

【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20年9月18日(2008.9.18)

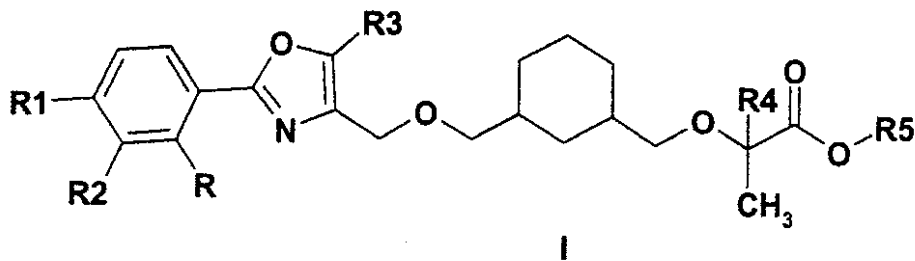
【公表番号】特表2008-509894(P2008-509894A)  
 【公表日】平成20年4月3日(2008.4.3)  
 【年通号数】公開・登録公報2008-013  
 【出願番号】特願2007-525218(P2007-525218)  
 【国際特許分類】

C 0 7 D 263/32 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 263/32	C S P
A 6 1 K 31/421	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	1 0 1

【手続補正書】  
 【提出日】平成20年7月30日(2008.7.30)  
 【手続補正1】  
 【補正対象書類名】特許請求の範囲  
 【補正対象項目名】全文  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【特許請求の範囲】  
 【請求項1】  
 式 I :  
 【化1】



[ここで、  
 R は、H、CF<sub>3</sub>であり；  
 R<sub>1</sub> は、H、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、フェニル、フェノキシであり；  
 R<sub>2</sub> は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CF<sub>3</sub>であり；又は  
 R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、フェニル環と一緒にあって、縮合したナフチルであり；  
 R<sub>3</sub> は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルであり；  
 R<sub>4</sub> は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、ベンジルであり；

R 5 は、H、(C 1 - C 6) - アルキルである ]  
の化合物、並びに生理学的に許容されるその塩、溶媒和物及び生理学的機能性誘導体。

【請求項 2】

R は、H であり；

R 1 は、H、メチル、ブチル、フェニル、フェノキシ又は  $CF_3$  であり；

R 2 は、H、メチル、メトキシ又は  $CF_3$  であり；

R 1 及び R 2 は、フェニル環と一緒にあって、縮合したナフチルであり；

R 3 は、エチル又はプロピルであり；

R 4 は、メチルであり；そして、

R 5 は、H である；

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の 1 つ又はそれ以上の式 I の化合物を含む医薬。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の 1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び代謝障害又はそれに伴う障害に対し有利な効果を有する 1 つ又はそれ以上の有効成分を含む医薬。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の 1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬を含む医薬。

【請求項 6】

請求項 1 または 2 に記載の 1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の脂質調節剤を含む医薬。

【請求項 7】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害の治療又は予防用医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 8】

インスリン抵抗性が関与する障害の治療又は予防用医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 9】

糖尿病及びそれに関連する続発症の治療又は予防用医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 10】

異常脂質血症及びそれらの続発症の治療又は予防用医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 11】

代謝症候群に関連する状態の治療又は予防用医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 12】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害の治療又は予防用医薬の製造のための、少なくとも更に 1 つの有効成分と組み合わせた、請求項 1 または 2 に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

インスリン抵抗性が関与する障害の治療又は予防用医薬の製造のための、少なくとも更に 1 つの有効成分と組み合わせた、請求項 1 または 2 に記載の化合物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

化合物 A - 1 (N.W.Boaz, Tetraheron: Asymmetry, (1999) 10, 813-816 に記載の通り

に製造された)をアルコールA-2に(例えば、THF中での、クロロギ酸エチル、トリエチルアミン及びナトリウムボロヒドリド、又はTHF中のクロロギ酸イソブチル及びN-メチルモルホリン及びナトリウムボロヒドリドにより)還元し、引き続いて、第一級ヒドロキシル基を保護基PG(例えば、PG=THPでは;ジクロロメタン中のジヒドロピラン及びトルエンスルホン酸一水和物と室温で攪拌することにより)で保護し、化合物A-3を得る。A-3をエーテル性溶媒中リチウムアルミニウムヒドリドで還元し、化合物A-4を得る。化合物A-4の第一級ヒドロキシル基を、PGと直交する保護基PG'で保護し(例えば、PG=TBDPSClでは;TBDPSCl及びイミダゾールと一緒にDMF中、室温で攪拌し)、化合物A-5を得る。化合物A-5の一方の保護基を脱離させ(例えば、DG=THPでは;メタノール又はイソプロパノール中、トルエンスルホン酸一水和物又はピリジニウム・p-トルエンスルホナートと一緒に室温で攪拌し)、化合物A-6を得る。化合物A-6を化合物C(ここで、化合物Cは、2-ハロ酢酸(ハロゲンハ、臭素又は塩素であって良い)とR6-OHとのエステルであって、R6は上記の意味を有する)と反応させ、化合物A-7を得る。エーテル性溶媒中、化合物A-7を、エーテル性溶媒中、リチウムアミド塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウム-2,2,5,5-テトラメチルピロリジド)及び一般式R4Xのアルキルハライド(ここで、R4は上記の意味を有する)と低温で反応させる。この様にして得られた化合物を、次いでエーテル性溶媒中リチウムアミド塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウム-2,2,5,5-テトラメチルピロリジド)及び一般式R5Xのアルキルハライド(ここで、R5は上記の意味を有する)と低温で反応させ、化合物A-8を得る。保護基PG'をA-8から脱離させ(PG=TBDPSClの場合、THF中でのテトラブチルアンモニウムフルオリドにより)、一般式A-9の化合物を得る。化合物A-9は、エーテル性溶媒中で塩基(例えば、水素化ナトリウム又はカリウムtert-ブトキシド)及び化合物D(ここで、R1、R2及びR3は上記の意味を有する)と反応させ、化合物A-10を得る。化合物A-10は、R6が第一級又は第二級アルキル基の場合、メタノール中塩基により、又はR6が第三級アルキル基の場合、不活性溶媒中の無水の酸(例えば、ジオキササン中の塩化水素又はジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸)により、酸A-11に加水分解される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

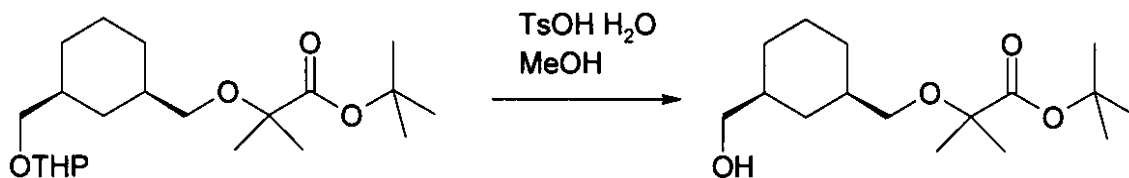
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

2-( (1R, 3S) - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキシルメトキシ) - 2 - メチルプロピオン酸tert-ブチル

【化28】



2-メチル-2-[(1R, 3S)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)シクロヘキシルメトキシ]プロピオン酸tert-ブチル(31.4g)をイソプロパノール(115ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.61g)を加えた後、室温で78時間の間攪拌した。引き続いて、NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液を、pH試験紙で反応液が中性になるまで加えた。大部分の溶媒を留去した。水性の残留物を水及びMTBEに取り込んだ。水相を分離し、MTBEで3回抽出した。集めた有機相を水、NaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲル(ヘプタン/

酢酸エチル = 10 / 1) 上でのクロマトグラフィーで精製し、2 - ((1R, 3S) - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキシルメトキシ) - 2 - メチルプロピオン酸 tert - ブチル (14.9 g) を黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO) :  $\delta$  = 4.32 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H) ; 3.67 - 3.74 (m, 2H) ; 3.05 - 3.12 (m, 2H) ; 1.76 - 1.83 (m, 1H) ; 1.66 - 1.75 (m, 2H) ; 1.15 - 1.50 (m, 4H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.27 (s, 6H) ; 0.71 - 0.88 (m, 2H) ; 0.48 - 0.57 (m, 1H)。