H, m), 7.66 - 7.75 (2H, m), 7.86 - 7.96 (2H, m)。

【0311】

実施例 4

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1.04 g)、ヨウ化ナトリウム (520 mg)、3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (460 mg)、炭酸カリウム (450 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 90 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル]プロポキシ)安息香酸 (860 mg, 収率 74%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 133 ~ 134。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.20 - 2.37 (2H, m), 3.02 - 3.14 (2H, m), 4.06 - 4.17 (2H, m), 6.39 (1H, s), 7.10 - 7.20 (1H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 7.58 - 7.76 (4H, m), 7.86 - 7.96 (2H, m)。

実施例 5

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1.04 g)、ヨウ化ナトリウム (520 mg)、3 - (4 - ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル (600 mg)、炭酸カリウム (450 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 90 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸 (520 mg, 収率 42%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 174 ~ 175。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.16 - 2.34 (2H, m), 2.59 - 2

. 7 2 (2 H , m) , 2 . 8 4 - 3 . 1 2 (4 H , m) , 3 . 9 8 - 4 . 0 8 (2 H , m) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 6 . 7 8 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 6 - 7 . 9 6 (2 H , m) 。

実施例 6

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1 . 0 4 g)、ヨウ化ナトリウム (5 0 0 m g)、サリチル酸メチル (4 6 0 m g)、炭酸カリウム (5 0 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を 9 0 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] プロポキシ) 安息香酸 (7 1 0 m g , 収率 6 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 2 ~ 1 3 3 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 2 . 3 4 - 2 . 5 2 (2 H , m) , 3 . 0 3 - 3 . 1 6 (2 H , m) , 4 . 1 8 - 4 . 4 2 (2 H , m) , 6 . 4 3 (1 H , s) , 7 . 0 0 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 6 (2 H , m) , 8 . 1 6 - 8 . 2 4 (1 H , m) 。

【 0 3 1 2 】

実施例 7

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1 . 0 4 g)、ヨウ化ナトリウム (5 0 0 m g)、3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (4 7 0 m g)、炭酸カリウム (5 0 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を 9 0 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1 - メチル - 3 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (8 7 0 m g , 収率 7 4 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 2 ~ 1 6 3 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 2 . 1 6 - 2 . 3 4 (2 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 0 4 (3 H , s) , 4 . 1 7 - 4 . 2 8 (2 H , m) , 6 . 3 0 (1 H , s) , 6 . 3 9 (1 H , s) , 7 . 6 7 - 7 . 7 7 (2 H , m) , 7 . 8 7 - 7 . 9 7 (2 H , m) 。

実施例 8

メタンスルホン酸 3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - プロピル (1 . 0 4 g)、ヨウ化ナトリウム (5 0 0 m g)、3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (6 5 0 m g)、炭酸カリウム (5 0 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を 9 0 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1 - フェニル - 3 - (3 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 . 1 6 g , 収率 8 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 5 ~ 1 4 6 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 2 . 1 6 - 2 . 3 6 (2 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 2 4 - 4 . 3 6 (2 H , m) , 6 . 4 0 (1 H , s) , 6 . 5 0 (1 H , s) , 7 . 3 6 - 7 . 4 7 (5 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 8 4 - 7 . 9 4 (2 H , m) 。

実施例 9

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (5 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (3 7 0 m g)、トリフェニルホスフィン (5 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (9 0 0 m g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - (4 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] フェニル) プロピオン酸 (6 2 0 m g , 収率 7 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 9 5 ~ 1 9 6 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 2 . 3 9 (3 H , s) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 4 . 9 4 (2 H , s) , 6 . 8 7 - 6 . 9 7 (4 H , m) , 7 . 9 6 - 8 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 5 5 (1 H , s) , 8 . 6 1 - 8 . 6 6 (1 H , m) 。

【 0 3 1 3 】

実施例 1 0

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (9 0 0 m g)、(4 - ヒドロキシフェノキシ) 酢酸メチル (6 5 0 m g)、トリフェニルホスフィン (9 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 5 9 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(4 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] フェノキシ) 酢酸 (6 1 0 m g , 収率 4 3 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 8 ~ 1 3 9 。

1H - NMR ($CDCl_3$) : 2 . 3 9 (3 H , s) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 4 . 9 4 (2 H , s) , 6 . 8 7 - 6 . 9 7 (4 H , m) , 7 . 9 6 - 8 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 5 5 (1 H , s) , 8 . 6 1 - 8 . 6 6 (1 H , m) 。

実施例 1 1

10

20

30

40

50

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7 4 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (6 7 0 m g)、トリフェニルホスフィン (7 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 2 0 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [1 - フェニル - 3 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (9 3 0 m g , 収率 7 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 9 ~ 1 4 0 。

10

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 7 6 - 2 . 0 6 (4 H , m) , 2 . 5 6 - 2 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 8 4 - 3 . 0 2 (4 H , m) , 4 . 1 8 - 4 . 3 2 (2 H , m) , 5 . 6 8 (1 H , s) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 7 . 2 8 - 7 . 4 8 (5 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 4 (2 H , m) 。

実施例 1 2

20

メタンスルホン酸 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブチル (7 0 0 m g)、ヨウ化ナトリウム (3 0 0 m g)、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル (2 9 0 m g)、炭酸カリウム (4 6 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を 9 0 で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、4 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) 安息香酸 (6 3 0 m g , 収率 8 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 7 0 ~ 1 7 1 。

30

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 2 - 2 . 1 2 (4 H , m) , 2 . 8 6 - 2 . 9 8 (2 H , m) , 4 . 0 2 - 4 . 1 4 (2 H , m) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 8 8 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 5 (2 H , m) , 8 . 0 0 - 8 . 1 0 (2 H , m) 。

【 0 3 1 4 】

実施例 1 3

40

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7 0 0 m g)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (4 0 0 m g)、トリフェニルホスフィン (6 6 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 1 0 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[4 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) 安息香酸 (6 3 0 m g , 収率 8 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 7 0 ~ 1 7 1 。

50

フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) フェニル] 酢酸 (8 1 0 m g , 収率 8 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 5 ~ 1 2 6 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 7 8 - 2 . 0 7 (4 H , m) , 2 . 8 3 - 2 . 9 5 (2 H , m) , 3 . 5 9 (2 H , s) , 3 . 9 4 - 4 . 0 6 (2 H , m) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 7 9 - 6 . 9 1 (2 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 6 4 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 4 - 7 . 9 6 (2 H , m) 。

実施例 1 4

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7 0 0 m g) 、 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (4 4 0 m g) 、 トリフェニルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 2 5 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) フェニル] プロピオン酸 (7 6 0 m g , 収率 7 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 0 ~ 1 3 1 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 8 0 - 2 . 0 4 (4 H , m) , 2 . 5 6 - 2 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 8 2 - 2 . 9 8 (4 H , m) , 3 . 9 4 - 4 . 0 6 (2 H , m) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 7 7 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 7 (2 H , m) , 7 . 6 4 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 6 (2 H , m) 。

実施例 1 5

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7 0 0 m g) 、 2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸メチル (5 0 0 m g) 、 トリフェニルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 1 0 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - メチル - 2 - [4 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) フェノキシ] プロピオン酸 (8 6 0 m g , 収率 7 8 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 3 ~ 1 0 4 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 3 (6 H , s) , 1 . 8 0 - 2 . 0 6 (4 H , m) , 2 . 8 6 - 2 . 9 8 (2 H , m) , 3 . 9 4 - 4 . 0 4 (2 H , m) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 7 2 - 6 . 9 5 (4 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 4 (2 H , m) 。

【 0 3 1 5 】

実施例 1 6

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (7 0 0 m g) 、 3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (4 2 0 m g) 、 トリフェニルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (1 . 1 3 g) を室温で滴下した後、終夜かき

10

20

30

40

50

混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) フェニル] 酢酸 (800 mg, 収率 78%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 134 ~ 135。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.80 - 2.08 (4H, m), 2.84 - 2.96 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.96 - 4.06 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.76 - 6.91 (3H, m), 7.18 - 7.30 (1H, m), 7.64 - 7.76 (2H, m), 7.85 - 7.96 (2H, m)。

実施例 17

4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] - 1 - ブタノール (700 mg)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (420 mg)、トリフェニルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (1.10 g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソオキサゾリル] ブトキシ) フェニル] 酢酸 (800 mg, 収率 78%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 122 ~ 123。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.78 - 2.06 (4H, m), 2.78 - 2.92 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.96 - 4.07 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.80 - 6.96 (2H, m), 7.14 - 7.30 (2H, m), 7.64 - 7.74 (2H, m), 7.84 - 7.94 (2H, m)。

実施例 18

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (330 mg)、2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸メチル (250 mg)、トリフェニルホスフィン (310 mg) およびテトラヒドロフラン (7 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (550 mg) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (370 mg, 収率 71%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 91 ~ 92。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.54 (6H, s), 2.00 - 2.18 (2H, m), 2.54 - 2.66 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.76 - 6.96 (4H, m), 7

. 8 1 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 1 (1 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.1 8 (1 H, s), 8.5 5 (1 H, d, J = 2.0 Hz)。

【0316】

実施例 19

[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(250 mg)、3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル(250 mg)、トリフェニルホスフィン(280 mg)およびテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(480 mg)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびエタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-(2-エトキシ-4-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]フェニル)プロピオン酸(310 mg, 収率71%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点151~152。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.4 2 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.3 9 (3 H, s), 2.6 0 - 2.7 1 (2 H, m), 2.8 4 - 2.9 5 (2 H, m), 4.0 1 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.9 4 (2 H, s), 6.4 5 - 6.5 4 (2 H, m), 7.0 6 - 7.1 4 (1 H, m), 7.9 4 - 8.0 8 (2 H, m), 8.5 6 (1 H, s), 8.6 1 - 8.6 8 (1 H, m)。

実施例 20

4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-イソオキサゾリル]-1-ブタノール(1.10 g)、3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル(780 mg)、トリフェニルホスフィン(1.10 g)およびテトラヒドロフラン(15 ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(1.75 g)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)、テトラヒドロフラン(7 ml)およびメタノール(7 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(7 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-イソオキサゾリル]ブトキシ)フェニル]プロピオン酸(1.26 g, 収率75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点131~132。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.8 0 - 2.0 8 (4 H, m), 2.6 0 - 2.7 4 (2 H, m), 2.8 5 - 3.0 0 (4 H, m), 3.9 6 - 4.0 6 (2 H, m), 6.3 6 (1 H, s), 6.7 2 - 6.8 4 (3 H, m), 7.1 5 - 7.2 7 (1 H, m), 7.6 7 - 7.7 6 (2 H, m), 7.8 6 - 7.9 5 (2 H, m)。

実施例 21

4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-イソオキサゾリル]-1-ブタノール(570 mg)、3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル(480 mg)、トリフェニルホスフィン(550 mg)およびテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(950 mg)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無

色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびエタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[2-エトキシ-4-(4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-イソオキサゾリル]プロキシ)フェニル]プロピオン酸(260 mg, 収率27%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105~106。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.78-2.08 (4H, m), 2.54-2.72 (2H, m), 2.82-2.97 (4H, m), 3.92-4.08 (4H, m), 6.32-6.44 (3H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)。

【0317】

実施例22

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(410 mg)、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(230 mg)、トリフェニルホスフィン(370 mg)およびテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(630 mg)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロキシ)フェニル]酢酸(330 mg, 収率56%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点82~83。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.47 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.02-2.21 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.94-3.12 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.80-6.92 (3H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.57-8.64 (1H, m)。

実施例23

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(380 mg)、3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル(220 mg)、トリブチルホスフィン(260 mg)およびテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(350 mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロキシ)フェニル]プロピオン酸(380 mg, 収率68%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点102~103。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.32 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.62-2.76 (4H, m), 2.8

7.313 (3H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.73 - 6.86 (3H, m), 7.15 - 7.26 (1H, m), 7.91 - 8.08 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.57 - 8.63 (1H, m)。

実施例 24

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (520 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (440 mg)、トリブチルホスフィン (510 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (650 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (420 mg, 収率 48%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 139 ~ 140。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.00 - 2.20 (2H, m), 2.56 - 2.76 (4H, m), 2.88 - 3.12 (3H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.72 (1H, s), 7.30 - 7.50 (5H, m), 7.95 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.54 - 8.61 (1H, m)。

【0318】

実施例 25

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (550 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (360 mg)、トリブチルホスフィン (530 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (670 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (630 mg, 収率 77%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 131 ~ 132。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.98 - 2.16 (2H, m), 2.58 - 3.12 (7H, m), 3.66 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.49 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.56 - 8.62 (1H, m)。

実施例 26

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒ

ド (1 . 1 0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (6 9 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 2 0 m g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸エチル (1 . 0 3 g , 収率 7 9 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 5 ~ 1 0 6 。

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

実施例 2 7

(E) - 3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸エチル (9 0 0 m g)、5 % パラジウム - 炭素 (2 6 0 m g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸 (7 8 0 m g , 収率 9 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 1 ~ 1 4 2 。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 6 (6 H , d , J = 7 . 0 H z) , 2 . 6 2 - 2 . 9 4 (4 H , m) , 3 . 0 6 - 3 . 2 4 (1 H , m) , 3 . 6 9 (3 H , s) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 5 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 9 8 (1 H , d d , J = 2 . 2 , 9 . 2 H z) , 8 . 0 7 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 8 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 5 8 - 8 . 6 7 (1 H , m) 。

【 0 3 1 9 】

実施例 2 8

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1 . 2 0 g)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸メチル (8 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (1 . 6 0 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (2 . 0 1 g) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - [3 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロ

ピオン酸 (1 . 3 2 g , 収率 7 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 1 ~ 1 0 2 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 2 (6 H , d , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 6 3 (6 H , s) , 2 . 0 0 - 2 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 6 9 (2 H , t , $J = 7 . 2$ Hz) , 2 . 9 4 - 3 . 1 2 (1 H , m) , 4 . 0 0 (2 H , t , $J = 6 . 2$ Hz) , 6 . 5 0 - 6 . 7 0 (3 H , m) , 7 . 1 1 - 7 . 2 4 (1 H , m) , 7 . 9 6 (1 H , dd , $J = 2 . 2$, 8 . 8 Hz) , 8 . 0 6 (1 H , d , $J = 8 . 8$ Hz) , 8 . 2 6 (1 H , s) , 8 . 5 4 - 8 . 6 3 (1 H , m) 。

実施例 2 9

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 5 0 mg) 、 2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸メチル (3 8 0 mg) 、 トリブチルホスフィン (7 3 0 mg) およびテトラヒドロフラン (1 0 ml) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (9 1 0 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、2 - [3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (5 3 0 mg , 収率 6 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 1 . 6 2 (6 H , s) , 1 . 9 6 - 2 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 6 2 (2 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 3 . 9 7 (2 H , t , $J = 6 . 2$ Hz) , 4 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 6 . 4 8 - 6 . 6 8 (3 H , m) , 7 . 0 8 - 7 . 2 3 (1 H , m) , 7 . 8 4 (1 H , d , $J = 8 . 8$ Hz) , 7 . 9 3 (1 H , dd , $J = 2 . 6$, 8 . 8 Hz) , 8 . 1 6 (1 H , s) , 8 . 5 1 - 8 . 5 6 (1 H , m) 。

実施例 3 0

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (6 5 0 mg) 、 3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (3 8 0 mg) 、 トリブチルホスフィン (9 3 0 mg) およびテトラヒドロフラン (1 0 ml) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 . 1 6 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 9 0 mg , 収率 5 3 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 4 ~ 1 3 5 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 2$ Hz) , 2 . 0 2 - 2 . 1 4 (2 H , m) , 2 . 6 0 (2 H , t , $J = 7 . 2$ Hz) , 3 . 6 2 (2 H , s) , 4 . 0 1 (2 H , t , $J = 6 . 3$ Hz) , 4 . 3 4 (2 H , q , $J = 7 . 2$ Hz) , 6 . 7 8 - 6 . 8 8 (3 H , m) , 7 . 1 8 - 7 . 2 8 (1 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , d , $J = 8 . 7$

10

20

30

40

50

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

【 0 3 2 0 】

実施例 3 1

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (6 2 0 m g) 、 2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (3 4 0 m g) 、 トリブチルホスフィン (8 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 . 0 0 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (3 1 0 m g , 収率 3 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 3 ~ 8 4 。

10

20

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 0 0 - 2 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 6 1 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 3 . 6 8 (2 H , s) , 4 . 0 2 (2 H , t , J = 6 . 2 H z) , 4 . 3 4 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 6 . 8 0 - 6 . 9 6 (2 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 9 0 (1 H , d d , J = 2 . 2 , 8 . 8 H z) , 8 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 4 9 - 8 . 5 6 (1 H , m) 。

実施例 3 2

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (5 0 0 m g) 、 2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸メチル (4 3 0 m g) 、 トリフェニルホスフィン (5 7 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (9 8 0 m g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、2 - メチル - 2 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] フェノキシ) プロピオン酸 (6 0 0 m g , 収率 7 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 。

30

40

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 6 4 (6 H , s) , 2 . 3 8 (3 H , s) , 4 . 9 9 (2 H , s) , 6 . 5 2 - 6 . 6 8 (3 H , m) , 7 . 1 5 (1 H , t , J = 8 . 1 H z) , 7 . 9 8 - 8 . 0 8 (2 H , m) , 8 . 5 8 - 8 . 6 8 (2 H , m) 。

実施例 3 3

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 5 0 m g) 、 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (3 3 0 m g) 、 トリブチルホスフィン (7 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 8 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テト

50

ラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸 (590 mg, 収率73%) を得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点88~89。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00-2.18 (2H, m), 2.54-2.76 (4H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.35 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.71-6.88 (3H, m), 7.14-7.24 (1H, m), 7.77-7.96 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.52-8.60 (1H, m)。

【0321】

実施例34

[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (520 mg)、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル (430 mg)、トリフェニルホスフィン (580 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液 (980 mg) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、2-メチル-2-(4-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ)フェノキシ)プロピオン酸 (330 mg, 収率38%) を得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.55 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.85-6.99 (4H, m), 7.95-8.07 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.61-8.66 (1H, m)。

実施例35

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (500 mg)、3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル (460 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (820 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[2-エトキシ-4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸 (540 mg, 収率67%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点96~97。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.37-1.48 (6H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.56-2.69 (4H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.93-4.06 (4H, m), 4.34 (2H, m)。

q, J = 7.2 Hz), 6.34 - 6.47 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 - 7.94 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.50 - 8.58 (1H, m)。

実施例 36

1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒド (2.00 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (1.35 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、240 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、(E) - 3 - (1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸エチル (2.14 g, 収率 80%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 173 ~ 174 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.94 - 8.04 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.60 - 8.65 (1H, m)。

【0322】

実施例 37

(E) - 3 - (1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸エチル (600 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を 60 で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(E) - 3 - (1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸 (520 mg, 収率 93%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 208 ~ 209 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 2.41 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.28 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.93 - 8.07 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.60 - 8.66 (1H, m)。

実施例 38

(E) - 3 - (1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロペン酸エチル (1.25 g)、5% パラジウム - 炭素 (600 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - (1 - メチル - 3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸 (1.13 g, 収率 96%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶

した。融点154~155。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.39 (3H, s), 2.64 - 2.77 (2H, m), 2.81 - 2.94 (2H, m), 3.68 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.94 - 8.07 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.60 - 8.65 (1H, m)。

実施例39

[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(1.50g)、3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(830mg)、トリフェニルホスフィン(1.40g)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(2.35g)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(2.00g, 収率90%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点114~115。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (6H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.10 - 3.24 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.21 (1H, s), 7.94 - 8.10 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.61 - 8.66 (1H, m)。

【0323】

実施例40

[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(3.95g)、3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(2.39g)、トリフェニルホスフィン(4.50g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液(7.60g)を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から、1-メチル-3-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(4.90g, 収率81%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点130~131。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.40 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.94 - 8.06 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.59 - 8.67 (1H, m)。

実施例41

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(0.40g)、2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル(280mg)、トリブチルホスフィン(500mg)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(630mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、2-メチル-2-[3-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェノキシ]プロピオン酸

(300 mg, 収率48%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点99~100。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.61 (6H, s), 1.60-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.55-2.76 (4H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.50-6.70 (3H, m), 7.11-7.24 (1H, m), 7.90-8.08 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.55-8.64 (1H, m)。

実施例42

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(500 mg)、3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル(440 mg)、トリブチルホスフィン(650 mg)およびテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(810 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびエタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸(460 mg, 収率55%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点121~122。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.96-2.18 (2H, m), 2.52-2.71 (4H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 4.35 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.71 (1H, s), 7.27-7.50 (5H, m), 7.76-7.95 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.50-8.56 (1H, m)。

【0324】

実施例43

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(540 mg)、3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル(450 mg)、トリブチルホスフィン(700 mg)およびテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(860 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-フェニル-3-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸(630 mg, 収率69%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点149~150。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62-1.85 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.55-2.71 (6H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 5.71 (1H, s), 7.27-7.51 (5H, m), 7.89-8.06 (2H, m), 8.29 (1H, s),

8.55 - 8.62 (1H, m)。

実施例 4 4

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (550 mg)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (740 mg) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (890 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (630 mg, 収率 80%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 106 ~ 107 。

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.62 - 1.82 (2H, m), 2.00 - 2.18 (2H, m), 2.55 - 2.74 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.70 - 6.92 (3H, m), 7.17 - 7.32 (1H, m), 7.90 - 8.05 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.58 - 8.64 (1H, m)。

20

実施例 4 5

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)プロピオン酸エチル (320 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - メチル - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]プロピオン酸 (550 mg, 収率 74%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 80 ~ 81 。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.60 - 1.84 (2H, m), 1.95 - 2.14 (2H, m), 2.54 - 2.93 (8H, m), 3.66 (3H, s), 4.08 - 4.20 (2H, m), 5.48 (1H, s), 7.90 - 8.06 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.57 - 8.64 (1H, m)。

40

【0325】

実施例 4 6

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (550 mg)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (750 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (890 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (

50

5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[4 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (590 mg, 収率75%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点101 ~ 102。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 - 1.84 (2H, m), 2.01 - 2.19 (2H, m), 2.55 - 2.73 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.96 - 4.06 (2H, m), 6.82 - 6.92 (2H, m), 7.14 - 7.24 (2H, m), 7.90 - 8.06 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.57 - 8.64 (1H, m)。

実施例 47

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (550 mg)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (750 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (900 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (620 mg, 収率79%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点100 ~ 101。

実施例 48

3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (346 mg)、トリブチルホスフィン (790 μL) およびテトラヒドロフラン (53 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (50 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (370 mg, 収率50%) を得た。融点137 ~ 138。

【0326】

実施例 49

4 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - ブタノール (500 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (437 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水

酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (5 9 4 m g , 収率 7 2 %) を得た。融点 1 3 7 ~ 1 3 8 。

実施例 5 0

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (3 3 3 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 1 μ L) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (3 6 6 m g , 収率 5 0 %) を得た。融点 1 1 3 ~ 1 1 4 。

実施例 5 1

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (2 7 9 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 1 μ L) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 0 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 6 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をジイソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶し、[3 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] 酢酸 (1 6 5 m g , 収率 2 3 %) を得た。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 。

【 0 3 2 7 】

実施例 5 2

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (2 7 9 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 1 μ L) およびテトラヒドロフラン (8 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[2 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] 酢酸 (3 7 6 m g ,

収率 53%) を得た。融点 125 ~ 126。

実施例 53

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (500 mg)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (279 mg)、トリブチルホスフィン (761 μ L) およびテトラヒドロフラン (76 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[4 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] 酢酸 (335 mg, 収率 47%) を得た。融点 130 ~ 131。

10

実施例 54

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (500 mg)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸メチル (353 mg)、トリブチルホスフィン (761 μ L) およびテトラヒドロフラン (76 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、2 - [3 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 (258 mg, 収率 33%) を得た。融点 81 ~ 82。

20

30

【 0328 】

実施例 55

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (500 mg)、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル (303 mg)、トリブチルホスフィン (761 μ L) およびテトラヒドロフラン (76 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [4 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] プロパン酸 (231 mg, 収率 32%) を得た。融点 144 ~ 145。

40

実施例 56

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノール (300 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (285 mg)、トリブチルホスフィ

50

ン(496 μL)およびテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(503 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)、テトラヒドロフラン(30 mL)およびエタノール(15 mL)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、3-[3-(2-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エトキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸(372 mg, 収率72%)を得た。融点155~156。実施例57

2-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタノール(300 mg)、2-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(183 mg)、トリブチルホスフィン(496 μL)およびテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(502 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)、テトラヒドロフラン(25 mL)およびエタノール(25 mL)の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、[2-(2-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エトキシ)フェニル]酢酸(242 mg, 収率56%)を得た。融点134~135。

【0329】

実施例58

4-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-ブタノール(500 mg)、3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸エチル(437 mg)、トリブチルホスフィン(761 μL)およびテトラヒドロフラン(76 mL)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(771 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)、テトラヒドロフラン(30 mL)およびエタノール(30 mL)の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、3-[1-フェニル-3-(4-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ブトキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸(505 mg, 収率61%)を得た。融点123~124。

実施例59

4-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-ブタノール(500 mg)、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(508 mg)、トリブチルホスフィン(761 μL)およびテトラヒドロフラン(76 mL)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(771 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)、テトラヒドロフラン(30 mL)およびエタノール(30 mL)の混合物を室温で3.5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(30 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩

水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[3 - (4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} ブトキシ) フェニル] 酢酸 (330 mg, 収率 47%) を得た。融点 96 ~ 97。

実施例 60

4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - ブタノール (500 mg)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (279 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (76 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[2 - (4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} ブトキシ) フェニル] 酢酸 (236 mg, 収率 33%) を得た。融点 95 ~ 97。

10

【0330】

実施例 61

4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - ブタノール (500 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (286 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (76 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[1 - メチル - 3 - (4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} ブトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (340 mg, 収率 48%) を得た。融点 95 ~ 97。

20

30

実施例 62

2 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} エタノール (460 mg)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (507 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (76 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[3 - (2 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} エトキシ) フェニル] 酢酸 (206 mg, 収率 31%) を得た。融点 128 ~ 130。

40

実施例 63

50

4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル酢酸メチル (8 9 9 m g)、トリブチルホスフィン (1 . 1 4 m l) およびテトラヒドロフラン (7 6 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 . 1 6 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - 10
ヘキサンから再結晶し、[4 - メトキシ - 3 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] 酢酸 (3 8 8 m g , 収率 5 2 %) を得た。融点 1 4 7 ~ 1 4 8 。

【 0 3 3 1 】

実施例 6 4

4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸エチル (3 5 0 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 1 μ L) およびテトラヒドロフラン (7 6 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [2 - メチル - 4 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] プロパン酸 (3 2 3 m g , 収率 4 3 %) を得た。融点 1 0 5 ~ 1 0 7
。

実施例 6 5

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 8 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸エチル (3 5 1 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (7 6 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 3 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [2 - メチル - 4 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (1 4 7 m g , 収率 2 0 %) を得た。融点 1 2 4 ~ 1 2 6
。

実施例 6 6

4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (5 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (3 9 0 m g)、トリブチルホスフィン (7 6 1 μ L) およびテトラヒドロフラン (7 6 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 7 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮し
50

た後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[1 - フェニル - 3 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (600 mg , 収率 74 %) を得た。融点 114 ~ 115 。

【 0332 】

実施例 67

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (480 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (391 mg)、トリブチルホスフィン (763 μL) およびテトラヒドロフラン (77 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (773 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[1 - フェニル - 3 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (601 mg , 収率 76 %) を得た。融点 123 ~ 124 。

実施例 68

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (500 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (390 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (76 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[3 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (471 mg , 収率 58 %) を得た。融点 119 ~ 120 。

実施例 69

4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (350 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロパン酸メチル (674 mg)、トリブチルホスフィン (799 μL) およびテトラヒドロフラン (53 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (809 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。

10

20

30

40

50

酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [4 - (4 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}ブトキシ) - 2 - メトキシフェニル]プロパン酸 (319 mg, 収率59%) を得た。融点125 ~ 126。

【0333】

実施例70

4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - ブタノール (500 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)プロパン酸エチル (333 mg)、トリブチルホスフィン (761 μL) およびテトラヒドロフラン (76 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (771 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [1 - メチル - 3 - (4 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}ブトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]プロパン酸 (345 mg, 収率47%) を得た。融点122 ~ 123。

10

20

実施例71

3 - {3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)プロパン酸エチル (247 mg)、トリブチルホスフィン (394 μL) およびテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (399 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - (3 - {3 - (ベンジルオキシ) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]プロパン酸 (378 mg, 収率81%) を得た。融点159 ~ 161。

30

実施例72

2 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}エタノール (400 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)酢酸メチル (339 mg)、トリブチルホスフィン (662 μL) およびテトラヒドロフラン (66 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (670 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[3 - (2 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}エトキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]酢酸 (544 mg, 収率82%) を得た。融点

40

50

135 ~ 137 。

【0334】

実施例73

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノール (400 mg)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (243 mg)、トリブチルホスフィン (662 μ L) およびテトラヒドロフラン (66 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (670 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた白色固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[4 - (2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ) フェニル] 酢酸 (123 mg , 収率 21%) を得た。融点 142 ~ 143 。

10

実施例74

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノール (400 mg)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸メチル (335 mg)、トリブチルホスフィン (662 μ L) およびテトラヒドロフラン (66 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (670 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、2 - [3 - (2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 (169 mg , 収率 26%) を得た。融点 89 ~ 90 。

20

30

実施例75

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノール (350 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロパン酸メチル (733 mg)、トリブチルホスフィン (868 μ L) およびテトラヒドロフラン (58 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (879 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で3日間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1.5 , 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [4 - (2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2 - メトキシフェニル] プロパン酸 (337 mg , 収率 61%) を得た。融点 147 ~ 148 。

40

【0335】

実施例76

50

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エタノール (4 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロパン酸エチル (3 3 2 m g)、トリブチルホスフィン (6 6 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (6 6 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 7 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [4 - (2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] プロパン酸 (2 1 0 m g , 収率 3 4 %) を得た。融点 1 1 7 ~ 1 1 9 。

10

実施例 7 7

メタンスルホン酸 4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブチル (5 0 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、7 4 . 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を室温で 3 0 分かき混ぜた後、3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸エチル (3 5 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m l) 溶液を加えた。終夜かき混ぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸 (3 9 5 m g , 収率 5 9 %) を得た。融点 1 1 9 ~ 1 2 1 。

20

30

実施例 7 8

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸エチル (5 0 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 1 3 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 2 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、メタンスルホン酸 4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブチル (8 7 0 m g) を加えた。得られる混合物を終夜かき混ぜた後、0 . 1 規定塩酸水溶液 (1 0 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた残留物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 3 9 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸ナトリウム (6 5 7 m g , 収率 5 9 %) を得た。融点 2 5 0 ~ 2 5 1 。

40

50

実施例 79

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (470 mg)、4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル酢酸エチル (320 mg)、トリブチルホスフィン (610 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (760 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - メトキシ - 4 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (550 mg , 収率 77%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 121 ~ 122 。

10

実施例 80

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (510 mg)、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル酢酸メチル (799 mg)、トリブチルホスフィン (1.01 ml) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (1.03 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、[4 - メトキシ - 3 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (451 mg , 収率 58%) を得た。融点 124 ~ 126 。

20

実施例 81

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (560 mg)、3 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (441 mg)、トリブチルホスフィン (892 μL) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (903 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - [2 - メトキシ - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (407 mg , 収率 46%) を得た。融点 104 ~ 106 。

30

40

【 0337 】

実施例 82

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (700 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (81

50

0 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [4 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (650 mg, 収率 88%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 118 ~ 119。

実施例 83

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (700 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (420 mg, 収率 57%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 87 ~ 88。

実施例 84

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (700 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (520 mg, 収率 71%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 97 ~ 98。

【0338】

実施例 85

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロピオン酸メチル (340 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]

10

20

30

40

50

] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 2 - メトキシフェニル] プロピオン酸 (530 mg, 収率67%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点120 ~ 121。

実施例 86

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (510 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) プロピオン酸メチル (360 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - メトキシ - 4 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (520 mg, 収率65%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点114 ~ 115。

実施例 87

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (510 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (290 mg)、トリブチルホスフィン (680 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (860 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[1 - メチル - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (570 mg, 収率77%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点119 ~ 120。

【0339】

実施例 88

4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - ブタノール (500 mg)、4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (270 mg)、トリブチルホスフィン (620 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (780 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[4 - (4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (410 mg, 収率58%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点121 ~ 122。

実施例 89

4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

ゾール - 4 - イル] - 1 - ブタノール (5 1 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)プロピオン酸メチル (3 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 9 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、

3 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロキシ) フェニル] プロピオン酸 (5 1 0 m g, 収率 6 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 1 ~ 9 2

10

実施例 9 0

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (1 9 0 m g)、2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (1 1 0 m g)、トリブチルホスフィン (2 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (3 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から

無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - フルオロ - 5 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロキシ) フェニル] 酢酸 (2 2 0 m g, 収率 7 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 1 ~ 1 1 2

20

【 0 3 4 0 】

実施例 9 1

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 9 0 m g)、4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 1 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から

無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[4 - フルオロ - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロキシ) フェニル] 酢酸 (2 2 0 m g, 収率 7 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 8 ~ 8 9

30

40

実施例 9 2

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (3 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (

50

2 ml)、テトラヒドロフラン(4 ml)およびエタノール(4 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-メトキシ-5-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸(380 mg, 収率48%)を得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点98~99。

実施例93

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(500 mg)、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル(360 mg)、トリブチルホスフィン(650 mg)およびテトラヒドロフラン(35 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(810 mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびエタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[4-メトキシ-3-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸(280 mg, 収率70%)を得た。融点147~148。

10

20

【0341】

実施例94

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(650 mg)、4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル酢酸メチル(390 mg)、トリブチルホスフィン(840 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(1050 mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[2-メチル-4-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(590 mg, 収率62%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点134~135。

30

実施例95

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(470 mg)、4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル酢酸メチル(300 mg)、トリブチルホスフィン(610 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(760 mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[2-メトキシ-4-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(580 mg, 収率81%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点135~136。

40

50

実施例 9 6

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 7 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチル (3 5 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 1 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 6 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (5 9 0 m g, 収率 8 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 6 ~ 1 2 7 。

10

【 0 3 4 2 】

実施例 9 7

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 8 0 m g)、(5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (9 2 4 μ L) およびテトラヒドロフラン (9 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (9 3 6 m g) を室温で加えた後、3 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた淡黄色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [2 - メトキシ - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 8 3 m g, 収率 5 5 %) を得た。融点 1 3 5 ~ 1 3 6 。

20

30

実施例 9 8

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - エトキシフェニル) プロパン酸メチル (3 9 5 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 7 μ L) およびテトラヒドロフラン (8 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 7 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (4 4 2 m g, 収率 5 5 %) を得た。融点 1 1 9 ~ 1 2 0 。

40

実施例 9 9

3 - { 3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - エトキシフェニル) プロパン酸メチル (2 6 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 8 0 μ

50

L) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびエタノール (30 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - {3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (373 mg, 収率 60%) を得た。融点 135 ~ 136。

10

【0343】

実施例 100

2 - {3 - [3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (300 mg)、水素化ナトリウム (60%、油性、63.6 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 30 分かき混ぜた後、ヨウ化シクロペンタン (184 μL) を加えた。終夜かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (645 μL)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物、水 (25 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (69.0 mg) 加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過で集め、アモルファスとして 2 - {3 - [3 - (1 - シクロペンチル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (256 mg, 収率 74%) を得た。

20

30

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.25 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.41 (6 H, s), 1.52 - 1.61 (2 H, m), 1.67 - 2.00 (8 H, m), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 3.83 - 3.90 (2 H, m), 4.09 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 4.34 - 4.45 (1 H, m), 6.34 - 6.44 (3 H, m), 6.96 - 7.04 (1 H, m), 7.35 (1 H, s)。

実施例 101

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (420 mg)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (419 mg)、トリブチルホスフィン (847 μL) およびテトラヒドロフラン (34 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (858 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、2 - (3 - {3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 (291 mg, 収率 40%) を得た。

40

50

)を得た。融点99~101。

実施例102

2 - { 3 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル (7 4 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、9 0 . 8 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を室温で30分かき混ぜた後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 1 2 m g) を加えた。反応混合物を終夜かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で2 . 5 日間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 9 3 μ L)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物、水 (2 5 m l) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (9 0 . 8 m g) 加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過で集め、アモルファスとして 2 - [3 - (4 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (3 9 4 m g , 収率 3 9 %) を得た。

¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 1 . 4 0 (6 H , s) , 1 . 6 2 - 1 . 7 8 (4 H , m) , 2 . 3 6 - 2 . 4 6 (2 H , m) , 3 . 8 5 - 3 . 9 4 (2 H , m) , 4 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 6 . 3 4 - 6 . 4 4 (3 H , m) , 6 . 9 5 - 7 . 0 4 (1 H , m) , 7 . 7 9 (1 H , d , J = 8 . 7 Hz) , 8 . 2 0 - 8 . 2 7 (1 H , m) , 8 . 3 2 (1 H , s) , 8 . 6 9 - 8 . 7 4 (1 H , m) 。

【 0 3 4 4 】

実施例103

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (3 4 6 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 1 m g) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - (3 - { 3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸 (4 8 3 m g , 収率 8 7 %) を得た。融点 1 5 6 ~ 1 5 7 。

実施例104

3 - { 3 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } プロパン酸エチル (9 0 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 0 1 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を室温で30分かき混ぜた後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 5 9 m g) を加えた。得られた混合物を終夜かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O

4) 後、濃縮した。得られた黄色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [3 - (4 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (640 mg, 収率 56%) を得た。融点 138 ~ 139。

実施例 105

3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (512 mg)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (401 mg)、トリブチルホスフィン (812 μL) およびテトラヒドロフラン (35 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (823 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (995 μL)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物、水 (50 ml) の混合物に水 (5 ml) に溶かした塩化カルシウム (110 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過で集め、アモルファスとして 2 - [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (440 mg, 収率 53%) を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.28 - 1.48 (3 H, m), 1.41 (6 H, s), 1.87 - 2.08 (2 H, m), 2.41 - 2.56 (2 H, m), 3.86 - 4.00 (2 H, m), 4.20 - 4.39 (2 H, m), 6.31 - 6.52 (3 H, m), 6.93 - 7.10 (1 H, m), 7.69 - 7.96 (4 H, m), 8.38 (1 H, s)。

【0345】

実施例 106

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (300 mg)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (402 mg)、トリブチルホスフィン (603 μL) およびテトラヒドロフラン (25 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (611 mg) を室温で加えた後、3 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色油状物をジイソプロピルエーテル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として (3 - {3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロキシ} フェニル) 酢酸 (247 mg, 収率 53%) を得た。融点 66 ~ 67。

実施例 107

10

20

30

40

50

3 - { 2 - エトキシ - 4 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブトキシ] フェニル } プロパン酸メチル (8 6 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 0 6 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m l) の混合物を室温で 3 0 分かき混ぜた後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 7 9 m g) を加えた。終夜かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた黄色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - エトキシ - 4 - (4 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) フェニル] プロパン酸 (7 1 8 m g , 収率 6 3 %) を得た。融点 1 0 1 ~ 1 0 2

10

実施例 1 0 8

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (2 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル (2 9 8 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - (2 - エトキシ - 4 - { 3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } フェニル) プロパン酸 (3 2 3 m g , 収率 6 1 %) を得た。融点 1 1 0 ~ 1 1 1 。

20

30

【 0 3 4 6 】

実施例 1 0 9

3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (2 9 8 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3 - (4 - { 3 - [3 - エトキシ - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸 (4 1 6 m g , 収率 8 1 %) を得た。融点 9 2 ~ 9 3 。

40

実施例 1 1 0

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ブチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロパン酸エチル (6 8 0 m g)、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、8 6 . 4 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を室温で 3 0 分かき混ぜた後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (3 9 1 m g) を加えた。得られた混合物を 7 時間かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水

50

溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた黄色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物、水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (134 mg) 加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過で集め、

10

アモルファスとして 3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸カルシウム (654 mg, 収率 71%) を得た。
¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.22 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.36 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.40 - 1.54 (2 H, m), 1.66 - 1.78 (2 H, m), 2.26 - 2.44 (4 H, m), 2.46 - 2.58 (2 H, m), 3.69 - 3.78 (2 H, m), 4.11 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 4.27 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 6.93 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 - 7.85 (1 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.44 - 8.49 (1 H, m)。

20

実施例 111

3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (157 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (130 mg)、トリブチルホスフィン (249 μL) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (252 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色油状物を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として 3 - [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (99.5 mg, 収率 38%) を得た。融点 126 ~ 127 。

30

【0347】

実施例 112

3 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) フェニル] プロパン酸エチル (250 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) フェニル] プロパン酸 (237 mg, 収率 99%) を得た。融点 128 ~ 130 。

40

実施例 113

50

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (4 2 2 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、
[3 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ)フェニル] 酢酸 (4 2 4 m g , 収率 7 4 %) を得た。
融点 1 0 8 ~ 1 0 9 。

10

実施例 1 1 4

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - (2 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル (3 1 4 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ)フェニル] プロパン酸 (4 2 0 m g , 収率 6 5 %) を得た。融点 1 3 1 ~ 1 3 2 。

20

【 0 3 4 8 】

実施例 1 1 5

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (3 1 4 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色油状物を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として 3 - [4 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロパン酸 (4 2 3 m g , 収率 6 8 %) を得た。融点 1 2 5 ~ 1 2 6 。

30

40

実施例 1 1 6

3 - [4 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (3 0 0 m g)、イソプロパノール (4 9 . 5 μ L)、トリブチルホスフィン (2 9 4 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (2 9 8 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した

50

後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - イソプロポキシフェニル] プロパン酸 (76.0 mg, 収率 25%) を得た。融点 104 ~ 105。

実施例 117

3 - [4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (400 mg)、プロパノール (119 μL)、トリブチルホスフィン (393 μL) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (399 mg) を室温で加えた後、2.5 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - プロポキシフェニル] プロパン酸 (259 mg, 収率 63%) を得た。融点 126 ~ 127。

【0349】

実施例 118

3 - [4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (470 mg)、ブタノール (170 μL)、トリブチルホスフィン (461 μL) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (467 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - プトキシ - 4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (235 mg, 収率 47%) を得た。融点 123 ~ 124。

実施例 119

3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (463 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸メチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (728 μL) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (764 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し

10

20

30

40

50

た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた淡黄色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル]酢酸 (255 mg, 収率 39%) を得た。融点 151 ~ 152 。

実施例 120

[3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (250 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)プロピオン酸メチル (180 mg)、トリフェニルホスフィン (280 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (460 mg) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - メトキシ - 4 - ([3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メトキシ)フェニル]プロピオン酸 (210 mg, 収率 53%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 153 ~ 154 。

10

20

【0350】

実施例 121

[3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (410 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)プロピオン酸エチル (300 mg)、トリフェニルホスフィン (450 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (750 mg) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - メチル - 4 - ([3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メトキシ)フェニル]プロピオン酸 (460 mg, 収率 72%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 129 ~ 130 。

30

実施例 122

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メタノール (220 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)プロピオン酸メチル (180 mg)、トリフェニルホスフィン (260 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 40% トルエン溶液 (450 mg) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - メトキシ - 4 - ([3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メトキシ)フェニル]プロピオン酸 (220 mg, 収率 59%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 158 ~ 159 。

40

実施例 123

50

[3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (3 8 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロピオン酸エチル (3 0 0 m g)、トリフェニルホスフィン (4 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物にアゾジカルボン酸ジエチルの 4 0 % トルエン溶液 (4 5 0 m g) を室温で滴下した後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - メチル - 4 - ([3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メトキシ) フェニル] プロピオン酸 (3 8 0 m g , 収率 6 3 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 4 ~ 1 4 5 。

10

【 0 3 5 1 】

実施例 1 2 4

3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (2 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 8 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 0 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (5 2 0 m g , 収率 9 4 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 2 ~ 1 3 3 。

20

実施例 1 2 5

3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 2 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (3 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 3 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - フェニル - 3 - (3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (6 4 0 m g , 収率 9 4 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 7 5 ~ 1 7 6 。

30

40

実施例 1 2 6

3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 2 0 m g)、3 - (2 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (3 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積

50

比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (510 mg, 収率 73%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 129 ~ 130。

【0352】

実施例 127

3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (600 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (750 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (550 mg, 収率 93%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 96 ~ 97。

実施例 128

3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (420 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (390 mg)、トリブチルホスフィン (600 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (750 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] プロピオン酸 (700 mg, 収率 95%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 125 ~ 126。

実施例 129

3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (420 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチル (330 mg)、トリブチルホスフィン (600 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (750 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2

10

20

30

40

50

-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオン酸(510mg, 収率75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点136~137。

【0353】

実施例130

3-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(420mg)、2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル(340mg)、トリブチルホスフィン(600mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(750mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2-メチル-2-[3-(3-[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェノキシ]プロピオン酸(520mg, 収率76%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点107~108。

10

実施例131

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(460mg)、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル酢酸エチル(310mg)、トリブチルホスフィン(600mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(750mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-4-メトキシフェニル]酢酸(560mg, 収率80%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点142~143。

20

30

実施例132

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(400mg)、2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル酢酸メチル(250mg)、トリブチルホスフィン(520mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(650mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-5-メトキシフェニル]酢酸(560mg, 収率92%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点138~139。

40

【0354】

実施例133

3-[3-フェニル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラ

50

ゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチル (2 6 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 8 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 0 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、2 - メチル - 2 - [3 - (3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェノキシ] プロピオン酸 (5 4 0 m g, 収率 8 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 1 ~ 1 4 2 。

10

実施例 1 3 4

3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (2 4 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[2 - (3 - [3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (5 1 0 m g, 収率 7 4 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 3 ~ 1 3 4 。

20

実施例 1 3 5

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (2 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (4 4 0 m g, 収率 7 6 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 5 ~ 1 1 6 。

30

40

【 0 3 5 5 】

実施例 1 3 6

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (3 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1

50

：4，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5ml）、テトラヒドロフラン（5ml）およびメタノール（5ml）の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸（5ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-（3-[3-エトキシ-1-[5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸（580mg，収率89%）を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点117~118。

実施例137

[2-[4-（3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル）ブトキシ]フェニル]酢酸メチル（550mg）、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（300mg）およびN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）の混合物に、0で水素化ナトリウム（60%、油性、70mg）を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：4，容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5ml）、テトラヒドロフラン（5ml）およびメタノール（5ml）の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸（5ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-（4-[3-エトキシ-1-[5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]ブトキシ]フェニル]酢酸（100mg，収率13%）を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点109~110。

実施例138

[2-[4-（3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル）ブトキシ]フェニル]酢酸メチル（1.52g）、4-（トリフルオロメチル）フェニルホウ酸（1.74g）、酢酸銅（II）（1.25g）、ピリジン（0.67ml）およびN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）の混合物を室温で3日間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：4，容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（10ml）、テトラヒドロフラン（10ml）およびメタノール（10ml）の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸（10ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮した。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（4ml）およびメタノール（5ml）の混合物を室温で30分間かき混ぜた。濃縮後、水（15ml）を加え、室温でかき混ぜながら塩化カルシウム（350mg）の水（5ml）溶液をゆっくりと加えた。得られた無色アモルファスをろ取し、[2-（4-[3-エトキシ-1-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ブトキシ]フェニル]酢酸カルシウム（830mg，収率38%）を得た。

【0356】

実施例139

3-[3-エトキシ-1-[5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール（400mg）、5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル酢酸メチル（260mg）、トリブチルホスフィン（520mg）およびテトラヒドロフラン（30ml）の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン（650mg）を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：4，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5ml）、テトラヒドロフラン（5ml）およびメタノール（5ml）の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸（5ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で

洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[5 - クロロ - 2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (580 mg, 収率94%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点130 ~ 131。

実施例 140

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (290 mg)、トリブチルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (650 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル]プロピオン酸 (470 mg, 収率75%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点104 ~ 105。

実施例 141

3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、2 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (580 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (720 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - [3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (410 mg, 収率70%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点128 ~ 129。

【0357】

実施例 142

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (300 mg)、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル酢酸メチル (190 mg)、トリブチルホスフィン (400 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (510 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル]酢酸 (310 mg, 収率68%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点147 ~ 148。

実施例 143

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

ゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (2 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] プロピオン酸 (3 4 0 m g , 収率 7 3 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 5 ~ 1 1 6 。

10

実施例 1 4 4

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (2 - ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル (1 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロピオン酸 (3 6 0 m g , 収率 8 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 3 ~ 9 4 。

20

【 0 3 5 8 】

実施例 1 4 5

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (2 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロピオン酸 (3 6 0 m g , 収率 7 7 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 7 ~ 8 8 。

30

40

実施例 1 4 6

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)酢酸メチル (2 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部

50

から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(190mg, 収率42%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点122~123。

実施例147

[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(300mg)、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(190mg)、トリブチルホスフィン(430mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(550mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-([3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ)フェニル]酢酸(340mg, 収率77%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点77~78。

10

20

【0359】

実施例148

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(300mg)、3-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル(220mg)、トリブチルホスフィン(400mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(510mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[2-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-6-メトキシフェニル]プロピオン酸(170mg, 収率36%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点110~111。

30

実施例149

[3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(300mg)、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(250mg)、トリブチルホスフィン(480mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(600mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-([3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ)フェニル]酢酸(330mg, 収率72%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点14

40

50

2 ~ 143。

実施例 150

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (310 mg)、トリブチルホスフィン (530 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (650 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロパン酸 (440 mg, 収率 69%) を得た。イソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶した。融点 131 ~ 132。

10

【0360】

実施例 151

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸メチル (500 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、濃縮した。1 規定塩酸 (3 ml) を加え、得られた無色結晶をろ取り、水およびアセトニトリルで洗浄後、乾燥し、3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (470 mg, 収率 97%) を得た。融点 192 ~ 194。

20

実施例 152

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸メチル (600 mg)、ヨウ化メチル (0.11 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、58 mg) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - メトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (350 mg, 収率 58%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 145 ~ 146。

30

40

実施例 153

3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸メチル (600 mg)、1 - ヨードプロパン (0.14 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、58 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒド

50

ロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[2-エトキシ-4-(3-[3-プロポキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸 (380 mg, 収率60%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点112~113。

【0361】

実施例154

3-[2-エトキシ-4-(3-[3-ヒドロキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸メチル (600 mg)、2-プロパノール (0.15 ml)、トリフェニルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (370 mg) を室温で加えた後、3時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[2-エトキシ-4-(3-[3-イソプロポキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸 (520 mg, 収率82%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点128~129。

実施例155

3-[2-エトキシ-4-(3-[3-ヒドロキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸メチル (600 mg)、1-ヨードブタン (0.17 ml) およびN,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、58 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[4-(3-[3-ブトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-2-エトキシフェニル]プロパン酸 (320 mg, 収率49%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点102~103。

実施例156

3-[4-(3-[3-ベンジルオキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-2-エトキシフェニル]プロパン酸メチル (600 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[4-(3-[3-ベンジルオキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-2-エトキシフェニル]プロパン酸 (380 mg, 収率65%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点106~107。

【0362】

実施例157

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラ

ゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (3 7 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 m l) メタノール (1 0 m l) の混合物を 1 5 時間還流した。冷却後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - メチル - 2 - [4 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (2 5 0 m g, 収率 5 4 %) を得た。ヘキサンから再結晶した。融点 8 4 ~ 8 5 。

10

実施例 1 5 8

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (3 6 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 m l) メタノール (1 0 m l) の混合物を 1 5 時間還流した。冷却後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮し、2 - [4 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] - 2 - メチルプロパン酸 (4 1 0 m g, 収率 8 4 %) を黄色油状物として得た。

20

¹ H - NMR (C D C l₃) : 1 . 4 0 (3 H, t, J = 7 . 1 Hz), 1 . 5 8 (6 H, s), 2 . 0 8 (2 H, quintet, J = 7 . 3 Hz), 2 . 6 0 (2 H, t, J = 7 . 4 Hz), 3 . 9 9 (2 H, t, J = 6 . 2 Hz), 4 . 3 4 (2 H, q, J = 7 . 1 Hz), 6 . 8 4 - 6 . 8 9 (2 H, m), 7 . 2 8 - 7 . 3 3 (2 H, m), 7 . 8 1 (1 H, d, J = 8 . 8 Hz), 7 . 9 0 (1 H, dd, J = 8 . 7, 2 . 3 Hz), 8 . 1 9 (1 H, s), 8 . 5 4 - 8 . 5 6 (1 H, m)。

30

実施例 1 5 9

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパン酸メチル (3 7 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 m l)、メタノール (1 0 m l) の混合物を 1 5 時間還流した。冷却後、反応混合物に 1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - メチル - 2 - [3 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (3 2 0 m g, 収率 4 2 %) を得た。ヘキサンから再結晶した。融点 8 2 ~ 8 3 。

40

【 0 3 6 3 】

実施例 1 6 0

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、2 - (3 - ヒドロキシフェニル

50

) - 2 - メチルプロパン酸メチル (370 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)、メタノール (10 ml) の混合物を 15 時間還流した。冷却後、反応混合物に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - [3 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] - 2 - メチルプロパン酸 (420 mg, 収率 87%) を得た。ヘキサンから再結晶した。融点 131 ~ 132 。

10

実施例 161

3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (500 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸 (330 mg, 収率 75%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 124 ~ 125 。

20

実施例 162

3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (500 mg)、炭酸カリウム (160 mg)、ヨードエタン (0.3 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (370 mg, 収率 75%) を得た。イソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶した。融点 114 ~ 115 。

30

【 0364 】

実施例 163

3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル] プロパン酸エチル (500 mg)、炭酸カリウム (160 mg)、1 - ヨードプロパン (0.2 ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3

40

50

- プロポキシフェニル]プロパン酸(440mg, 収率86%)を得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107。

実施例164

3-[4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-ヒドロキシフェニル]プロパン酸エチル(200mg)、2-プロパノール(0.11ml)、トリブチルホスフィン(400mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(500mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびメタノール(4ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(1.5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-イソプロポキシフェニル]プロパン酸(320mg, 収率62%)を得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点93~94。

10

実施例165

3-[4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-ヒドロキシフェニル]プロパン酸エチル(500mg)、炭酸カリウム(160mg)、1-ヨードブタン(0.3ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色結晶を得た。得られた結晶、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびメタノール(4ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(1.5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-ブトキシ-4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロ

20

30

【0365】

実施例166

3-[3-ベンジルオキシ-4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸エチル(665mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびメタノール(4ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-ベンジルオキシ-4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸(460mg, 収率71%)を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点115~116。

40

実施例167

3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(500mg)、3-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(380mg)、トリブチルホスフィン(650mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(810mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積

50

比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [5 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロパン酸 (430 mg, 収率 55%) を得た。イソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶した。融点 99 ~ 100。

実施例 168

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル酢酸メチル (345 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[5 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (370 mg, 収率 49%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 125 ~ 126。

【0366】

実施例 169

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル酢酸メチル (345 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - メトキシ - 5 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (410 mg, 収率 54%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 139 ~ 140。

実施例 170

3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (9.04 g)、3 - (2 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル (6.42 g)、トリフェニルホスフィン (7.51 g) およびテトラヒドロフラン (150 ml) の混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.79 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から、3 - [4 - (3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 2 - エトキシフェニル] プロパン酸メチル (13.03 g, 収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.08 (2H, quintet, J = 7.2 Hz), 2.55 - 2.66 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.65 (3H, s)

, 3.93 - 4.00 (4 H, m), 5.35 (2 H, s), 6.35 (1 H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.40 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 - 7.49 (5 H, m), 7.84 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 - 7.95 (1 H, m), 8.22 (1 H, s), 8.55 - 8.57 (1 H, m)。

実施例 171

3 - [4 - (3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ) - 2 - エトキシフェニル]プロパン酸メチル (12.67 g)、5%パラジウム - 炭素 (1.3 g) およびエタノール (150 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮し、3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸メチルを無色結晶として得た。融点 147 ~ 148。

【0367】

実施例 172

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (3.00 g)、3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (2.90 g)、トリブチルホスフィン (3.84 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (4.80 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3 - [3 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸エチル (4.14 g, 収率 73%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.22 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.40 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.13 (2 H, quintet, J = 6.9 Hz), 2.57 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 2.64 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.86 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 4.07 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 4.11 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.35 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.11 (2 H, s), 6.68 (1 H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 - 7.47 (5 H, m), 7.80 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1 H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.53 - 8.55 (1 H, m)。

実施例 173

3 - [3 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]プロパン酸エチル (4.14 g)、5%パラジウム - 炭素 (0.4 g)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - クロロホルム (1 : 20, 容積比) 溶出部から、3 - [4 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル]プロパン酸エチル (3.25 g, 収率 92%) を無色結晶として得た。融点 92 ~ 93。

実施例 174

3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (2.69 g)、3 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパン酸エチル (2.56 g)、トリブチルホスフィン

(4.24 ml) およびテトラヒドロフラン(180 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(4.29 g)を室温で加えた後、3日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:6, 容積比)溶出部から、白色固体として3-[2-(ベンジルオキシ)-4-(3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]プロパン酸エチル(2.79 g, 収率55%)を得た。得られた固体は酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点80~81。

【0368】

実施例175

3-[2-(ベンジルオキシ)-4-(3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]プロパン酸エチル(2.44 g)、5%パラジウム-炭素(1.00 g)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(50 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮し、無色油状物として3-[4-(3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-2-ヒドロキシフェニル]プロパン酸エチル(1.63 g, 収率79%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.41 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.01 - 2.12 (2H, m), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.64 - 2.71 (2H, m), 2.77 - 2.84 (2H, m), 3.92 - 3.98 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.34 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.40 - 6.48 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 - 7.92 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.52 - 8.54 (1H, m)。

【0369】

実施例176

[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(400 mg)、(3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(300 mg)、トリブチルホスフィン(570 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(720 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシフェニル酢酸(380 mg, 収率65%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点114~115。

実施例177

3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、(6-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)酢酸メチル(260 mg)、トリブチルホスフィン(540 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(670 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソブ

10

20

30

40

50

ロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[6 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - メトキシフェニル] 酢酸 (490 mg, 収率 80%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 150 ~ 151

10

実施例 178

{3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} メタノール (400 mg)、(3 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (350 mg)、トリブチルホスフィン (570 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (720 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3 - (3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} メトキシ) フェニル] 酢酸 (360 mg, 収率 61%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 92 ~ 93

20

【0370】

実施例 179

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (380 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (210 mg)、トリブチルホスフィン (510 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (650 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (440 mg, 収率 81%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 132 ~ 133

30

40

実施例 180

4 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - ブタノール (430 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (260 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水

50

溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (4 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ブトキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (5 5 0 m g , 収率 8 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 4 ~ 1 4 5 。

実施例 1 8 1

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 6 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 9 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (4 6 0 m g , 収率 7 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 2 ~ 1 4 3 。

10

20

30

40

50

【 0 3 7 1 】

実施例 1 8 2

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 3 0 m g , 収率 7 6 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 。

実施例 1 8 3

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 6 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 9 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] 酢酸 (590 mg, 収率 97%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 122 ~ 123。

実施例 184

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (450 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (590 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (750 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (560 mg, 収率 87%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 89 ~ 90。

10

20

【0372】

実施例 185

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (330 mg)、トリブチルホスフィン (650 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (810 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (730 mg, 収率 96%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 114 ~ 115。

30

実施例 186

3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (380 mg)、(2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (490 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (620 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 2 - フルオロフェニル] 酢酸 (430

40

50

mg, 収率76%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点120~121。

実施例187

{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール(380mg)、(3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(200mg)、トリブチルホスフィン(490mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(610mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-(3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]酢酸(480mg,収率89%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点129~130。

10

【0373】

実施例188

{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール(430mg)、(2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(230mg)、トリブチルホスフィン(530mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(670mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]酢酸(310mg,収率51%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点131~132。

20

30

実施例189

3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400mg)、3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル(300mg)、トリブチルホスフィン(470mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(590mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸(190mg,収率30%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点182~183。

40

実施例190

50

{ 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メタノール (4 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 5 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 6 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メトキシ - 4 - メトキシ) フェニル] 酢酸 (2 4 0 m g, 収率 4 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 5 ~ 1 4 6 。

10

【 0 3 7 4 】

実施例 1 9 1

{ 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メタノール (4 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 6 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メトキシフェニル) プロピオン酸 (3 0 0 m g, 収率 5 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 4 ~ 9 5 。

20

30

実施例 1 9 2

{ 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メタノール (4 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (2 5 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 1 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)] プロピオン酸 (3 8 0 m g, 収率 6 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 2 ~ 1 6 3 。

40

実施例 1 9 3

{ 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メタノール (4 0 0 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (2 5 0 m g)、トリブチルホスフィ

50

ン(510mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(640mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸(410mg,収率70%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点143~144。

10

【0375】

実施例194

3-{3-(1-メチルエチル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(270mg)、トリブチルホスフィン(510mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(630mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびメタノール(4ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-メトキシ-2-(3-{3-(1-メチルエチル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸(130mg,収率22%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点144~145。

20

実施例195

{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}メタノール(400mg)、4-(3-ヒドロキシフェニル)ブタン酸エチル(260mg)、トリブチルホスフィン(510mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(640mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシフェニル)ブタン酸(390mg,収率65%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点128~129。

30

40

実施例196

3-{3-フェニル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(240mg)、トリブチルホスフィン(470mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(590mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後

50

、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3 - メトキシ - 2 - (3 - {3 - フェニル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル酢酸 (290 mg , 収率50%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点134 ~ 135

【0376】

10

実施例197

3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg) 、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (250 mg) 、トリブチルホスフィン (510 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (630 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (420 mg , 収率70%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点121 ~ 122

20

実施例198

3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg) 、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (210 mg) 、トリブチルホスフィン (510 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (630 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (420 mg , 収率75%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点106 ~ 107

30

40

実施例199

3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (350 mg) 、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (190 mg) 、トリブチルホスフィン (450 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (570 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml)

50

1) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-(3-{3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(420mg, 収率84%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点125~126。

【0377】

実施例200

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500mg)、(4-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(340mg)、トリブチルホスフィン(650mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(810mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[4-エトキシ-3-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸(580mg, 収率74%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点116~117。

実施例201

3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400mg)、(4-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(250mg)、トリブチルホスフィン(460mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(580mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-4-エトキシフェニル]酢酸(510mg, 収率85%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点134~135。

実施例202

3-{3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400mg)、(4-エトキシ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(260mg)、トリブチルホスフィン(510mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(630mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ

ル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3 - (3 - {3 - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 4 - エトキシフェニル] 酢酸 (510 mg, 収率 83%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 105 ~ 106。

【0378】

実施例 203

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (260 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] 酢酸 (530 mg, 収率 87%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 109 ~ 110。

10

20

実施例 204

3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(4 - エトキシ - 3 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (270 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[4 - エトキシ - 3 - (3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (540 mg, 収率 86%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 124 ~ 125。

30

実施例 205

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (260 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 -

40

50

ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル]酢酸 (460 mg, 収率75%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点143 ~ 144。

【0379】

実施例206

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル)酢酸メチル (270 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル]酢酸 (460 mg, 収率75%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点143 ~ 144。

10

20

実施例207

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - フルオロ - 2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ)フェニル]酢酸 (560 mg, 収率94%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点140 ~ 141。

30

実施例208

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(6 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)酢酸メチル (260 mg)、トリブチルホスフィン (550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 6 - メトキシフェニル]酢酸

40

50

(460 mg, 収率75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点183~184。

【0380】

実施例209

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル酢酸メチル(260 mg)、トリブチルホスフィン(550 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(690 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[5-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)]-2-メトキシフェニル]酢酸(510 mg, 収率84%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点127~128。

10

実施例210

3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(220 mg)、トリブチルホスフィン(460 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(580 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-フルオロフェニル]酢酸(520 mg, 収率91%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点149~150。

20

30

実施例211

3-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(240 mg)、トリブチルホスフィン(550 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(690 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3-フルオロ-2-(3-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]酢酸(510 mg, 収率86%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105~106

40

50

【0381】

実施例212

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (510 mg, 収率 86%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 100 ~ 101 。

10

実施例213

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (220 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、50 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (430 mg, 収率 75%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 125 ~ 126 。

20

30

実施例214

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (220 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - フルオロフェニル] 酢酸 (390 mg, 収率 60%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 102 ~ 103 。

40

50

【0382】

実施例215

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (200 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) フェニル] 酢酸 (370 mg, 収率 66%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 65 ~ 66。

10

実施例216

3 - { 3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (500 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (630 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[3 - メトキシ - 2 - (3 - { 3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) フェニル] 酢酸 (510 mg, 収率 85%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 117 ~ 118。

20

30

実施例217

3 - { 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (600 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (750 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、[2 - (3 - { 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (610 mg, 収率 83%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 96 ~ 97。

40

【0383】

実施例218

50

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (3 1 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 9 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - [3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (7 2 0 m g, 収率 9 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 。

10

実施例 2 1 9

3 - { 3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 3 0 m g) を室温で加えた後、5 0 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - メチル - 2 - (3 - { 3 - (1 - メチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (3 8 0 m g, 収率 6 6 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 4 ~ 1 3 5 。

20

30

実施例 2 2 0

3 - { 3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 4 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 8 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 0 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - メトキシ - 2 - (3 - { 3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 8 0 m g, 収率 8 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 7 ~ 1 0 8 。

40

【 0 3 8 4 】

実施例 2 2 1

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - エトキシ

50

- 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - エトキシ - 2 - (3 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]} - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) フェニル] 酢酸 (540 mg, 収率 89%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 83 ~ 84。

10

実施例 2 2 2

3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]} - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (210 mg)、トリブチルホスフィン (480 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (600 mg) を室温で加えた後、50 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (20 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - メチル - 2 - (3 - {3 - (1 - メチルブチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル]} - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) フェニル] 酢酸 (360 mg, 収率 63%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 147 ~ 148。

20

実施例 2 2 3

3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (670 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (430 mg)、トリブチルホスフィン (910 mg) およびテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (1.15 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (40 ml) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロボキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (760 mg, 収率 74%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 85 ~ 86。

30

40

【0385】

実施例 2 2 4

3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (660 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (820

50

mg) を室温で加えた後、50 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)]-3-(1-エチルプロピル)]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-メチルフェニル)酢酸(280 mg, 収率46%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107

10

実施例 2 2 5

3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)]-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(500 mg)、(3-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(350 mg)、トリブチルホスフィン(660 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(820 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル(20 ml)を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)]-3-(1-エチルプロピル)]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エトキシフェニル)酢酸(590 mg, 収率75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点92~93

20

実施例 2 2 6

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(380 mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(240 mg)、トリブチルホスフィン(520 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(650 mg)を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(400 mg, 収率68%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.35 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.12-2.17 (2H, m), 2.67 (2H, q, J=6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.00-3.10 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.94-7.97 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.60-8.61 (1H, m)。

40

【0386】

実施例 2 2 7

[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(4

50

0.0 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(370 mg, 収率96%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点155~156。

実施例228

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(380 mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(240 mg)、トリブチルホスフィン(520 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(650 mg)を室温に加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[3-エチル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(490 mg, 収率83%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.73-1.80 (2H, m), 2.11-2.17 (2H, m), 2.64-2.73 (6H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.61 (1H, m)。

実施例229

[3-エチル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(490 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-エチル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(450 mg, 収率96%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点146~147。

【0387】

実施例230

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(570 mg)、(3-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(360 mg)、トリブチルホスフィン(790 mg)およびテトラヒドロフラン(40 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(980 mg)を室温に加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[3-シアノ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(680 mg, 収率75%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (6H, d, J=7.2 Hz),

2.14 - 2.21 (2H, m), 2.72 - 2.76 (2H, m), 3.03 - 3.09 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.32 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s), 8.60 - 8.61 (1H, m)。

実施例 231

[3-シアノ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル (650 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-シアノ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (590 mg, 収率95%) を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点 144 ~ 145 。

実施例 232

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (320 mg)、(3-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (200 mg)、トリブチルホスフィン (440 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (550 mg) を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、[3-シアノ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル (360 mg, 収率71%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72 - 1.80 (2H, m), 2.12 - 2.19 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.72 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.69 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.61 - 8.62 (1H, m)。

【0388】

実施例 233

[3-シアノ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル (330 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-シアノ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (270 mg, 収率86%) を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点 146 ~ 147 。

実施例 234

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H

-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(570 mg)、(3-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(460 mg)、トリブチルホスフィン(790 mg)およびテトラヒドロフラン(40 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(980 mg)を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[3-ブロモ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(750 mg,収率76%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.14 - 2.21 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 8.4 Hz), 2.60 - 3.10 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.60 - 8.61 (1H, m)。 10

実施例 235

[3-ブロモ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(700 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-ブロモ-2-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(610 mg,収率89%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点146~147。 20

【0389】

実施例 236

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(430 mg)、(3-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(340 mg)、トリブチルホスフィン(590 mg)およびテトラヒドロフラン(40 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(730 mg)を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[3-ブロモ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(570 mg,収率78%)を無色油状物として得た。 30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72 - 1.80 (2H, m), 2.12 - 2.20 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.73 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.61 - 8.62 (1H, m)。 40

実施例 237

[3-ブロモ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピ 50

リジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸メチル (5 0 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - ブロモ - 2 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (3 8 0 m g , 収率 7 8 %) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 1 4 5 ~ 1 4 6 。

実施例 2 3 8

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 3 0 m g)、(3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 8 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 3 0 m g) を室温で加えた後、6 5 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、[3 - クロロ - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸メチル (5 9 0 m g , 収率 8 5 %) を無色油状物として得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 3 5 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 2 . 1 1 - 2 . 3 0 (2 H , m) , 2 . 7 4 (2 H , t , J = 8 . 0 H z) , 3 . 0 4 - 3 . 1 0 (1 H , m) , 3 . 6 9 (3 H , s) , 3 . 7 0 (2 H , s) , 4 . 0 6 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 7 . 0 2 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 1 7 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 0 H z) , 8 . 0 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 3 3 (1 H , s) , 8 . 6 0 - 8 . 6 1 (1 H , m) 。

【 0 3 9 0 】

実施例 2 3 9

[3 - クロロ - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸メチル (5 1 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (5 m l) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - クロロ - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 0 0 m g , 収率 8 1 %) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 1 4 1 ~ 1 4 2 。

実施例 2 4 0

3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 6 0 m g)、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2 7 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 8 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 3 0 m g) を室温で加えた後、6 5 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、[3 - エチル - 2 - (3 - [3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) フェニル] 酢酸メチル (5 1 0 m g , 収率 7 3 %) を無色油状物として得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 0 . 8 9 (6 H , t , J = 7 . 2 H z) ,

1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60 - 1.88 (4H, m), 2.09 - 2.16 (2H, m), 2.50 - 2.72 (5H, m), 3.69 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.61 (1H, m)。

実施例 2 4 1

[3-エチル-2-(3-[3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(480mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(7ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(7ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3-エチル-2-(3-[3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(350mg, 収率75%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点130~131。

【0391】

実施例 2 4 2

3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(70mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(50mg)、トリブチルホスフィン(110mg)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(140mg)を室温で加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル)酢酸メチル(80mg, 収率69%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.05 - 2.20 (2H, m), 2.56 - 2.80 (4H, m), 3.04 - 3.10 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 - 7.16 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, m)。

実施例 2 4 3

(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル)酢酸メチル(80mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(2ml)およびメタノール(2ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル)酢酸(50mg, 収率62%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点142~143。

実施例 2 4 4

3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(300mg)、(3-エチル-2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(190 mg)、トリブチルホスフィン(410 mg)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(520 mg)を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(250 mg, 収率53%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.35 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10 - 2.19 (2H, m), 2.65 - 2.72 (2H, m), 2.77 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.05 - 3.11 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.55 (1H, s)。

【0392】

実施例245

[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(220 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(5 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(7 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(140 mg, 収率67%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点126~127。

実施例246

3-[1-(5-プロモ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(250 mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(150 mg)、トリブチルホスフィン(330 mg)およびテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(410 mg)を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、(2-[3-[1-(5-プロモ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル)酢酸メチル(210 mg, 収率54%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.05 - 2.17 (2H, m), 2.64 - 2.74 (4H, m), 3.02 - 3.09 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.84 - 7.85 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.38 - 8.39 (1H, m)。

実施例247

(2-[3-[1-(5-プロモ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル)酢酸メチル(190 mg)、1規

定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml) およびメタノール (2 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2-[3-[1-(5-プロモ-2-ピリジニル)]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-エチルフェニル) 酢酸 (140 mg, 収率76%) を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点152。

【0393】

実施例248

3-[1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (250 mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (140 mg)、トリブチルホスフィン (310 mg) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (390 mg) を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、[2-(3-[1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-エチルフェニル] 酢酸メチル (180 mg, 収率48%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.37 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.02 - 2.18 (2H, m), 2.64 - 2.77 (4H, m), 3.06 - 3.12 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10 - 7.12 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.08 (2H, m), 8.62 (1H, m)。

実施例249

[2-(3-[1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-エチルフェニル] 酢酸メチル (160 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml) およびメタノール (2 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-[1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-エチルフェニル] 酢酸 (90 mg, 収率58%) を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点93~95。

実施例250

3-[1-(3,5-ジクロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (250 mg)、(3-エチル-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (160 mg)、トリブチルホスフィン (340 mg) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (430 mg) を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、(2-[3-[1-(3,5-ジクロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-エチルフェニル) 酢酸メチル (260 mg, 収率67%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10 - 2.16 (2H, m), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 8.0 Hz)。

4 Hz), 3.06 - 3.13 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.35 - 8.36 (1H, m)。

【0394】

実施例251

(2 - [3 - [1 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ] - 3 - エチルフェニル)酢酸メチル (230 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) およびメタノール (3 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - [3 - [1 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ] - 3 - エチルフェニル)酢酸 (180 mg, 収率81%) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点93 ~ 95。

10

実施例252

3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (530 mg)、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (340 mg)、トリブチルホスフィン (740 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (920 mg) を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、(2 - {3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ} - 3 - エチルフェニル)酢酸メチル (440 mg, 収率53%) を無色油状物として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.88 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.70 - 1.79 (4H, m), 2.10 - 2.13 (2H, m), 2.55 - 2.71 (5H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 0.4 Hz), 8.24 (1H, s), 8.29 - 8.30 (1H, m)。

30

実施例253

(2 - {3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ} - 3 - エチルフェニル)酢酸メチル (440 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) およびメタノール (3 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - {3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ} - 3 - エチルフェニル)酢酸 (300 mg, 収率70%) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点114 ~ 115。

40

【0395】

実施例254

4 - プロピル - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピ

50

リジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1H - ピラゾール (400 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、46 mg) を加え、室温で15分間かき混ぜた後、プロモ酢酸メチル (0.10 ml) を0 で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、白色結晶を得た。得られた結晶、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[4 - プロピル - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (310 mg, 収率69%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点138 ~ 139。

10

実施例 255

3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 4 - プロピル - 1H - ピラゾール (400 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (60%、油性、46 mg) を加え、室温で15分間かき混ぜた後、プロモ酢酸メチル (0.10 ml) を0 で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、白色結晶を得た。得られた結晶、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - (3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 4 - プロピル - 1H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (330 mg, 収率72%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点134 ~ 135。

20

30

実施例 256

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (370 mg)、トリブチルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (640 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] プロパン酸 (240 mg, 収率35%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点164 ~ 165。

40

【0396】

実施例 257

3 - [3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (370 mg)、トリブ

50

チルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (640 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-シクロヘキシル-3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロボキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸 (270 mg, 収率 40%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 89~90。

実施例 258

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (230 mg)、(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (140 mg)、トリブチルホスフィン (280 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (350 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-フルオロ-3-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロボキシ)フェニル]酢酸 (220 mg, 収率 68%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 109~110。

実施例 259

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (500 mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) 酢酸メチル (310 mg)、トリブチルホスフィン (640 mg) およびテトラヒドロフラン (35 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-メトキシ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロボキシ)フェニル]酢酸 (590 mg, 収率 78%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 122~123。

【0397】

実施例 260

3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (620 mg)、(3-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (420 mg)、トリブチルホスフィン (800 mg) およびテトラヒドロフラン (35 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (1.00 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食

塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3-エトキシ-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (880 mg, 収率90%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点133~134。

実施例 261

3-[3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (400 mg)、3-(1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸エチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (460 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (570 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[1-シクロヘキシル-3-(3-[3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸 (300 mg, 収率46%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点190~191。

実施例 262

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (400 mg)、3-(1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸エチル (340 mg)、トリブチルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (650 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[1-シクロヘキシル-3-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸 (230 mg, 収率34%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点166~167。

【0398】

実施例 263

3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール (350 mg)、3-[3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸エチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (440 mg) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン (560 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (1 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[1-イソプロピル-3-(3-[3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロパン酸 (200 mg, 収率36%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点130~131。

実施例 264

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (390 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水 (10 ml) の混合物に塩化カルシウム (0.20 g) の水 (1 ml) 溶液を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過で集め、(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸カルシウム (300 mg, 収率 81%) をアモルファスとして得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.85 - 1.98 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.96 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 3.37 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.29 (2H, br s), 6.75 - 6.90 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, s)。

10

実施例 265

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (390 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に無水酢酸 (0.10 ml) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応混合物に水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - {3 - [1 - (5 - アセチルアミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (320 mg, 収率 78%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 158 ~ 159 。

20

30

【0399】

実施例 266

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (400 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に塩化プロピオニル (0.12 ml) を 0 で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - プロパノイルアミノ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸 (340 mg, 収率 78%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 147 ~ 148 。

40

実施例 267

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (400 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に塩化ブチリル (0.14 ml) を 0 で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル

50

で抽出した。酢酸エチル層は、重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - {3 - [1 - (5 - ブチリルアミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (350 mg, 収率 83%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 119 ~ 120。

実施例 268

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (400 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に塩化イソブチリル (0.15 ml) を 0 で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - メトキシ - 2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 2 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (370 mg, 収率 82%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 122 ~ 123。

【0400】

実施例 269

(2 - {3 - [1 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (400 mg)、ピリジン (0.10 ml) およびアセトニトリル (6 ml) の混合物に塩化メタンスルホニル (0.10 ml) を 0 で加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (15 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - メチルスルホニルアミノ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸 (270 mg, 収率 58%) を得た。エタノールから再結晶した。融点 176 ~ 177。

実施例 270

(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸メチル (400 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(3 - メトキシ - 2 - {3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸 (240 mg, 収率 62%) を得た。エタノールから再結晶した。融点 161 ~ 162。

10

20

30

40

50

実施例 271

6 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボニトリル (520 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (380 mg)、トリブチルホスフィン (780 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (970 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 1 , 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (460 mg , 収率 67%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 144 ~ 145 。

10

【 0401 】

実施例 272

3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (300 mg)、トリブチルホスフィン (620 mg) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (780 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(3 - メトキシ - 2 - { 3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } フェニル) 酢酸 (470 mg , 収率 72%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 132 ~ 133 。

20

30

実施例 273

3 - [1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (410 mg)、トリブチルホスフィン (770 mg) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (960 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - { 3 - [1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (180 mg , 収率 22%) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 125 ~ 126 。

40

実施例 274

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (280 mg)、トリブチルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (640 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留

50

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (490 mg, 収率 80%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 92 ~ 93

【0402】

10

実施例 275

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸ベンジル (450 mg)、トリブチルホスフィン (520 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (640 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、5% パラジウム - 炭素 (0.1 g) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から、[3 - メトキシ - 2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル]} - 1H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (390 mg, 収率 65%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 131 ~ 132。

20

実施例 276

3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (310 mg)、トリブチルホスフィン (590 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (740 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - {3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (430 mg, 収率 68%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 103 ~ 104。

30

実施例 277

3 - [1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (300 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (240 mg)、トリブチルホスフィン (440 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (550 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(3 -

40

50

メトキシ - 2 - { 3 - [1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } フェニル) 酢酸 (4 0 0 m g , 収率 8 4 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 。

【 0 4 0 3 】

実施例 2 7 8

3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (2 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3 - メトキシ - 4 - (3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (2 5 0 m g , 収率 4 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 4 ~ 1 3 5 。

10

実施例 2 7 9

3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロパン酸エチル (3 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 5 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸 (2 2 0 m g , 収率 3 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 8 ~ 1 1 9 。

20

30

実施例 2 8 0

6 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリダジン - 3 - カルボニトリル (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (3 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 0 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (7 4 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、6 - (4 - { 3 - [2 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニルメチル) フェノキシ] プロピル } - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボン酸 (2 2 0 m g , 収率 3 2 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 6 ~ 1 4 7 。

40

50

【0404】

実施例 281

3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (261 mg)、トリブチルホスフィン (713 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (722 mg) を室温で加えた後、2.5 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 12, 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物として (2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] フェニル) 酢酸メチル (470 mg, 収率 77 %) を得た。

10

1 H - NMR (CDCl₃) : 1.32 (6 H, d, J = 6.9 Hz), 2.02 - 2.18 (2 H, m), 2.62 - 2.71 (2 H, m), 2.95 - 3.10 (1 H, m), 3.65 (2 H, s), 3.67 (3 H, s), 4.00 - 4.06 (2 H, m), 6.80 - 6.94 (2 H, m), 7.15 - 7.27 (2 H, m), 7.69 (1 H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.88 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.27 (1 H, d, J = 2.7 Hz)。

実施例 282

20

3 - [3 - イソプロピル - 1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (308 mg)、トリブチルホスフィン (713 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (722 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 12, 容積比) 溶出部から、無色油状物として (2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (550 mg, 収率 84 %) を得た。

1 H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6 H, d, J = 6.9 Hz), 2.01 - 2.12 (2 H, m), 2.64 - 2.72 (2 H, m), 2.97 - 3.12 (1 H, m), 3.66 (3 H, s), 3.68 (2 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.02 - 4.09 (2 H, m), 6.78 - 6.86 (2 H, m), 6.96 - 7.03 (1 H, m), 7.68 (1 H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.88 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.23 (1 H, s), 8.27 (1 H, d, J = 2.7 Hz)。

30

実施例 283

3 - { 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (367 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸メチル (200 mg)、トリブチルホスフィン (588 μ L) およびテトラヒドロフラン (25 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (596 mg) を室温で加えた後、一晩かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた淡赤色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - メチル - 3 - (3 - { 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール

40

50

ル - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] 酢酸 (2 2 2 m g , 収率 4 4 %) を得た。融点 1 4 3 ~ 1 4 4 。

【 0 4 0 5 】

実施例 2 8 4

2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - エタノール (3 5 6 m g)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸メチル (2 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 8 8 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 9 6 m g) を室温で加えた後、一晩かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (7 : 3 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (2 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] 酢酸 (1 0 4 m g , 収率 2 0 %) を得た。融点 1 5 6 ~ 1 5 8 。

10

実施例 2 8 5

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、3 - (2 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル (3 9 2 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (3 2 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 2 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [2 - エトキシ - 4 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] プロパン酸メチル (1 7 4 m g , 収率 3 4 %) を得た。融点 7 9 ~ 8 1 。

20

30

実施例 2 8 6

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、(3 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (5 2 9 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (3 2 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 2 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (5 2 4 m g , 収率 7 3 %) を得た。融点 1 2 8 ~ 1 3 0 。

40

【 0 4 0 6 】

実施例 2 8 7

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、3 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸エチル (3 9 3 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピ

50

ペリジン (802 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [4 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] プロパン酸 (403 mg, 収率 51%) を得た。融点 111 ~ 112 。

10

実施例 288

3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (291 mg)、トリブチルホスフィン (792 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (802 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [2 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェニル] 酢酸 (479 mg, 収率 67%) を得た。融点 121 ~ 122 。

20

実施例 289

3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酢酸エチル (393 mg)、トリブチルホスフィン (792 μL) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (802 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として 2 - [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 (140 mg, 収率 18%) を得た。融点 98 ~ 99 。

30

40

【0407】

実施例 290

2 - {3 - [3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (400 mg)、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (240 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物に 0 で水素化ナトリウム (60%、油性、52.8 mg) を加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。その後、反応溶液にヨウ化エチル (106 μL) を加え、2.5 時間かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色

50

油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(325 μL)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水(50 ml)の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム(36.0 mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過によって集め、アモルファスとして2-[3-(3-{3-エトキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸カルシウム(166 mg, 収率31%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (6H, s), 1.92 - 2.04 (2H, m), 2.45 - 2.55 (2H, m), 3.88 - 3.96 (2H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.36 - 6.45 (3H, m), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.44 - 7.51 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.29 - 8.35 (1H, m), 8.63 - 8.68 (1H, m)。

実施例291

2-{3-[3-(3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸エチル(400 mg)、3-(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸(418 mg)、酢酸銅(II)(300 mg)、ピリジン(160 μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(610 μL)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水(50 ml)の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム(67.6 mg)を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過によって集め、アモルファスとして2-[3-(3-{3-エトキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸カルシウム(343 mg, 収率63%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (6H, s), 1.90 - 2.07 (2H, m), 2.42 - 2.54 (2H, m), 3.88 - 4.00 (2H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.36 - 6.46 (3H, m), 6.96 - 7.07 (1H, m), 7.45 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.70 (1H, m), 7.95 - 8.04 (2H, m), 8.41 (1H, s)。

実施例292

2-{3-[3-(3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸エチル(400 mg)、2-(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸(418 mg)、酢酸銅(II)(300 mg)、ピリジン(160 μL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応溶

液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (265 μL)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (29.3 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過によって集め、アモルファスとして 2 - [3 - (3 - {3 - エトキシ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (109 mg, 収率 20%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.30 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (6 H, s), 1.86 - 2.04 (2 H, m), 2.42 - 2.54 (2 H, m), 3.86 - 3.98 (2 H, m), 4.19 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.35 - 6.47 (3 H, m), 6.96 - 7.06 (1 H, m), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 7.68 - 7.90 (3 H, m)。

20

【0408】

実施例 293

2 - {3 - [3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸エチル (400 mg)、4 - エチルフェニルホウ酸 (318 mg)、酢酸銅 (II) (289 mg)、ピリジン (154 μL) および N,N -ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (600 μL)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (66.2 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過によって集め、アモルファスとして 2 - (3 - {3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - エチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (274 mg, 収率 55%) を得た。

30

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.18 (3 H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.33 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (6 H, s), 1.88 - 2.06 (2 H, m), 2.40 - 2.55 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.86 - 3.98 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.35 - 6.46 (3 H, m), 6.95 - 7.07 (1 H, m), 7.23 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1 H, s)。

50

【0409】

実施例294

2 - { 3 - [3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロパン酸エチル (400 mg)、4 - メチルフェニルホウ酸 (288 mg)、酢酸銅 (I I) (289 mg)、ピリジン (154 μ L) および N , N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 8 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (775 μ L)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物および水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (86.0 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過によって集め、アモルファスとして 2 - (3 - { 3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸カルシウム (353 mg , 収率 73%) を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.32 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 1.41 (6 H , s) , 1.88 - 2.04 (2 H , m) , 2.29 (3 H , s) , 2.40 - 2.53 (2 H , m) , 3.86 - 3.98 (2 H , m) , 4.25 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 6.35 - 6.47 (3 H , m) , 6.95 - 7.08 (1 H , m) , 7.21 (2 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.55 (2 H , d , J = 8.4 Hz) , 8.13 (1 H , s) 。

実施例295

4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - ブタノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (330 mg)、トリブチルホスフィン (762 μ L) およびテトラヒドロフラン (120 ml) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (772 mg) を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - メトキシ - 2 - (4 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロキシ) フェニル] 酢酸 (451 mg , 収率 60%) を得た。融点 111 ~ 112 。

実施例296

3 - { 3 - プロピル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (234 mg)、トリブチルホスフィン (638 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1 , 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (646 mg) を室温に加えた後、2日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラ

ン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で2.5日間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2,容積比)溶出部から、無色油状物として[2-(3-{3-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}プロポキシ)フェニル]酢酸(340 mg,収率59%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.60 - 1.82 (2H, m), 1.91 - 2.08 (2H, m), 2.54 - 2.68 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.90 - 4.00 (2H, m), 6.74 - 6.92 (2H, m), 7.08 - 7.26 (2H, m), 7.54 - 7.73 (5H, m)。

【0410】

実施例297

3-{3-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}-1-プロパノール(420 mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(290 mg)、トリブチルホスフィン(668 μL)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(676 mg)を室温に加えた後、2.5日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:7,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3,容積比)溶出部から白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として[3-メトキシ-2-(3-{3-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}プロポキシ)フェニル]酢酸(472 mg,収率74%)を得た。融点95~96。

実施例298

3-[2-エトキシ-4-(3-{3-エトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]プロパン酸メチル(86.3 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)およびエタノール(20 ml)の混合物を室温で8時間かき混ぜた後、1規定塩酸(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として3-[2-エトキシ-4-(3-{3-エトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)フェニル]プロパン酸(67.3 mg,収率80%)を得た。融点119~120。

実施例299

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(240 mg)、トリブチルホスフィン(638 μL)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(646 mg)を室温に加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3,容積比)溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)およびエタノール(20 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた

白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (4 4 1 m g , 収率 7 6 %) を得た。融点 1 2 2 ~ 1 2 3 。

【 0 4 1 1 】

実施例 3 0 0

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (4 2 4 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 8 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 6 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - エトキシ - 2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 5 5 m g , 収率 7 2 %) を得た。融点 1 4 1 ~ 1 4 2 。

10

20

実施例 3 0 1

3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (4 2 0 m g)、トリブチルホスフィン (6 3 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 4 1 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - エトキシ - 2 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (4 1 5 m g , 収率 6 6 %) を得た。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 。

30

実施例 3 0 2

3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2 0 6 m g)、トリブチルホスフィン (5 6 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 7 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m l)、テトラヒドロフラン (2 0 m l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [2 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (3 4 5 m g , 収率 6 3 %) を得た。融点 1 2 7 ~ 1 2 8 。

40

【 0 4 1 2 】

50

実施例 303

3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (211 mg)、トリブチルホスフィン (563 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (570 mg) を室温で加えた後、3日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) およびエタノール (20 mL) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (457 mg, 収率 82%) を得た。融点 157 ~ 158 。

10

実施例 304

3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (261 mg)、トリブチルホスフィン (563 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (570 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) およびエタノール (20 mL) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] 酢酸 (268 mg, 収率 46%) を得た。融点 117 ~ 118 。

20

30

実施例 305

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (170 mg)、(1 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (100 mg)、トリブチルホスフィン (272 μ L) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (275 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL)、テトラヒドロフラン (15 mL) およびエタノール (15 mL) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (15 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - エチル - 3 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (117 mg, 収率 46%) を得た。融点 105 ~ 106 。

40

【 0 4 1 3 】

実施例 306

3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (466 mg)、トリブチルホスフィン (703 μ L)

50

およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(712 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:12, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として[2-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-エトキシフェニル]酢酸(537 mg, 収率72%)を得た。融点156~157。

10

実施例307

3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]}-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(400 mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(243 mg)、トリブチルホスフィン(563 μL)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン(570 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:12, 容積比)溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として[2-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(427 mg, 収率73%)を得た。融点140~141。

20

実施例308

(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]フェニル)酢酸メチル(230 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)およびエタノール(20 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]フェニル)酢酸(182 mg, 収率82%)を得た。融点141~142。

30

【0414】

実施例309

(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]フェニル)酢酸メチル(240 mg)、5%パラジウム-炭素(100 mg)およびエタノール(50 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で2日間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5, 容積比)溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)およびエタノール(20 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として(2-{3-[3-イソプロピル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ}フェニル)酢酸(92.4 mg, 収率43%)を得た。融点140~142。

40

実施例310

50

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (3 5 4 m g)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (2 4 6 m g)、トリブチルホスフィン (5 6 3 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (5 7 0 m g) を室温で加えた後、一晩かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸 (3 0 7 m g , 収率 5 8 %) を得た。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 。

10

実施例 3 1 1

(2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 6 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m l)、テトラヒドロフラン (2 0 m l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として (2 - [3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 1 4 m g , 収率 8 5 %) を得た。融点 1 4 8 ~ 1 4 9 。

20

【 0 4 1 5 】

実施例 3 1 2

(2 - { 3 - [1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 9 0 m g)、5 % パラジウム - 炭素 (3 0 0 m g) およびエタノール (5 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、母液を濃縮した。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に付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m l)、テトラヒドロフラン (2 0 m l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色油状物をジイソプロピルエーテル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として (2 - { 3 - [3 - イソプロピル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (8 2 . 0 m g , 収率 3 2 %) を得た。融点 1 0 2 ~ 1 0 4 。

30

実施例 3 1 3

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (1 7 0 m g)、(1 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (1 0 0 m g)、トリブチルホスフィン (2 7 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (2 7 5 m g) を室温で加えた後、一晩かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m l)、テトラヒドロフラン (2 0 m l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残

40

50

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 2、容積比) 抽出部から白色固体を得た。得られた固体をジイソプロプルエーテル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - エチル - 3 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (105 mg, 収率 42%) を得た。融点 99 - 100。

実施例 314

3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸メチル (278 mg)、トリブチルホスフィン (638 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (646 mg) を室温で加えた後、一晩かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL)、テトラヒドロフラン (25 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 3 - [1 - メチル - 3 - (3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン酸 (436 mg, 収率 73%) を得た。融点 103 - 104。

10

20

30

40

50

【0416】

実施例 315

3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (313 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (541 mg)、トリブチルホスフィン (748 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (757 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で 1 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 19, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL)、テトラヒドロフラン (25 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (7 : 13, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [2 - (3 - {3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロボキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (135 mg, 収率 29%) を得た。融点 159 ~ 160。

実施例 316

3 - {3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (305 mg)、トリブチルホスフィン (703 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (712 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL)、テトラヒドロフラン (25 mL) およびエタノール (25 mL) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3

: 7、容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [2 - (3 - { 3 - シクロヘキシル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (193 mg , 収率 27%) を得た。融点 184 ~ 185 。

実施例 317

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (329 mg)、(1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (250 mg)、トリブチルホスフィン (523 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (530 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1、容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として [1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (145 mg , 収率 27%) を得た。融点 116 ~ 117 。

10

20

【 0417 】

実施例 318

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (450 mg)、(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (292 mg)、トリブチルホスフィン (716 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (727 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (246 mg , 収率 38%) を得た。融点 146 ~ 148 。

30

実施例 319

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (344 mg)、トリブチルホスフィン (792 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (802 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から淡黄色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - メチル - 2 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H -

40

50

ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェニル] 酢酸 (268 mg , 収率 37%) を得た。融点 134 ~ 135 。

実施例 320

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (400 mg)、(1 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (336 mg)、トリブチルホスフィン (638 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (646 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1、容積比) 溶出部から淡黄色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (453 mg , 収率 68%) を得た。融点 127 ~ 128 。

10

【 0418 】

20

実施例 321

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (450 mg)、(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (291 mg)、トリブチルホスフィン (718 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (727 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7 , 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - メチル - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (274 mg , 収率 42%) を得た。融点 136 ~ 138 。

30

実施例 322

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(1 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (381 mg)、トリブチルホスフィン (797 μ L) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (807 mg) を室温で加えた後、50 に加熱し、その温度で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル }

40

50

ル}プロポキシ)-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(187mg, 収率25%)を得た。融点120~121。

実施例323

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500mg)、3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(395mg)、トリブチルホスフィン(797 μ L)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(807mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびエタノール(25ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として3-[2-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メトキシフェニル]プロパン酸(429mg, 収率55%)を得た。融点112~113。

10

【0419】

実施例324

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500mg)、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(395mg)、トリブチルホスフィン(797 μ L)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(807mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびエタノール(25ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として3-[3-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸(447mg, 収率57%)を得た。融点93~94。

20

30

実施例325

3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500mg)、(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(286mg)、トリブチルホスフィン(703 μ L)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(712mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7, 容積比)溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびエタノール(25ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(25ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた淡黄色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として[5-(3-{3-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(538mg, 収率78%)を得た。融点137~138。

40

実施例326

3-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピ

50

ラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、(1 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸エチル (3 4 9 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 7 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 7 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた淡黄色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [1 - エチル - 5 - (3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (4 3 1 m g, 収率 5 8 %) を得た。融点 1 2 5 ~ 1 2 6 。

10

【 0 4 2 0 】

実施例 3 2 7

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 4 0 m g)、トリブチルホスフィン (5 5 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 9 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 1 9, 容積比) 溶出部から褐色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (2 2 2 m g, 収率 3 7 %) を得た。融点 1 2 3 ~ 1 2 4 。

20

30

実施例 3 2 8

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、(4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (3 4 9 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 7 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 7 m g) を室温で加えた後、5 0 に加熱して、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 3 0 分間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [4 - エチル - 5 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (6 3 5 m g, 収率 8 5 %) を得た。融点 1 1 1 ~ 1 1 2 。

40

実施例 3 2 9

3 - { 3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (2 4 0 m g)、トリブチルホスフィン (

50

550 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (690 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [4 - メチル - 5 - (3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (433 mg, 収率 75%) を得た。融点 145 ~ 146 。

10

【0421】

実施例 330

3 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (500 mg)、(4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (318 mg)、トリブチルホスフィン (728 μL) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (737 mg) を室温で加えた後、50 に加熱して、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 30 分間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色油状物を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、無色結晶として [4 - エチル - 5 - (3 - {3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (389 mg, 収率 54%) を得た。融点 124 ~ 125 。

20

実施例 331

3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (400 mg)、(4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチル (279 mg)、トリブチルホスフィン (638 μL) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (646 mg) を室温で加えた後、50 に加熱して、8 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から白色固体を得た。得られた固体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [4 - エチル - 5 - (3 - {3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 酢酸 (420 mg, 収率 71%) を得た。融点 135 ~ 136 。

30

40

実施例 332

1 - {6 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - ピリジニル} エタノン (320 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (239 mg)、トリブチルホスフィン (553 μL) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (560 mg) を室温で加えた後、3 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶

50

出部から黄色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として(2-{3-[1-(5-アセチル-2-ピリジニル)]-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸(299 mg, 収率60%)を得た。融点148~149。

【0422】

実施例333

3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500 mg)、(1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(297 mg)、トリブチルホスフィン(728 μL)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(737 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3, 容積比)溶出部から、アモルファスとして[1-エチル-3-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(520 mg, 収率72%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60 - 1.83 (4H, m), 2.01 - 2.13 (2H, m), 2.52 - 2.67 (3H, m), 3.44 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.21 - 4.28 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.90 - 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.56 - 8.60 (1H, m)。

実施例334

3-{3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500 mg)、(1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(310 mg)、トリブチルホスフィン(762 μL)およびテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(772 mg)を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から白色固体を得た。得られた白色固体、1規定水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびエタノール(25 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸(25 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として[3-(3-{3-ブチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(403 mg, 収率55%)を得た。融点109~110。

実施例335

3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール(500 mg)、(1-エチル-3-ヒドロキ

シ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (3 2 2 m g)、トリブチルホスフィン (7 9 2 μ L) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 2 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (2 5 m l) およびエタノール (2 5 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶として [3 - (3 - { 3 - エトキシ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (3 9 8 m g , 収率 5 4 %) を得た。融点 1 0 8 ~ 1 0 9 。

10

【 0 4 2 3 】

実施例 3 3 6

3 - [1 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (5 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (3 1 5 m g)、トリブチルホスフィン (6 4 5 m g) およびテトラヒドロフラン (6 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (8 0 5 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物にイソプロピルエーテル (2 0 m l) を加え、不溶物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびメタノール (6 m l) の混合物を 5 0 で 2 時間かき混ぜた後、水に注ぎ込み、2 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - [3 - [1 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (5 5 0 m g , 収率 7 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 5 ~ 1 0 6 。

20

実施例 3 3 7

6 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリダジン - 3 - カルボニトリル (5 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (7 4 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (9 3 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、2 規定塩酸 (3 m l) および 1 , 4 - ジオキサン (6 m l) の混合物を加熱還流下 6 時間かき混ぜた後、水 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (3 0 0 m g , 収率 3 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 2 ~ 1 3 3 。

30

40

実施例 3 3 8

2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル (3 3 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 9 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (9 3 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲ

50

ルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、2 規定塩酸 (3 m l) および 1 , 4 - ジオキサン (6 m l) の混合物を加熱還流下 6 時間かき混ぜた後、水 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 1 , 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロボキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (1 4 0 m g , 収率 2 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 7 ~ 1 6 8 。

【 0 4 2 4 】

実施例 3 3 9

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (7 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (4 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (8 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 . 0 3 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびメタノール (6 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (4 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (7 6 0 m g , 収率 7 6 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 8 1 ~ 8 2 。

実施例 3 4 0

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (7 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (4 4 0 m g)、トリブチルホスフィン (8 2 0 m g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (1 . 0 3 g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびメタノール (6 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (4 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロボキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (7 3 0 m g , 収率 7 3 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 7 6 ~ 7 7 。

実施例 3 4 1

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (2 8 0 m g)、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (1 8 0 m g)、トリブチルホスフィン (3 3 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1 , 1 ' - アゾジカルボニルジピペリジン (4 1 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸

10

20

30

40

50

エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-エチル-2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロボキシ)フェニル]酢酸 (250mg, 収率60%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点93~94。

【0425】

実施例342

3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノール (550mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル (350mg)、トリブチルホスフィン (710mg) およびテトラヒドロフラン (30ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (930mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、2規定塩酸 (3ml) および1,4-ジオキサン (6ml) の混合物を加熱還流下6時間かき混ぜた後、水 (20ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、[2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロボキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸 (180mg, 収率22%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点163~164。

実施例343

3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノール (610mg)、(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)酢酸メチル (360mg)、トリブチルホスフィン (720mg) およびテトラヒドロフラン (30ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (900mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、2規定塩酸 (3ml) および1,4-ジオキサン (6ml) の混合物を加熱還流下6時間かき混ぜた後、水 (20ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、[2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロボキシ)-3-メチルフェニル]酢酸 (260mg, 収率30%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点110~111。

実施例344

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール (400mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル (270mg)、トリブチルホスフィン (510mg) およびテトラヒドロフラン (30ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (630mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、テトラヒドロフラン (4ml) およびメタノール (4ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル}プロボキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸 (131mg, 収率22%) を無色結晶として得た。

酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 114 ~ 115 。

【0426】

実施例 345

3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (330 mg)、トリブチルホスフィン (762 μ l) およびテトラヒドロフラン (75 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (772 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた無色油状物をヘキサンから結晶化し、[2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (511 mg、収率 68%) を無色結晶として得た。融点 94 ~ 95 。

10

実施例 346

3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (380 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (230 mg)、トリブチルホスフィン (578 μ l) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (585 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた淡黄色油状物をヘキサンから結晶化し、[2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メチルフェニル] 酢酸 (236 mg、収率 43%) を無色結晶として得た。融点 86 ~ 87 。

20

30

実施例 347

3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (326 mg)、トリブチルホスフィン (762 μ l) およびテトラヒドロフラン (75 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (772 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた淡黄色油状物をヘキサンから結晶化し、[2 - (3 - { 3 - tert - ブチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - エチルフェニル] 酢酸 (370 mg、収率 49%) を無色結晶として得た。融点 98 ~ 99 。

40

【0427】

実施例 348

3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニ

50

ル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (3 3 0 m g)、(3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ピリジニル) 酢酸メチル (1 7 5 m g)、トリブチルホスフィン (5 3 8 μ l) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (4 8 8 m g) を室温で加えた後、5 0 で 2 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 m l)、テトラヒドロフラン (1 5 m l) およびエタノール (1 5 m l) の混合物を室温で 3 0 分間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 3, 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた黄色油状物をヘキサンから結晶化し、[3 - (3 - { 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 2 - メチル - 4 - ピリジニル] 酢酸 (5 3 . 0 m g, 収率 1 1 %) を淡黄色結晶として得た。融点 7 8 ~ 7 9 。

10

実施例 3 4 9

2 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - エタノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (3 1 5 m g)、トリブチルホスフィン (5 4 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 7 0 m g) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、(2 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } エトキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (5 3 5 m g, 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 5 ~ 1 6 6 。

20

実施例 3 5 0

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 9 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 0 m g) を室温で加えた後、6 5 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (5 2 0 m g, 収率 8 6 %) を無色油状物として得た。

30

40

¹ H - N M R (C D C l₃) : 0 . 8 7 (6 H, t, J = 7 . 6 H z), 1 . 6 9 - 1 . 7 9 (4 H, m), 2 . 0 2 - 2 . 0 9 (2 H, m), 2 . 5 7 - 2 . 6 7 (3 H, m), 3 . 6 8 (3 H, s), 3 . 6 9 (2 H, s), 3 . 8 5 (3 H, s), 4 . 0 6 (2 H, t, J = 6 . 4 H z), 6 . 8 2 - 6 . 8 7 (2 H, m), 7 . 0 1 (1 H, t, J = 8 . 0 H z), 7 . 8 3 - 7 . 8 4 (2 H, m), 8 . 2 5 (1 H, s), 8 . 3 8 - 8 . 3 9 (1 H, m) .

【 0 4 2 8 】

実施例 3 5 1

(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1

50

H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (5 0 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (7 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (4 3 0 m g , 収率 8 8 %) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 9 4 ~ 9 5 。

実施例 3 5 2

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (2 1 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 9 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 0 m g) を室温で加えた後、6 5 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (3 8 0 m g , 収率 6 5 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 7 (6 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 6 8 - 1 . 7 8 (4 H , m) , 2 . 0 7 - 2 . 1 3 (2 H , m) , 2 . 3 0 (3 H , s) , 2 . 5 7 - 2 . 7 0 (3 H , m) , 3 . 6 8 (2 H , s) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 8 7 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 6 . 9 9 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 7 . 0 9 - 7 . 1 1 (2 H , m) , 7 . 8 4 (2 H , m) , 8 . 2 4 (1 H , s) , 8 . 3 8 - 8 . 3 9 (1 H , m) 。

実施例 3 5 3

(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (3 6 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびメタノール (7 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - メチルフェニル) 酢酸 (3 1 0 m g , 収率 8 9 %) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 。

【 0 4 2 9 】

実施例 3 5 4

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (4 0 0 m g)、(3 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2 3 0 m g)、トリブチルホスフィン (4 9 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6 1 0 m g) を室温で加えた後、6 5 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9 , 容積比) 溶出部から、(2 - { 3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ } - 3 - エチルフェニル) 酢酸メチル (2 8 0 m g , 収率 4 7 %) を無色油状物として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 8 (6 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 6 9 - 1 . 7 9 (4 H ,

m), 2.08 - 2.15 (2H, m), 2.58 - 2.70 (5H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.84 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, m)。

実施例 355

(2 - {3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ} - 3 - エチルフェニル)酢酸メチル (220 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(2 - {3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ} - 3 - エチルフェニル)酢酸 (180 mg, 収率 84%) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 123 。

実施例 356

3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (410 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルフェニル)酢酸メチル (280 mg)、トリブチルホスフィン (560 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (700 mg) を室温で加えた後、65 で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、[3 - イソプロピル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル (430 mg, 収率 66%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.12 - 2.18 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.04 - 3.10 (1H, m), 3.25 - 3.31 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.06 - 7.11 (2H, m), 7.19 - 7.21 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.60 - 8.61 (1H, m)。

【0430】

実施例 357

[3 - イソプロピル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル (420 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - イソプロピル - 2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ)フェニル]酢酸 (310 mg, 収率 76%) を得た。ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶した。融点 108 ~ 109 。

実施例 358

3 - [3 - プロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (410 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - イソ

10

20

30

40

50

プロピルフェニル)酢酸メチル(280mg)、トリブチルホスフィン(560mg)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(700mg)を室温で加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[3-イソプロピル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(430mg,収率66%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.73 - 1.81 (2H, m), 2.11 - 2.17 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.71 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.25 - 3.31 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.06 - 7.11 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.0, 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.61 (1H, m)。

実施例359

[3-イソプロピル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸メチル(420mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびメタノール(5ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-イソプロピル-2-(3-[3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢酸(350mg,収率86%)を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。融点102~103℃。

【0431】

実施例360

3-[3-イソプロピル-1-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(300mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(190mg)、トリブチルホスフィン(410mg)およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(520mg)を室温で加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から、[2-(3-[3-イソプロピル-1-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸メチル(440mg,収率94%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.05 - 2.12 (2H, m), 2.68 - 2.72 (2H, m), 3.01 - 3.08 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.82 - 6.86 (2H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

実施例361

[2-(3-[3-イソプロピル-1-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸メチル(

420 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(6 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(6 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(6 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-[3-イソプロピル-1-[3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(370 mg, 収率91%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.15 - 2.22 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.96 - 3.03 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.05 - 4.09 (2H, m), 6.82 - 6.86 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

実施例362

3-[3-イソプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(300 mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(190 mg)、トリブチルホスフィン(410 mg)およびテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(520 mg)を室温に加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、[2-(3-[3-イソプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸メチル(400 mg, 収率85%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.35 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.05 - 2.12 (2H, m), 2.68 - 2.72 (2H, m), 3.03 - 3.10 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.83 - 6.86 (2H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz)。

【0432】

実施例363

[2-(3-[3-イソプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸メチル(310 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(6 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)およびメタノール(6 ml)の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸(6 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2-(3-[3-イソプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(260 mg, 収率86%)を得た。融点127~128℃。

実施例364

3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1-プロパノール(300 mg)、(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)酢酸メチル(190 mg)、トリブチルホスフィン(410 mg)およびテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(520 mg)を室温に加えた後、65℃で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、

イソプロピルエーテルを加え不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、[2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸メチル (390 mg, 収率 83%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.05 - 2.12 (2H, m), 2.68 - 2.72 (2H, m), 3.03 - 3.09 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.83 - 6.87 (2H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.88 - 7.92 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, s)。

実施例 365

[2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸メチル (360 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (6 ml) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (6 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[2 - (3 - [3 - イソプロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (290 mg, 収率 83%) を得た。融点 95 ~ 97。

【0433】

実施例 366

3 - {3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (300 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) 酢酸メチル (215 mg)、トリブチルホスフィン (454 μL) およびテトラヒドロフラン (60 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (460 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 10, 容積比) 溶出部から、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびメタノール (6 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (6 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部を濃縮後、酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、[2 - (3 - {3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル] 酢酸 (261 mg, 収率 58%) を無色結晶として得た。融点 131 ~ 132。

実施例 367

3 - {3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1 - プロパノール (350 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (202 mg)、トリブチルホスフィン (558 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (565 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 10, 容積比) 溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびメタノール (6 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (6 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ

チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部を濃縮後、酢酸エチル - ヘキサンから結晶化し、[2 - (3 - {3 - tert - ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル}プロポキシ) - 3 - メチルフェニル]酢酸 (219 mg、収率43%) を無色結晶として得た。融点96 ~ 97。

実施例368

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (200 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)酢酸メチル (120 mg)、トリブチルホスフィン (240 mg) およびテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に、1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (300 mg) を室温で加えた後、3時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、析出した結晶をジエチルエーテルを用いて別し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から、油状物 (244 mg) を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) およびメタノール (3 ml) の混合物を50 ~ 60 で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、(2 - [3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル)酢酸 (210 mg、収率71%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 (9H, s), 2.1 - 2.35 (2H, m), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.73 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.8 - 7.05 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 1.4 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.36 (1H, t, J = 1.4 Hz)。

【0434】

実施例369

3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (250 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)酢酸メチル (200 mg)、トリブチルホスフィン (450 mg) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (560 mg) を室温で加えた後、100 で6時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、析出した結晶をジエチルエーテルを用いて別し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から、油状物 (250 mg) を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml) およびメタノール (2 ml) の混合物を50 ~ 60 で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、(2 - [3 - [1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]プロポキシ] - 3 - メチルフェニル)酢酸 (190 mg、収率53%) を結晶として得た。ジエチルエーテル - ヘキサンから再結晶した。融点62 ~ 63。

実施例370

3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (240 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)酢酸メチル (190 mg)、トリブチルホスフィン (320 mg) およびテトラ

ヒドロフラン (60 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (400 mg) を室温で加えた後、15 時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml) およびエタノール (2 ml) の混合物を 50 で 30 分間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml)、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から、(2 - (3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (230 mg、収率 61%) を無色結晶として得た。ヘキサン - ジエチルエーテルから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点 87 ~ 88 。

10

実施例 371

3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - プロパノール (240 mg)、(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) 酢酸メチル (180 mg)、トリブチルホスフィン (640 mg) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (800 mg) を室温で加えた後、4 時間加熱還流した。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (0 : 100 から 5 : 95, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml) およびエタノール (2 ml) の混合物を 50 で 30 分間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml)、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して (2 - [3 - [3 - tert - ブチル - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロポキシ] - 3 - メチルフェニル) 酢酸 (150 mg、収率 42%) を無色結晶として得た。ヘキサン - ジエチルエーテルから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点 112 ~ 113 。

20

【0435】

実施例 372

[3 - メチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2.30 g)、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチル (2.58 g)、トリブチルホスフィン (4.93 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (6.16 g) を室温で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (10 : 90, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml)、テトラヒドロフラン (15 ml) およびエタノール (15 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (15 ml)、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して、3 - [4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] フェニル] プロピオン酸 (3.05 g、収率 74%) を無色結晶として得た。エタノール - 水から再結晶した。融点 129 ~ 130 。

30

40

実施例 373

[3 - メチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (3.14 g)、(4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (3.00 g)、トリブチルホスフィン (6.71 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (8.36 g) を室温で加えた後、室温で終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (10 : 90, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) およびエタノール (20 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (20 ml)、水

50

を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して、[4-[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]フェニル]酢酸 (3.15 g、収率59%) を無色結晶として得た。エタノール-水から再結晶した。融点161~162。

実施例374

3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール (500 mg)、2-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル (455 mg)、トリブチルホスフィン (792 μL) およびテトラヒドロフラン (60 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (802 mg) を室温で加えた後、3時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:7, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.20 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物および水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (127 mg) を加え、室温で3時間かき混ぜた。生じた

10

20

白色析出物をろ過により集め、2-[3-(3-{3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-4-メチルフェノキシ]-2-メチルプロパン酸カルシウム (521 mg, 収率62%) をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 1.92-2.09 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.46-2.61 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.31-6.39 (1H, m), 6.41-6.47 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22-8.30 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.70-8.76 (1H, m)。

30

40

50

【0436】

実施例375

3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1-プロパノール (500 mg)、2-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル (458 mg)、トリブチルホスフィン (797 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (807 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.50 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物および水 (50 ml) の混合物に僅かな水に溶かした塩化カルシウム (158 mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。生じた白色析出物をろ過により集め、2-[3-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-4-メチルフェノキシ]-2-メチルプロパン酸カ

ルシウム (647 mg, 収率 77%) をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (6H, s), 1.92 - 2.12 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.56 - 2.72 (2H, m), 2.92 - 3.10 (1H, m), 3.87 - 4.02 (2H, m), 6.32 - 6.41 (1H, m), 6.43 - 6.49 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.39 (1H, s), 8.74 - 8.82 (1H, m)。

実施例 376

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (488 mg)、トリブチルホスフィン (797 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (807 mg) を室温で加えた後、終夜かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた淡黄色固体をジイソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶し、2 - [3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 4 - メトキシフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 (610 mg, 収率 73%) を無色結晶として得た。融点 106 ~ 107 。

実施例 377

3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 - プロパノール (500 mg)、2 - (4 - エチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (484 mg)、トリブチルホスフィン (797 μL) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン (807 mg) を室温で加えた後、1.5 日間かき混ぜた。反応溶液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 37, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた白色固体をジイソプロピルエーテル - ヘキサンから再結晶し、2 - [4 - エチル - 3 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸 (565 mg, 収率 68%) を無色結晶として得た。融点 115 ~ 116 。

【0437】

実施例 378

2 - (3 - { 3 - イソプロピル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } プロポキシ) - 3 - メトキシベンズアルデヒド (0.4 g)、テトラヒドロフラン (4 ml)、メチルメチルチオメチルスルホキシド (0.14 ml) および水酸化ナトリウム (0.04 g) の混合物を還流下、約 5 時間反応した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水で 2 回洗浄した。有機層を濃縮した。残留物、エタノール (8 ml) および濃塩酸 (0.74 ml) の混合物を 80 で約 14 時間かき混ぜた。室温まで冷却し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7 ml) およびエタノール (20 ml) を加え、約 70 で約 1 時間かき混ぜた。室温まで冷却し、水 (10 ml) およびトルエン

10

20

30

40

50

(10 ml)を加えた。有機層に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、分液した。水層を合わせ、濃塩酸を滴下し、pH 2.0に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、ヘプタン(2 ml)を加え、室温下約0.5時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、ヘプタンで洗浄し、[2-(3-{3-イソプロピル-1-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)}-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-3-メトキシフェニル]酢酸(0.30 g、収率70.3%)を微黄白色の結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.6 - 2.7 (2H, m), 3.0 - 3.1 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.0 - 4.2 (2H, m), 6.8 - 7.1 (3H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.36 (1H, s), 8.5 - 8.6 (1H, m)。

実施例 379

2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド(585 mg)、テトラヒドロフラン(5.85 ml)、メチルメチルチオメチルスルホキシド(0.193 ml)および水酸化ナトリウム(0.049 g)の混合物を還流下、約5時間かき混ぜた。室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。水層はさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水洗後、有機層を濃縮した。残留物、エタノール(10.5 ml)および4規定塩酸-酢酸エチル(3.05 ml)の混合物を約80度で約1時間かき混ぜた。室温まで冷却し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、[2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]}-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-3-メトキシフェニル]酢酸エチル(537 mg、収率82%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.8 - 0.9 (6H, m), 1.2 - 1.3 (3H, m), 1.6 - 1.8 (4H, m), 2.0 - 2.1 (2H, m), 2.6 - 2.7 (3H, m), 3.68 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.0 - 4.2 (2H, m), 6.8 - 6.9 (2H, m), 7.0 - 7.1 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, s), 8.6 - 8.7 (1H, m)。

【0438】

製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000錠 計 140 g

10

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【0439】

【発明の効果】

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性に優れ、例えば糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)の予防・治療剤；高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全[IGT(Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

20

【0440】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> 1,2-Azole Derivatives

<130> A5943

<150> JP 2002-151405

<151> 2002-05-24

<150> JP 2002-287161

10

<151> 2002-09-30

<150> JP 2003-016748

<151> 2003-01-24

<160> 12

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

20

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

aacggtacct cagccatgga gcagcctcag gagg 34

<210> 2

<211> 34

30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

taagtcgacc cgtagtagta tgccttgta gatc 34

<210> 3

40

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg 33

<210> 4

10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

cccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc ctc 33

20

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

30

tcgacaggg accaggacaa aggtcacggt cgggag 36

<210> 6

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

40

<400> 6

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt ccctg 36

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

10

cccagatctc cccagcgtct tgtcattg 28

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

20

tcaccatggt caagcttita agcggggtc 28

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

30

gtgggtaccg aatgacat ggttgacaca gag 33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223>

<400> 10

ggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc 33

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

cgtcgacccg gcggcccat ggacctgccc ccg 33

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

catcgattag cagtggcggtt acttcigggga ctt 33

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 231/12	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 231/22	C 0 7 D 231/22	Z
C 0 7 D 261/08	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 417/04	

(72)発明者 水船 秀哉

兵庫県神戸市中央区八雲通2丁目2-13-603

(72)発明者 深津 考司

兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8-4

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 AF05 FA08 FB01 FC01
 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC28 CC29 CC51 CC67 DD12 DD22
 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 BC41 BC42 BC67 BC85 GA07
 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA58 MA59
 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA45 ZC33 ZC35 ZC41 ZC42

【要約の続き】

【選択図】 なし