【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年7月19日(2012.7.19)

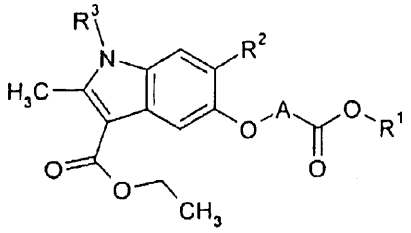
【公表番号】特表2008-526902(P2008-526902A)
【公表日】平成20年7月24日(2008.7.24)
【年通号数】公開・登録公報2008-029
【出願番号】特願2007-550701(P2007-550701)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 209/42　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/404　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 209/42　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/404
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ａ６１Ｐ 3/06
Ａ６１Ｐ 9/10　１０１
Ａ６１Ｐ 3/10

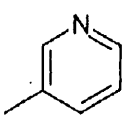
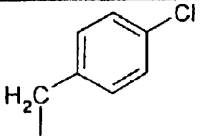
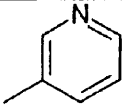
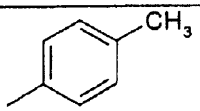
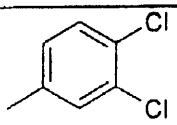
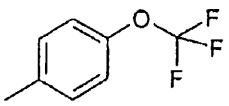
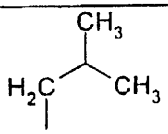
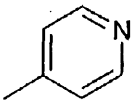
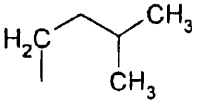
【誤訳訂正書】
【提出日】平成24年6月1日(2012.6.1)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１６４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１６４】

【表１－１】

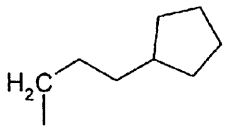
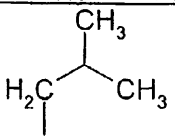
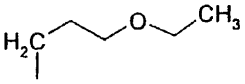
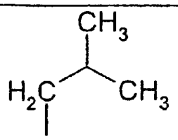
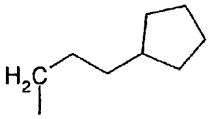
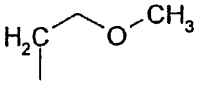
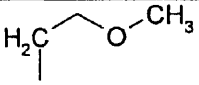
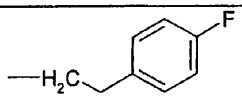
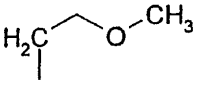
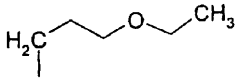
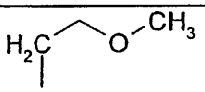
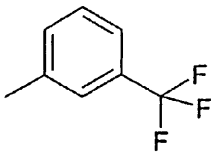
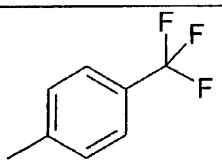
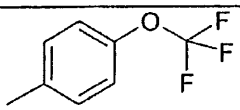
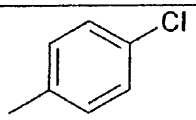
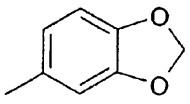
-- 表１ --

化合物6～31の構造

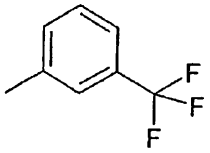
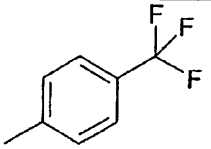
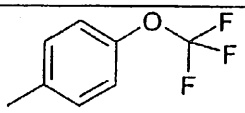
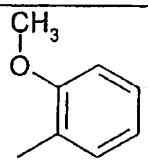
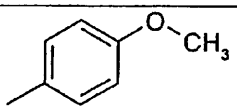
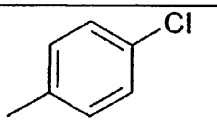
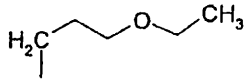
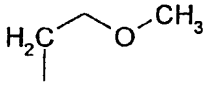
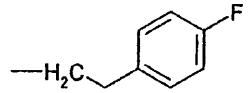
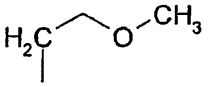
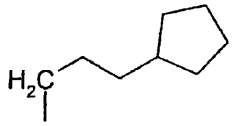
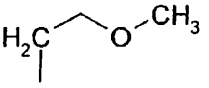


実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
6	-H	$-(CH_2)_3-$			3
7	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
8	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
9	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
10	-H	$-C(CH_3)_2-$			3
11	-H	$-C(CH_3)_2-$			3

【表１－２】

実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
12	-H	$-CH_2-$			1
13	-H	$-CH_2-$			1
14	-H	$-CH_2-$			2
15	-H	$-CH_2-$	$-(CH_2)_5-CH_3$		2
16	-H	$-CH_2-$			2
17	-H	$-CH_2-$			2
18	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
19	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
20	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
21	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
22	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3

【表１－３】

実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
23	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
24	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
25	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
26	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
27	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
28	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
29	-H	$-(CH_2)_3-$			2
30	-H	$-(CH_2)_3-$			2
31	-H	$-(CH_2)_3-$			2

【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１６６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１６６】

【表２－１】

-- 表２ --

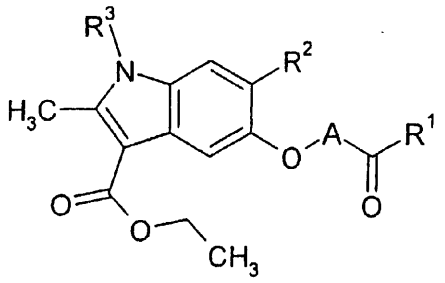
実施例番号	*M*	*LC/MS*	*NMR*
6	506.98	ES+ 507.2/509.2 1 Cl	
7	382.41	ES+ 383.3	
8	395.45	ES- 394.2	
9	450.32	ES- 448.1 / 450.1 2 Cl	
10	521.53	ES+ 522.4	
11	452.55	ES+ 453.4	
12	443.58		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6), δ ppm: 0.9 (d, J=6.5 Hz, 6 H); 1.0 (m, 2 H); 1.5 (m, 10 H); 2.1 (m, 1 H); 2.7 (m, 5 H); 3.3 (m, 4 H); 4.0 (d, J=7.2 Hz, 2 H); 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 7.3 (s, 1 H); 7.3 (s, 1 H); 12.9 (s, 1 H).
13	419.51	ES- 418.5	
14	445.55	ES- 444.4	^{1}H NMR (300 MHz, クロロホルム-D), δ ppm: 1.1 (d, J=6.3 Hz, 2 H); 1.6 (m, 14 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.8 (s, 2 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
15	419.51	ES+ 420.3	
16	457.50	ES- 456.3	
17	421.49	ES+ 422.3	^{1}H NMR (300 MHz, クロロホルム-D), δ ppm: 1.2 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.7 (s, 3 H); 2.9 (t, J=7.2 Hz, 2 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=6.9 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 6.8 (s, 1 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
18	449.42	ES+ 450.3	

【表２－２】

実施例番号	*M*	*LC/MS*	*NMR*
19	449.42	ES- 448.4	
20	465.42	ES- 464.4	
21	415.87	ES+ 416.3	
22	425.43	ES- 424.3	
23	449.42	ES+ 450.4	
24	449.42	ES+ 450.3	
25	465.42	ES+ 466.3	
26	411.45	ES+ 412.4	
27	411.45	ES+ 412.4	
28	415.87	ES- 414.3 /416.3 1 Cl	
29	449.54	ES+ 450.4	^{1}H NMR (300 MHz,クロロホルム-D), δ ppm: 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.1 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7 Hz, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).
30	485.55	ES+ 486.4	^{1}H NMR (300 MHz,クロロホルム-D), δ ppm: 1.4 (t, J=7.1 Hz, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 6 H); 2.9 (m, 4 H); 3.3 (s, 3 H); 3.5 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.2 (m, 4 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.0 (s, 1 H); 6.8 (s, 1 H); 6.9 (m, , 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.6 (s, 1 H).
31	473.61	ES+ 474.5	^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D), δ ppm: 1.5 (m, 16 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 7 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.1 (m, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (m, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).

【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）の化合物、

【化１】



(1)

［式中、
R^1は、－Ｏ－Ｒ'^{1}または－ＮＲ'^{1}Ｒ''^{1}を表し、同一でも異なっていてもよいＲ'^{1}およびＲ''^{1}が、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；
R^2は、
アルキル、アルケニルまたはアルキニル基；
任意選択で置換されているおよび／またはＯ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を任意選択で含む単環式または多環式で飽和または不飽和の５～８員核であり、それ自体が任意選択で置換されている核と任意選択で縮合しているアリール基；および
Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を含む飽和、不飽和または芳香族で、任意選択で置換されている５～８員の単環式ヘテロ環基から選択され；
R^3は、水素原子およびアルキル基から選択され；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表し、
R^1、R^2およびR^3として選択し得る前記アルキル基は、ハロゲン原子、－Ｏ－アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、およびヘテロ環基から選択される１つまたは複数の化学種により任意選択で置換することができる。］
その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいはまた医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項２】
独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
R^1は、－Ｏ－Ｒ'^{1}を表し、Ｒ'^{1}が水素原子およびアルキル基から選択されること；
R^2は、－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているアリール基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；
R^3は、水素原子、および－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する請求項１に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項３】
独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
R^1は、－Ｏ－Ｒ'^{1}を表し、Ｒ'^{1}が水素原子および炭素原子１～６個を含むアルキル基から選択されること；
R^2は、炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－アルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；
R^3は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－ア

ルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する前記請求項のいずれかに記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項４】
独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
R^1は、－Ｏ－Ｒ'^{1}を表し、Ｒ'^{1}が水素原子、メチル基およびエチル基から選択されること；
R^2は、炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは少なくとも１個の窒素原子を含む任意選択で置換されている芳香族ヘテロ環基を表すこと；
R^3は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、ｋが、１と６の間（１と６を含む）の整数を表す式－（CH_2）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（CH_3）$_2$－鎖を表すことを有する前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項５】
独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
R^1は、水素原子を表すこと；
R^2は、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチル基により置換されているメチル、エチル、プロピルおよびｎ－ヘキシル基から選択されること、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているピリジル基を表すこと；
R^3は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基およびイソペンチル基から選択され、これらの基のそれぞれが、メトキシもしくはエトキシ基、または置換されているフェニル基により置換されていること；ならびに
Ａは、ｋが、１、２または３を表す式－（CH_2）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（CH_3）$_2$－鎖を表すことを有する前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項６】
アリールおよびヘテロ環基上の置換基が、ハロゲン原子、ならびにメチル、エチル、メトキシ、フェニル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシ基から選択されることを特徴とする前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項７】
ヘテロ環基が、チエニル、ベンゾチオフェニル、ピリジルおよびオキサゾリル基から選択されることを特徴とする前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項８】
１－ベンジル－５－（３－カルボキシプロポキシ）－２－メチル－６－ピリド－３－イ

ル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－１－（４－クロロベンジル）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（１－カルボキシ－１－メチルエトキシ）－２－メチル－１－（３－メチルブチル）－６－ピリド－４－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－ヘキシル－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－（３－エトキシプロピル）－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－ヘキシル－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－エトキシプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；および
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
から選択される請求項１に記載の化合物、あるいはその可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

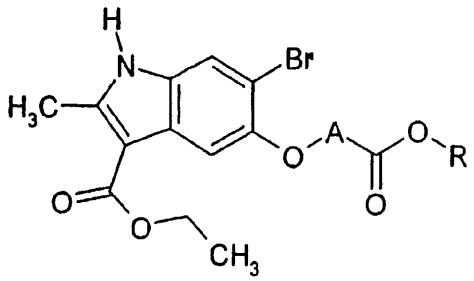
【請求項９】

請求項１に記載の式（１）の化合物を調製するための方法であって、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから出発し、塩基の存在下、非プロトン性の極性媒体中でそのヒドロキシル官能基が式（２）：

$$Br-A-CO_2R \qquad (2)$$

［式中、Ａは、請求項１において定義された通りであり、Ｒは、酸官能基に対する保護基を表す］
の化合物の作用を受けて式（３）：

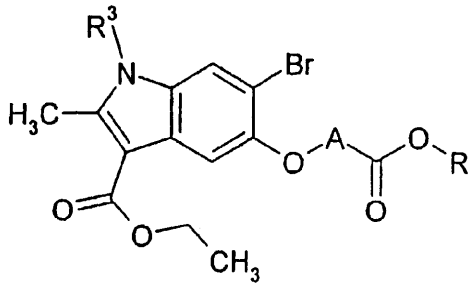
【化２】



(3)

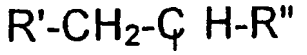
［式中、ＡおよびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物を取得し、
式（３）の化合物の窒素原子は、式（４）：

【化３】

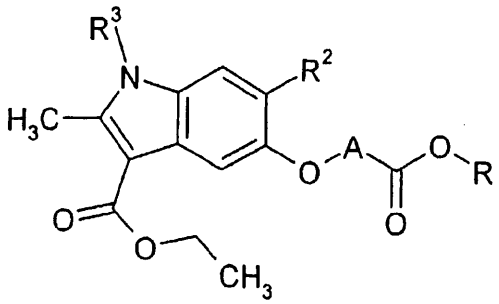


(4)

［式中、Ａ、Ｒ^{3}およびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物が取得されるように、式（３）の化合物を調製するのに使用されたのと類似の条件下、Ｒ^{3}が請求項１において定義した通りである臭化物Ｒ^{3}－Ｂｒの作用下で任意選択で置換されていてもよく、
次いで、式Ｒ'－ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ''（基Ｒ^{2}－の前駆体であり、基Ｒ^{2}－は、基
【化４】

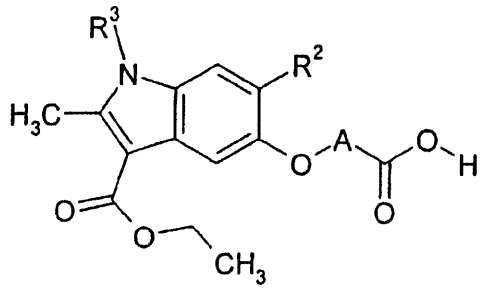


によって表すことができる）の化合物が、ボランによって処理されてＲ^{2}－ボラン［式中、Ｒ^{2}は、式（１）の化合物に対して定義した通りである］が得られるような反応を行わせ、
次いで、Ｒ^{2}－ボランを、パラジウム触媒の存在下、塩基性媒体中、非プロトン性の極性溶媒中で式（３）の化合物とカップリングさせて式（１$_{R}$）：
【化５】



(1$_{R}$)

［式中、Ａ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}およびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物を取得し、
次いで、式（１$_{R}$）の化合物を式（１$_{OH}$）：
【化６】



(1$_{OH}$)

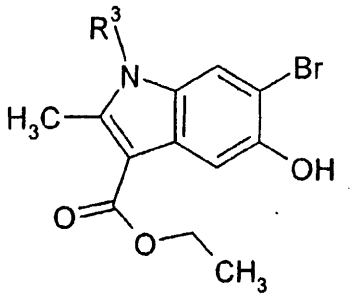
の対応する酸に転換し、
これは、Ｒ^{1}がヒドロキシル基を表す式（１）の化合物の特殊な場合であり、

この酸は、任意選択で、エステル化されるか、または対応するアミドに転換されて、R^1がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する方法。

【請求項１０】

請求項１から８までの一項に記載の化合物を調製するための方法であって、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから出発し、そのヒドロキシル官能基を保護し、次いで、請求項９において定義した化合物（４）の生成に対して示したのと同様に臭化物R^3－Ｂｒの作用下、窒素原子を任意選択で置換し、次いで、式（５）：

【化７】



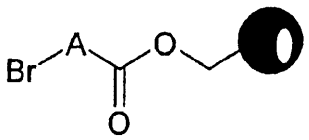
(5)

［式中、R^3は、請求項１で定義した通りである］

の化合物が得られるようにアルコールの存在下、塩基性媒体中でヒドロキシル官能基を脱保護し、

式（５）の化合物に対して、式（１）の化合物までの合成が樹脂上で行う合成の技法の手段により継続され、式（６）：

【化８】



(6)

［式中、Ａは、請求項１で定義した通りであり、

【化９】

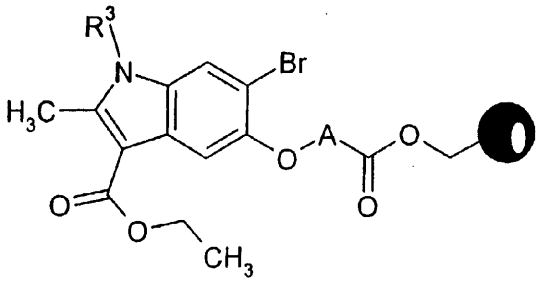


は、樹脂支持体を表す］

に対応し、

これをヨウ化カリウムの存在下、塩基性媒体および非プロトンの極性溶媒中で化合物（５）と接触させた場合、式（７）：

【化１０】



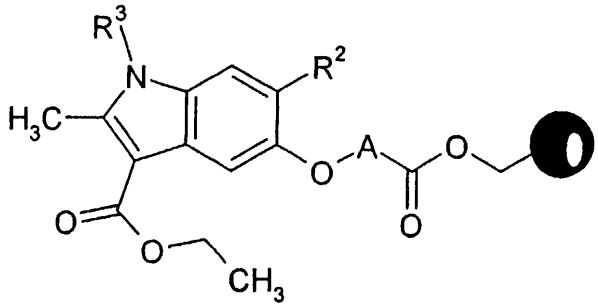
(7)

［式中、Ａ、R^3および

【化１１】



は上記で定義した通りである］
の化合物が取得され、
その臭素原子を、式（1_R）の化合物の生成に対して請求項９において記載したのと同じ操作条件下で置換基R^2と置換し、式（８）：
【化１２】

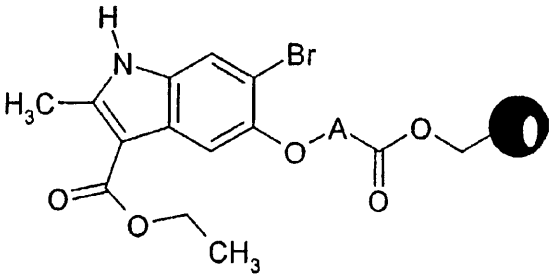


(8)

［式中、Ａ、R^2、R^3および
【化１３】



は上記で定義した通りである］
の化合物が得られ、
次いで、これを、樹脂支持体から分離して請求項９において記載した式（1_{OH}）の化合物を取得し、次いで、これを、必要に応じてエステル化、または対応するアミドに転換してＲ[1]がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する方法。
【請求項１１】
請求項１から８までの一項に記載の化合物を調製するための方法であって、請求項１０に記載のグラフト化樹脂（６）への結合を６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル上に直接行って式（９）：
【化１４】



(9)

［式中、Ａおよび
【化１５】



は請求項１０で定義した通りである］
の臭素誘導体を得ることができ、請求項１０において定義した式（５）および（８）の化合物を調製するためのそれぞれの技法に従って、式（９）の誘導体中の窒素原子は、任意選択で基R^3により置換し、臭素原子は基R^2と置換することができる（任意の順序において）方法。

【請求項１２】
請求項１から８までのいずれか一項に記載の少なくとも１種の式（１）の化合物の医薬として有効な量を含む、または請求項９から１１のいずれか一項に記載の方法を経由して得られる、１つまたは複数の医薬として許容される媒体と組み合わせた医薬組成物。
【請求項１３】
異脂肪血症、粥状動脈硬化および糖尿病を予防または治療する薬物を調製するための、請求項１から８までのいずれか一項に記載の、または請求項９および１１のいずれかに記載の方法を経由して得られる式（１）の化合物の使用。