

(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2010-77141

(P2010-77141A)

(43) 公開日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 55/02 (2006.01)	C 0 7 C 55/02 C S P	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/20	4 H 0 0 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 19 頁) 最終頁に続く		

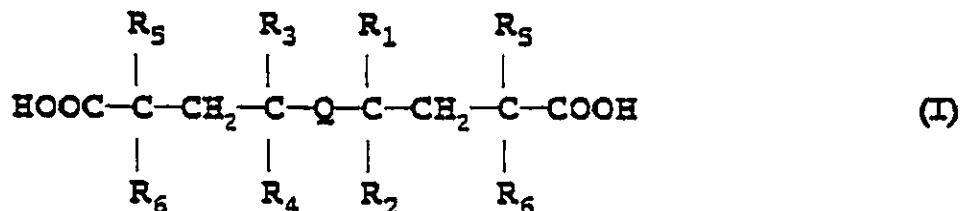
(21) 出願番号	特願2009-260665 (P2009-260665)	(71) 出願人	305002567
(22) 出願日	平成21年11月16日 (2009. 11. 16)		シンドロウメクス・リミテッド
(62) 分割の表示	特願平10-530697の分割		イスラエル国エルサレム 9 1 3 9 0, ジ
原出願日	平成9年12月25日 (1997. 12. 25)		ヴァット・ラム, エドモンド・ジェイ・サ
(31) 優先権主張番号	119971		フラ・キャンパス, ハイ・テク・パーク,
(32) 優先日	平成9年1月7日 (1997. 1. 7)		ビー・オー・ボックス 3 9 1 3 5
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)	(74) 代理人	100089705
			弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人	100076691
			弁理士 増井 忠武
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カルボン酸及びその誘導体及びそれらを含む薬剤組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 エネルギー代謝に悪影響を及ぼさずに、高脂血症、肥満、及び耐糖能障害性／非インスリン依存性の真性糖尿病の治療をするための新しい種類の化合物、及び上記記載の化合物を含む、肥満、高脂血症、成人期発病糖尿病の治療用薬剤組成物の提供。

【解決手段】 式 I のジアルカン酸化合物であり、



(R1-R4はそれぞれは独立にH、ヒドロカルビルラジカルであり；R5及びR6はそれぞれ独立にH、ヒドロキシル、低級アルキル、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ、若しくはCF₃であり；Qは直鎖(CH₂)_nからなるジラジカルであり、nは2～14の整数であり、上記鎖は場合により不活性置換基により置換されていてもよい)で表される化合物、並びにそれらの薬理学的に許容可能な塩、エステル、アミド及び無水物。

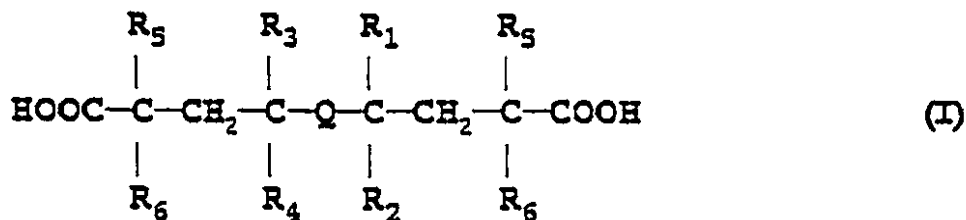
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

(式 (I) において

R₁ - R₄のそれぞれは独立に水素原子あるいはヒドロカルビルラジカルであり；R₅及びR₆はそれぞれ独立に水素原子、ヒドロキシル、低級アルキル、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ、若しくはトリフルオロメチルであり；Qは直鎖 (CH₂)_nからなるジラジカルであり、nは2ないし14の整数であり、上記鎖は場合により不活性置換基により置換されていてもよい) で表される化合物、並びにそれらの薬理的に許容可能な塩、エステル、アミド及び無水物；但し、R₁ - R₄及びR₅ - R₆の全てが水素原子を表す化合物、R₅およびR₆がCH₃を表し、R₁ - R₄がHを表し、そしてQが2ないし6または10炭素原子の直鎖を表す化合物、およびR₁ - R₄がCH₃を表し、R₅およびR₆がHを表し、そしてQが2ないし3炭素原子の直鎖を表す化合物、およびR₅およびR₆がクロロまたはブロモを表し、R₁ - R₄がHを表し、そしてQが2ないし12炭素原子の直鎖を表す化合物、は除外される。

【発明の詳細な説明】

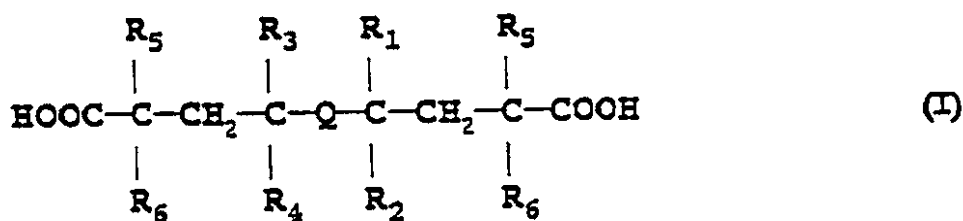
【技術分野】

【0001】

新しい種類の化合物が、エネルギー代謝に悪影響を及ぼさずに、高脂血症、肥満及び耐糖能障害性／非インスリン依存性の真性糖尿病の治療に効果的であることがわかった。活性な化合物は一般式 (I) :

【0002】

【化 1】



40

【0003】

で表され、R₁ - R₄はそれぞれ独立に水素原子または無置換若しくは置換ヒドロカルビル若しくはヘテロサイクリルラジカルを表しており；R₅及びR₆は独立に水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ、若しくはトリフルオロメチルであり、

Qは2ないし14炭素原子の直鎖からなるジラジカルであり、その炭素原子の1つ若しくはそれ以上はヘテロ原子に置き換えられていてもよく、上記鎖は場合により不活性置換基により置換されていてもよく、且つ、鎖を形成する上記炭素原子若しくはヘテロ原子の一つ若しくはそれ以上は場合により環構造の一部を形成していてもよく、及び、カルボキ

50

シル基の一つ若しくは双方は *in vivo* で加水分解可能な生理学的に容認される置換基によって置換されていてよい。

【0004】

本発明はまた、肥満、高脂血症、及び成人期発症糖尿病の治療のための、式 (I) の上記化合物を含む薬剤組成物も提供する。

【背景技術】

【0005】

血中リポタンパク不全（コレステロール過剰血症－トリグリセリド過剰血症複合症）、低HDL－コレステロール）、肥満（特に上半身肥満）、非インスリン依存真性糖尿病（NIDDM）及び本態性高血圧を引き起こす耐糖能低下（IGT）は西洋化された社会で生活する人々を悩ませる共通の病気である。インスリン過剰血症によって引き起こされ、且つ、結びつけられているこれら4つの病気は、しばしば共存し、独立にも相乗的にもアテローム性動脈硬化性の血管の病気を促進し、冠状動脈性心疾患を引き起こす。この4つの病気を含む死の四重奏（症候群－X、代謝症候群）の発生率は、人々が年をとるほど増加し、70代までに流行性の病気のような比率に到達する。死の四重奏の個々のカテゴリーと戦うことは、症候群を全体的に治療するアプローチを提供するのと同様に、豊かな西洋化社会における医学の最も重要なチャレンジの一つであると考えられる。

【0006】

多くの複合型コレステロール過剰血症／トリグリセリド過剰血症の人々が、食事療法への低－若しくは非－反応者であり、従って血中脂質減少性薬剤による長期治療の候補者になる。LDLレセプターを向上調整(upregulate)するように設計されたHMG－CoAレダクターゼ阻害剤と胆汁酸金属イオン封鎖剤は、単一型コレステロール過剰血症には非常に効果的である。しかし、両方とも、血漿トリグリセリドを減少するには効果がなく、血漿HDLを増加するにはほとんど効果がないので、現在ではアテローム性動脈硬化性心臓血管の病気に対して独自に危険性のあることが明らかとなった、食後のカイロミクロン過剰相と同様に、複合型トリグリセリド過剰血症－コレステロール過剰血症（これは血中リポタンパク不全の患者の70%以上を含む）、若しくは、血漿HDLの減少している単一型トリグリセリド過剰血症に効果的な治療法を与えるには不足している。単一型トリグリセリド過剰血症は、しかし、ニコチン酸若しくはフィブレート系の薬剤で治療する事も可能である。しかし、ニコチン酸の効き目はとても低く、死亡率全体を低くするというフィブレート系薬剤の利点は、徹底的なWHOのクロフィブレートの研究により深刻に疑問視されている。さらに、血漿コレステロールを下げるのにフィブレート薬剤はほんのわずかしき効果がなく、ニコチン酸は効果がないので、複合型トリグリセリド過剰血症－コレステロール過剰血症の患者には、複合治療法（例えばHMG－CoAレダクターゼ阻害剤／ニコチン酸）というただ一つの選択肢しか残されていない。

【0007】

減量法は、本質的には、体重を減らすために食事や行動方法を助長することを基礎としている。しかし、長期間にわたる治療の際には特に、肥満した人々の多くが食事や行動基準に正確には従わなくなる。食事及び行動の改良によって始められた減量が5年間持続する可能性は10%以下である。この極端な失敗は主に代謝上のものである。なぜなら、食事療法の結果として体重が減少することは、常に基礎代謝速度と全エネルギー消費の減少と関係しているからであり、そのために食事療法は肥満患者を本当に行き詰まらせてしまうのである。エネルギー摂取の調節に基づいた抗肥満剤は現在視床下部満腹中枢を抑制するように設計された食欲抑制剤に基づいている。これらの剤は中長期では効果がないと報告されており、いくつかは原発性肺高血圧を引き起こすかもしれない。同様に、自由にカロリー消費にアクセスしながら、体のカロリー消費量全体を調節することに基づく抗肥満剤は現在のところない。末梢で作用する発熱性 β 3－アドレナリン性作用物質は褐色脂肪組織 β －アドレノレセプターを刺激する能力を基に選択され、実際にネズミで熱発生を引き起こす可能性がある。しかし、このような薬品の人間における効力は、カロリーに自由にアクセスできるとしてもまだ疑問が残っており、それらの広い組織特異性（例えば、骨

10

20

30

40

50

格、筋肉、心筋、大腸)が、非特異的—アドレナリン性—誘導効果に帰着することが期待されているかもしれない。

【0008】

現在入手可能な、I G T及び明らかなN I D D Mの治療のための薬理学的方法は30年以上も使われてる、2つの経口低血糖症薬剤タイプである。スルホニル尿素は末梢のインスリン耐性に対抗するために膵臓のインスリン分泌を増進し、ビグアナイドは末梢インスリン作用を改良すると報告されている。スルホニル尿素が人気があるのは、確かに、網膜、腎臓、神経、及びいくつかの他の組織における糖尿病性毛細血管の病気を促進する血液中のグルコースは、膵臓のインスリン分泌の増加という犠牲を払ってでも、あらゆる手を尽くして正常化すべきであると古くから信じられているからである。この治療法は、N I D D Mの発達の自然史若しくは肥満—誘発I G Tの経過を支配しているインスリン過剰症についても、持続的インスリン過剰症によって必然的に引き起こされる病気の続発についても認識されていなかったような時代に始まった。さらにスルホニル尿素は(インスリンと同様に)体重増加を促進する傾向があり、そのため、さらにインスリン耐性と、その代償として糖尿病—誘発性の太い血管の病気(アテローム性動脈硬化心臓血管病)を引き起こすインスリン過剰血症を促進する。ビグアナイドは膵臓のインスリン分泌を刺激せずにインスリン—介在型のグルコース代謝を促進することが報告されている。しかし、ビグアナイドを単独療法として使用することは、低い治療性/毒性指標や乳酸アシドーシスの誘発に照らして、極度の肥満に対して使用する場合を除いて一般的には奨励されていない。最近10年の間に、科学界は血中リポタンパク不全、肥満、N I D D M、高血圧、繊維素溶解の減少、及び他のいくつかの病状(例えば尿酸過剰血症)の間の病因論—病態生理学的な結びつきについて急速に認識を深めてきており、今では、問題の病状は「1つの症候群」のいろいろな側面にすぎないことが明らかとなった。アテローム性動脈硬化心臓血管病につながる、この症候群は西洋化された社会における死亡率と罹患率に対して主要な危険因子であることが今ではわかっている。症候群を薬理学的に治療することはその別個のカテゴリーのそれぞれを別々に扱うよりも、全体的にアプローチする方法を要求している。これらの原則に沿って設計された薬剤は、まだ手に入らない。

【0009】

炭素原子が1420の鎖長の α , ω ジアルカン酸で、 β , β' 炭素原子上が置換されているヒドロカルビルは、その塩及びエステル誘導体とともにBar—Tana U. S. Patent Nos. 4, 634, 795、4, 689, 344、及び4, 711, 896に血中脂質減少、体重減少、及び抗糖尿病誘発活性を持つとして開示されている。しかし、代謝症候群及びその関連病理の治療が長期にわたる投与を要求することが認識され、以前に開示された β , β' —置換 α , ω ジアルカン酸と比較して、より高い効力を持つ新しい化合物の精力的な探索が開始された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許第4, 634, 795号

【特許文献2】米国特許第4, 689, 344号

【特許文献2】米国特許第4, 711, 896号

【発明の概要】

【0011】

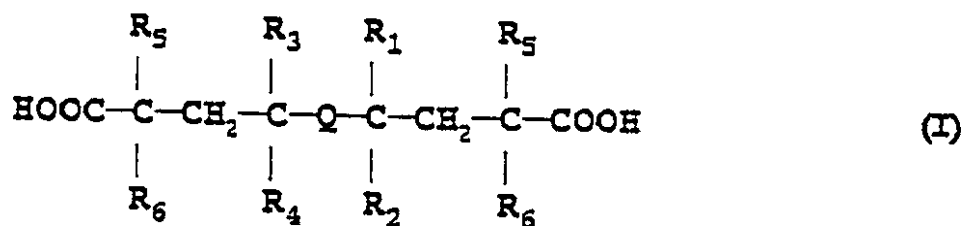
本発明によれば、新しい種類の化合物が血液脂肪の減少に驚くほど効果的なことが発見された。本発明のこの新しい化合物は、エネルギー代謝に悪影響を及ぼさずに、熱生成的に抗糖尿病性(N I D D M)の活性を持つことも発見された。さらに、これらの化合物のいくつかの効果は以前に報告されている β , β' —置換 α , ω —ジアルカン酸と比べてはるかに良い。

【0012】

本発明によって提供される新規化合物は一般式(I)：

【0013】

【化2】



【0014】

10

を持つ α 、 ω -ジアルカン酸及びそのカルボン酸の *in vivo* で加水分解可能な機能性誘導体であり、

R_1-R_4 はそれぞれ独立に水素原子または無置換若しくは置換ヒドロカルビルを表しており、

R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ、若しくはトリフルオロメチルを表しており、

Q は2ないし14炭素原子の直鎖からなるジラジカルであり、その炭素原子の1つ若しくはそれ以上はヘテロ原子により置換されていてもよく、上記鎖は場合により不活性置換基により置換されていてもよく、且つ、鎖を形成する上記炭素原子若しくはヘテロ原子の一つ若しくはそれ以上は場合により環構造の一部を形成していてもよい。

20

【0015】

本発明の範囲は、上記式 (I) の化合物の α 及び/若しくは ω カルボキシル基の誘導体であって、*in vivo* で加水分解されて式 (I) の遊離の二酸をもたらしすることができるものも含まれる。そのような適切な誘導体の中で言及されるべきは、まず第一に薬理的に許容される無機若しくは有機カチオンとの塩、特にアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び置換アンモニウム塩；エステル類、特に低級アルキルエステル；アミド、モノー及びジ置換アミド；及び例えば、低級アルカン酸との無水物；及び、カルボン酸の一方若しくは双方が式 (I) の分子の遊離の水酸置換基（若しくは複数の水酸置換基）と閉環する事により形成されるラクトン、である。

【0016】

30

R_1-R_4 の定義における“ヒドロカルビル”という語は、例えば、場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルアルキル及びその種のものを含む。

【0017】

本発明の化合物の好ましいグループは、上記式 (I) において R_1-R_4 がそれぞれ低級アルキルであり及び Q が2ないし14炭素原子のポリメチレン直鎖であり；及びその *in vivo* で加水分解可能な官能基の誘導体である。

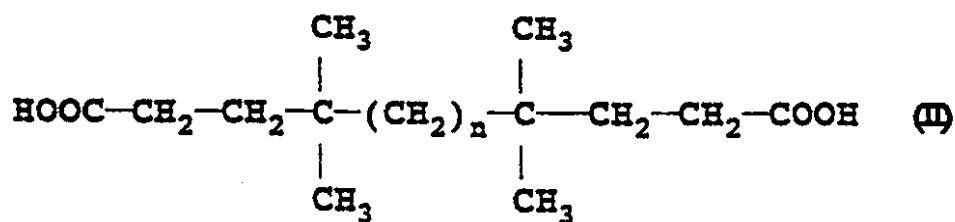
【0018】

本発明の特に好ましい化合物は一般式 (II)：

【0019】

40

【化3】



【0020】

の化合物およびその *in vivo* で加水分解可能な官能基の誘導体であり、 n は6ない

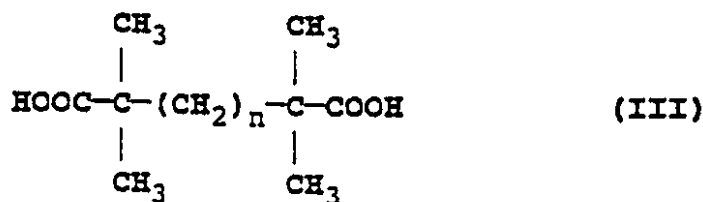
50

し 1 2 の整数であり；

もしくは一般式 (I I I) ；

【 0 0 2 1 】

【 化 4 】



10

【 0 0 2 2 】

の化合物で、ここで n は 1 0 - 1 6 の整数であり；及びその *i n v i v o* で加水分解可能な官能基の誘導体である。

本発明に一致する式 (I) の新規化合物は、それ自体は既存の方法により合成してもよく、そのうちのいくつかは実施例としてここに示されている。

【 0 0 2 3 】

別の側面として、本発明は肥満、高脂血症、糖尿病、もしくは代謝症候群の治療用薬剤組成物を提供し、活性成分としての上記式 (I) の新規化合物を、薬剤担体若しくは希釈剤とともに含む。薬剤組成物は第一には経口投与を目的とするが、非経口若しくは局所的投与も又可能である。これらの薬剤組成物は好ましくは投薬量単位の形態であり、例えば、錠剤、カプセル、トローチ剤、丸薬、粉末及び水溶性および非水溶性の溶液若しくはけんだく液のような形態が可能である。本発明の薬剤組成物は好ましくは、また、通常の薬剤の固体若しくは液体の担体若しくは希釈剤、例えばゼラチン、糖、澱粉、セルロース誘導体、脂肪酸及びその塩、植物油、グリセリン、グリコール、水、塩水若しくはリン酸緩衝溶液及びその類似体を含む。組成物はまた、薬剤処方で通常使用される他の共存可能な物質、及び他の添加物、例えば着色剤、香料及び保存料、も含んでも良い。

20

【 0 0 2 4 】

本発明に一致する薬剤組成物は好ましくは投薬量単位の形態をとっており、それぞれの単位は上記式 (I) の活性成分を 5 0 ないし 5 0 0 m g 含む。本発明の上記式 (I) の化合物の日常の投薬量は個々の患者の年齢、必要性、及び耐性によるが、通常 1 日あたり 5 0 m g ないし 5 0 0 0 m g の範囲であろう。

30

【 0 0 2 5 】

本発明による式 (I) の化合物の薬理学的活性は定法に従ってラットにおける *i n v i v o* 実験及び肝細胞における *i n v i t r o* 実験の方法で示すことが可能である。これらの実験のいくつかは以下に詳細に記載されている。

【 0 0 2 6 】

i n v i v o のラット及び肝細胞における実験

実験 I

ラット (それぞれの治療グループにつき $n = 5$) は 6 日間プリナ (P u r i n a) 食を随意に与えられ、その食餌は食餌中に式 (I I) の γ , γ' -メチル置換 α , ω ジオイックアシドを 0. 1 % (w/w) を添加している (実施例 1, 3, 4)。 *i n v i v o* の生物学的効果は以下の食物摂取量、血漿トリグリセリド、血漿コレステロール及び血漿グルコースにより評価された。結果は以下の表 I に示されている。

40

【 0 0 2 7 】

【表 1】

表 I

	未処理	実施例 1	実施例 3	実施例 4
血漿トリグリセリド (mg %)	63.9+/-24.1	24.8+/-3.9	28.8+/-7.4	29.3+/-10.4
血漿コレステロール (mg %)	66.3+/-5.6	64.1+/-12.0	62.4+/-13.3	56.8+/-10.8
血漿グルコース (mg %)	141.2+/-10.7	127.8+/-6.6	138.8+/-2.7	139.0+/-9.0
食物摂取量 (g / d)	19.1+/-1.7	18.6+/-2.1	19.3+/-1.1	19.1+/-1.2

10

20

【0028】

実験 I I

ラット（それぞれの治療グループにつき $n = 5$ ）は 5 日間プリナ食を随意に与えられ、その食餌は食餌中にの γ , γ' -メチル置換ヘキサデカンジオイックアシド（式（I I）、実施例 3）若しくは β , β' -メチル置換ヘキサデカンジオイックアシド（US Patent No. 4, 634, 795）のどちらかを投薬量 0.09% (w/w) 含む。i n v i v o の生物学的効果は以下の血漿トリグリセリド、血漿アポリポタンパク（a p o）C - I I I、血漿インスリン及びそれぞれの薬剤の血漿中の定常状態濃度（C s s）で評価された。 γ , γ' -置換化合物（実施例 3）の β , β' -置換化合物に対する効果倍率は、観測された効果をそれぞれの得られた C s s によって規格化することにより計算された。結果は以下の表 I I に示されている。

30

【0029】

【表 2】

表 I I

未処理	β 、 β' -メ チルヘキサデ カン α 、 ω -ジオイック アシド	γ 、 γ' -メ チルヘキサデ カン α 、 ω -ジオイック アシド (実施 例 3)	効果倍率 (γ 、 γ' / β 、 β')	
血漿トリグ リセリド (mg %)	61.0+/-13.5	19.7+/-4.0	19.9+/-7.4	8.2
血漿アポ C - I I I (mg %)	33.0+/-10.0	11.0+/-3.7	12.0+/-4.6	7.7
血漿インシ ュリン (U /ml)	31.0+/-6.5	23.0+/-3.4	16.0+/-6.1	15.2
C s s (g / ml)		97.4+/-12.6	12.0+/-1.2	

10

20

30

【0030】

実験 I I I

条件は α 、 α' -メチル - 置換 α 、 ω テトラデカンジオイックアシドを用いて実験 I I と同様である。結果は以下の表 I I I に示されている。

【0031】

効果倍率は α 、 α' - 置換化合物 (実施例 6) によって引き起こされるそれぞれの効果の β 、 β' - 置換化合物の効果に対するものである。

【0032】

【表 3】

表 I I I

未処理	β 、 β' - メ チルヘキサデ カン α 、 ω ージオイック アシド	α 、 α' - メ チルヘキサデ カン α 、 ω ージオイック アシド (実施 例 6)	効果倍率 (α 、 α' / β 、 β')	
血漿トリグ リセリド (mg %)	211.2+/-81.5	79.5+/-9.2	44.5+/-14.0	1.78
血漿コレス テロール (mg %)	101.5+/-15	84.0+/-9.3	69.5+/-9.7	1.2
血漿アポ C - I I I (mg %)	276+/-31	63+/-10	17+/-14	3.7
血漿グルコ ース (mg %)	112+/-5	114+/-6	104+/-4	1.1
血漿インシ ュリン (U /ml)	28.9+/-13.1	25.4+/-5.5	24.2+/-7.3	1.0

【0033】

実験 I V

式 (I) の化合物による酸化リン酸化の脱共役は、JC-1 染料を加え (M. Rees et al, Meth. Enzymol. 260, 406 (1995) に記載の通り)、明記されているとおりに添加された式 I の化合物の存在下で培養された、単離された肝細胞において評価された。JC-1 蛍光は FACS CAN フローサイトメトリーで決定された。細胞質ゾルのモノマー色素は (488 nm で励起されるとき) 530 nm で発光するが、ミトコンドリア内で集合化した色素の蛍光は 590 nm にシフトする。530 / 590 蛍光比はこのように、作用された細胞の優勢なミトコンドリア内膜の潜在能力の結果として、細胞質ゾル / ミトコンドリアの色素分布を反映している。530 / 590 比が高いほど、添加されたエフェクターによって引き起こされた脱共役と熱生成の程度が高い。結果は以下の図 1 に示されている。

【0034】

要約

式 (I) の化合物の生物学的効果に関して以下の結論が得られた：

(a) 活性化合物は強力に血中脂質を減少させるものである。全血中脂質減少効果は、血漿アポ C-I I I の減少の結果としておこる、血漿リポタンパクのクリアランス（排泄）の活性化を基にしている。

【0035】

(b) 活性化合物は、正常血糖 (euglycemia) を維持するために必要な、血漿インスリン濃度によって反映されるように、潜在的インスリン増感剤である。インスリン増感はこれらの化合物を I G T / N I D D M の治療に使用するための基礎を形成する。

【0036】

(c) 活性化合物はミトコンドリア膜潜在能力を低下させる結果、熱生成の増加を促す。これらの化合物によって引き起こされる脱共役はこれらの化合物を肥満の治療に用いるための基礎を形成する。

【0037】

(d) これらの化合物は代謝症候群の全体的な治療方法を提供する可能性がある。それらの効果は同族の β , β' -置換化合物に比べてはるかに高い。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1は、実験 I V の実験結果を示す。

【実施例】

【0039】

実施例 1：4, 4, 11, 11-テトラメチルテトラデカンジオイックアシド

プロモ酢酸エチル (14.4 g、0.094 mol) を、攪拌しているトリフェニルホスフィン (26.2 g、0.1 mol) のベンゼン溶液 (120 ml) に 35-38℃で、30分にわたり滴下した。更に室温で12時間攪拌した後、沈殿を濾取し、ヘキサンで2度洗い、34.7 g (86%) の (カルボエトキシメチル) トリフェニルホスホニウムブロマイドを得た (m. p. 159-160℃)。115 ml の 10% 水酸化ナトリウム水溶液を、5℃に冷やしながら、少量のフェノールフタレインを含む水 500 ml とクロロホルム 200 ml のブロマイド (118.4 g、0.276 mol) 懸濁液に滴下した。更に冷やすことなく30分攪拌を続けた後、クロロホルム 500 ml を加えてきれいな2層を得た。水層はクロロホルム 100 ml で3回抽出し、合わせたクロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残査を 1:1 ベンゼン及びヘキサン混合溶媒 180 ml から結晶化し 86.2 g (90%) の純粋な (カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホランを得た (m. p. 119-120℃)。

【0040】

炭酸カリウム (56 g) を、新たに蒸留したイソブチルアルデヒド (68 g、0.94 mol) と 40% フォルマリン (70 ml) の混合液に、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で、1時間の間に何回かに分けて加えた。添加している間、温度は 10-15℃に保った。アルゴン雰囲気下で更に12時間攪拌している間に温度は 25℃まで上昇し、その後白い懸濁液に水 100 ml を加えた。混合物をクロロホルム 40 ml で4回抽出し、合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮した。残った液体（冷却すると固体になる）を 20-cm のビグレー (V i g r e u x) カラムで蒸留すると 93.0 g (97%) の 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパノールが得られた (b. p. 83-86℃/15 Torr, m. p. 90-93℃)。

【0041】

2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパノール (22 g、0.22 mol) と (カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (75 g、0.22 mol) の乾燥ジクロロメタン溶液 (150 ml) を 46 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を非常に短いカラムを通して 15 Torr で蒸留した。蒸留物を 40-cm のウィドマー (W i d m e r) カラムを通して再蒸留し2つの留分に分けた。第一留分は 22.3 g (60

10

20

30

40

50

%) のトランス-4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-2-ペンテン酸エチルエステルを与えた (b. p. 133-136°C/15 Torr, n_D23 1.4641)。

【0042】

【数1】

¹H NMR

(CDCl₃): (=1.10 [s, 6H, C(CH₃)₂, 1.25 (t, 3H, CH₃CH₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.80 (br, s, 1H, OH), 4.15 (q, 2H, CH₂CH₃), 5.80 (d, 1H, J = 16 Hz, 3-H), 6.94 (d, 1H, J = 16Hz, 2-H). C₉H₁₆O₃ に対する元素分析計算値: C、62.76; H、9.36。実測値: C、62.92; H、9.50。

10

【0043】

トランス-4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-2-ペンテン酸エチルエステル (8.6 g、0.05 mol) のジクロロメタン 100 ml 溶液を、三酸化クロム-ピリジン錯体 (70 g、0.27 mol) の無水ジクロロメタン懸濁液 (900 ml) に攪拌しながら加えた。不溶の黒いガム状残渣を 100 ml のエーテルで 3 回丁寧に洗った。合わせた有機層をシリカゲルカラム (3.5-cm、25-cm) に通し溶媒を蒸留で除いた。残ったオイルを 20-cm ウィドマーカラムを通して蒸留し、8.0 g (94%) の 4-メチル-4-ホルミル-2-ペンテン酸エチルエステルを得た (b. p. 110-111°C/15 Torr, n_D18 1.4605)。

20

【0044】

【数2】

¹H NMR (CDCl₃): (=1.30 [s, 6H,

C(CH₃)₂, 1.45 (t, 3H, CH₃CH₂), 4.15 (q, 2H, CH₂CH₃), 5.85 (d, 1H, J = 16 Hz, 3-H), 6.90 (d, 1H, J = 16Hz, 2-H), 9.45 (s, 1H, CHO). C₉H₁₄O₃ に対する元素分析計算値: C、63.51; H、8.29。実測値: C、63.53; H、8.38。

30

【0045】

8.64 g (0.04 mol) のジプロモブタンと 5 滴のギ酸を、トリフェニリホスフィン (26.2 g、0.1 mol) のジメチルホルムアミド 125 ml 溶液に加え、混合物を 3 時間加熱還流し、その後冷却し、エーテル 150 ml で希釈した。生成した沈殿を濾取し、エーテルで洗い、乾燥した。粗生成物をメタノール 35 ml に溶解し、エーテル 80 ml で沈殿を生じさせ 25.2 g (収率 85.2%) でブタン-1, 4-ビス (トリフェニルホスホニウム) ジプロマイドを得た (m. p. 302-303°C)。

【0046】

ブタン-1, 4-ビス (トリフェニルホスホニウム) ジプロマイド (13.4 g、0.018 mol) (少なくとも 3 日間五酸化リンで乾燥) と乾燥テトラヒドロフラン (水素化リチウムアルミニウム存在下で加熱還流し、常圧蒸留した) 600 ml をアルゴン気流下の乾燥した 1-L 3 口フラスコに入れ、アルゴン下で激しく攪拌し微細な懸濁液を得た。それから、1.80 M のフェニルリチウムのエーテル溶液 (20 ml) を 1 時間かけて滴下した。その赤い溶液を室温で 4 時間攪拌し、4-メチル-4-ホルミル-2-ペンテン酸エチルエステル (6.12 g、0.036 mol) を一気に加えた。得られた白い懸濁液を室温で 10 時間攪拌し、2 時間加熱還流した。反応混合液を濾過し、濃縮して黄色い粘性の高いオイルを得た。そのオイルに 150 ml のエーテルを加え、溶液をもう一度濾過した。濾液を濃縮して 5.82 g のオイルを得、トルエン 30 ml で希釈し、トルエンを溶出液に用いて Al₂O₃ とシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し 3.82 g の

40

50

4, 4, 11, 11-テトラメチルテトラデカ-2, 5, 9, 12-テトラエンジオイックアシドジエチルエステルを得た。

【0047】

4, 4, 11, 11-テトラメチルテトラデカ-2, 5, 9, 12-テトラエンジオイックアシドジエチルエステル (2.98 g, 8.1 mmol) のメタノール溶液 (50 ml) を 0.2 g の Pt (R. Adams, V. Voorhees 及び R. L. Shriner. Org. Synth. 8, 92 (1928)) に従って作成した) で理論値の水素が吸収されるまで水素化した。濾液を濃縮してオイルを得、トルエン 30 ml で希釈し、トルエンを溶出液に用いて Al_2O_3 とシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去してオイルを得た。得られたオイルに 25% NaOH 溶液 25 ml と数滴のエタノールを加え、得られた混合液を 2 時間 50-60 °C に加熱し、濃塩酸で酸性にし、クロロホルムで抽出した。あわせたクロロホルム抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸留で除いた後、残査をヘキサンから再結晶すると 2.06 g (81%) の 4, 4, 11, 11-テトラメチル-テトラデカンジオイックアシドが得られた (m. p. 88-89 °C)。

【0048】

【数 3】

1H NMR ($CDCl_3$): (δ 0.86 [s, 12H, $-C(CH_3)_2$], 1.05,

1.38 (m, 16H, CH_2), 1.52 (m, 4H, 3, 12- CH_2), 2.30 (t, 4H, 2, 13 CH_2), 9.50 (br,

s, 2H, COOH). $C_{18}H_{34}O_4$ に対する元素分析計算値: C、68.75; H

、10.90。実測値: C、68.95; H、10.96。

【0049】

実施例 2; 4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカ-2, 5, 11, 14-テトラエンジオイックアシドジエチルエステル

1, 6-ジブプロモヘキサン (4.88 g, 0.02 mol) 及び 1 滴のギ酸をトリフェニルホスフィン (13.1 g, 0.05 mol) のジメチルホルムアミド溶液 60 ml に加え、混合液を 3 時間加熱還流し、その後冷却し、エーテル 20 ml を加えた。得られた沈殿を濾取し、エーテル 30 ml で洗い乾燥した。粗生成物をメタノール 25 ml に加熱しながら溶かし、エーテル 40 ml で沈殿を生じさせ、12.6 g (82.0%) のヘキサン-1, 6-ビス (トリフェニルホスホニウム) ジブプロマイドを得た (m. p. 312-313 °C)。

【0050】

ヘキサン-1, 6-ビス (トリフェニル-ホスホニウム) ジブプロマイド (8.28 g, 0.011 mol) (少なくとも 36 時間五酸化リンで乾燥) と乾燥テトラヒドロフラン (水素化リチウムアルミニウム存在下で加熱還流し、常圧蒸留した) 550 ml をアルゴン気流下の乾燥した 1-L 3 口フラスコに入れ、アルゴン下で激しく攪拌し微細な懸濁液を得た。それから、1.375 M のフェニルリチウムのエーテル溶液 (17 ml) を 30 分かけて滴下した。その赤い溶液を室温で 4 時間攪拌し、乾燥テトラヒドロフラン 50 ml に溶かした 4-メチル-4-ホルミル-2-ペンテン酸エチルエステル (3.6 g, 0.021 mol) (実施例 1 と同様に作成) を一気に加えた。得られた白い懸濁液を室温で 10 時間攪拌し、2 時間加熱還流した。反応混合液を濾過し、濃縮して黄色い粘性の高いオイルを得た。そのオイルに 100 ml のエーテルを加え、溶液をもう一度濾過した。濾液を濃縮して 3.7 g のオイルを得、トルエン 20 ml で希釈し、 Al_2O_3 で濾過し、それからシリカゲルカラム (100 g; トルエンで溶出) で分離精製し、25 g (収率 59%) の 4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカ-2, 5, 11, 14-テトラエンジオイックアシドジエチルエステルを得た。エステルは TLC でワンスポットであった (Silufol UV 254, $CHCl_3$, Rf 0.75)。

【0051】

10

20

30

40

50

【数 4】

1H NMR

(CDCl₃): (=1.18 [s, -12H, C(CH₃)₂], 1.25 (t, J = 6 Hz, 6H, CH₃CH₂), 1.05 1.38

【0052】

【数 5】

(m, 4H, 8,9-CH₂), 1.85 2.05 (m, 4H, 7,10-CH₂), 4.15 (q, 2H, J = 6 Hz, CH₂CH₃), 5.22 5.30 (m, 4H, 5,6,11,12-CH₂), 5.75 (d, 2H, J = 14Hz, 3,14-CH), 7.05 (d, 2H, 2,15-CH).

10

【0053】

実施例 3 : 4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシド

実施例 2 の化合物 (5.43 g、0.014 mol) の、Pt 0.3 g を含むメタノール溶液 50 ml を水素化し、実施例 1 に記載された方法で加水分解し、3.52 g (74%) で 4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシドを得た (m. p. 85-86 °C)。

【0054】

20

【数 6】

1H NMR (CDCl₃): (=0.86

[s, 12H, C(CH₃)₂], 1.05 1.38 (m, 20H, CH₂) 1.52 (m, 4H, 3,14-CH₂), 2.30 (t, 4H, 2,15-CH₂), 9.50 (br, s, 2H, COOH). C₂₀H₃₈O₄ に対する元素分析計算値 : C、70.13 ; H、11.18。実測値 : C、70.07 ; H、11.02

。

【0055】

30

実施例 4 : 4, 4, 15, 15-テトラメチルオクタデカンジオイックアシド

10.88 g (0.04 mol) の 1, 8-ジブromoオクタンと 5 滴のギ酸を、トリフェニルホスフィン (26.2 g、0.1 mol) のジメチルホルムアミド 125 ml 溶液に加え、混合物を 3 時間加熱還流し、その後冷却し、エーテル 150 ml で希釈した。生成した沈殿を濾取し、エーテルで洗い、乾燥した。粗生成物をメタノール 35 ml に溶解し、エーテル 80 ml で沈殿を生じさせ 27.1 g (85.2%) のオクタン-1, 8-ビス(トリフェニルホスホニウム)ジブromaid を得た (m. p. 255-257 °C)。

【0056】

【数 7】

1H NMR (CDCl₃):

40

(=0.7 1.3 [m, 12H, (CH₂)₆], 3.0-3.3 (m, 4H, 2PCH₂) 7.1-7.5 (m, 30H, 2PPh₃). C₄₄H₄₆Br₂P₂ に対する元素分析計算値 : Br、20.06。実測値 : Br、20.22。

【0057】

オクタン-1, 8-ビス(トリフェニルホスホニウム)ジブromaid (14.34 g、0.018 mol) (少なくとも 10 日間五酸化リン存在下減圧デシケーター内で乾燥) と乾燥テトラヒドロフラン (水素化リチウムアルミニウム存在下で加熱還流し、常圧蒸

50

留した) 400 ml をアルゴン気流下の乾燥した 1-L 3 口フラスコに入れ、アルゴン下で激しく攪拌し微細な懸濁液を得た。それから、1.86 M のフェニルリチウムのエーテル溶液 (20 ml) を 30 分かけて滴下した。その赤い溶液を室温で 2.5 時間攪拌し、4-メチル-ホルミル-2-ペンテン酸エチルエステル (6.12 g、0.036 mol) (実施例 1 と同様に合成した) を一気に加えた。得られた白い懸濁液を室温で 14 時間攪拌し 1 時間加熱還流した。反応混合液を濾過し、濃縮して黄色い粘性の高いオイルを得た。そのオイルに 150 ml のエーテルを加え、溶液をもう一度濾過した。濾液を濃縮して 6.69 g のオイルを得、トルエン 30 ml で希釈し、トルエンを溶出液に用いて Al_2O_3 とシリカゲルで濾過した。溶媒を減圧留去し 4.33 g の 4, 4, 15, 15-テトラメチルオクタデカ-2, 5, 13, 16-テトラエンジオイックアシドジエチルエステルを得た。

10

【0058】

4, 4, 15, 15-テトラメチルオクタデカ-2, 5, 13, 16-テトラエンジオイックアシドジエチルエステル (2.26 g、5.4 mmol) の 0.5 g の Ni (H. Adkins, Org. Syntheses Coll. 3, 180 (1955)) に従って作成した) を含むエタノール溶液 (50 ml) を理論値の水素が吸収されるまで水素化し、濾過した。濾液を実施例 1 に記載の方法で処理し、1.24 g (62%) の酸が得られた (m. p. 71-72°C)。

【0059】

【数 8】

20

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } (\delta) 0.86 \text{ [s, 12H, C(CH}_3\text{)}_2\text{]}, 1.05 \text{ } 1.38 \text{ (m, 24H, CH}_2\text{)}$
 $1.52 \text{ (m, 4H, 3,16-CH}_2\text{)}, 2.30 \text{ (t, 4H, 2,17-CH}_2\text{)}, 9.50 \text{ (br, s, 2H, COOH)}$. C_2
 H_{42}O_4 に対する元素分析計算値: C、71.30; H、11.42。実測値
 : C、71.35; H、11.35。

【0060】

実施例 5: 2, 2, 13, 13-テトラメチルテトラデカンジオイックアシド

1.88 N ブチルリチウムのヘキサン溶液 (43 ml、80 mmol) をジイソプロピルアミン (8.1 g、80 mmol) の THF 溶液 60 ml に滴下した。同じ温度で 30 分攪拌した後イソ酪酸 (3.5 g、40 mmol) を滴下した。混合液を穏やかに室温に戻し、3 時間攪拌し、その後再び 15°C に冷却して 1, 10-ジプロモデカン (4.5 g、15 mmol) を一気に加えた。室温で 3 時間攪拌した後、氷水で冷やしながらか 12% 塩酸 40 ml で反応を止めた。水層をベンゼンで抽出し、水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣を結晶化した。生成物はヘキサンから再結晶され、3.4 g (72%) で 2, 2, 13, 13-テトラメチルテトラデカンジオイックアシドが得られた (m. p. 86-87.5°C)。

30

【0061】

【数 9】

40

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta 1.18 \text{ (s, 12H, CH}_3\text{)}, 1.20\text{-}1.32 \text{ (br, m, 16H, CH}_2\text{)}, 1.52$
 $\text{(br, t, 4H, } \beta\text{-CH}_2\text{)}$ 。

【0062】

実施例 6: 2, 2, 15, 15-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシド

ジイソプロピルアミン (8.1 g、80 mmol) の THF 溶液 60 ml と 2.1 N ブチルリチウムのヘキサン溶液 (38.3 ml、80 mmol) から合成したリチウムジイソプロピルアミドの溶液に、イソ酪酸 (3.5 g、40 mmol) を 15°C アルゴン雰囲気下で加えた。反応液は室温で 3 時間攪拌し、再び 15°C に冷却した。1, 12-ジプロ

50

モドデカン (3.3 g、10 mmol) をその後一気に加え、温度をゆっくりと 20 °C まであげ、反応を一晩攪拌した。氷冷下 12 % 塩酸で反応を止め、ベンゼンで抽出し、水で洗い乾燥した。生成物はヘキサンから結晶化し 2.6 g (71 %) の 2, 2, 15, 15-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシドを得た (m. p. 90–91 °C)。実測値 % C 69.75; H 11.14; 計算値 % : C 70.13; H 11.18。

【0063】

【数10】

¹H NMR (CDCl₃): delta 1.18 (s, 12H, CH₃), 1.20-1.35 (br, m, 20H, CH₂), 1.50

10

【0064】

【数11】

(br, t, 4H, β-CH₂).

【0065】

実施例 7 : 2, 2, 17, 17-テトラメチルオクタデカンジオイックアシド

1, 13-テトラデカジエン (4.0 g、20.6 mmol) とベンゾイルペルオキサイド (0.5 g) のベンゼン溶液に室温で HBr を加えて、1, 14-ジブロモテトラデカンを合成した。混合物は 2 時間攪拌し、ベンゼンを溶出液に Al₂O₃ (4.12 cm) で分離精製した。1, 14-ジブロモテトラデカン単離しヘキサンから再結晶して 6.8 g (93.1 %, m. p. 50 °C) 得た。

20

【0066】

2, 2, 17, 17-テトラメチルオクタデカンジオイックアシドは、1.72 N ブチルリチウムのヘキサン溶液 (17.5 ml、30 mmol) をジイソプロピルーアミン (3.0 g、30 mmol) の THF 溶液 40 ml にアルゴン雰囲気下 15–5 °C で滴下して合成した。30 分後混合液を 20 °C まで冷却し、イソ酪酸 (1.3 g、15 mmol) を加えた。温度をゆっくりと 20 °C まで上げ、3 時間攪拌を続けた。反応混合液を再び 15 °C に冷却し、1, 14-ジブロモテトラデカン (0.2 g、3.4 mmol) を一気に加えた。温度を 20 °C まであげ、反応を一晩攪拌した。氷冷下 12 % 塩酸で反応を止め、ベンゼンで抽出し、水で洗い乾燥した。生成物はヘキサンから結晶化し 1.0 g (80 %) の 2, 2, 17, 17-テトラメチルオクタデカンジオイックアシドを得た (m. p. 94–96 °C (ヘキサン))。実測値 % C 71.10; H 11.40; 計算値 % : C 71.30; H 11.42。

30

【0067】

【数12】

¹H NMR (CDCl₃): delta 1.18 (s, 12H, CH₃), 1.25 (br, s, 24H, CH₂), 1.51 (br, t, 4H, β-CH₂).

【0068】

原出願の出願時の特許請求の範囲を以下に示す。

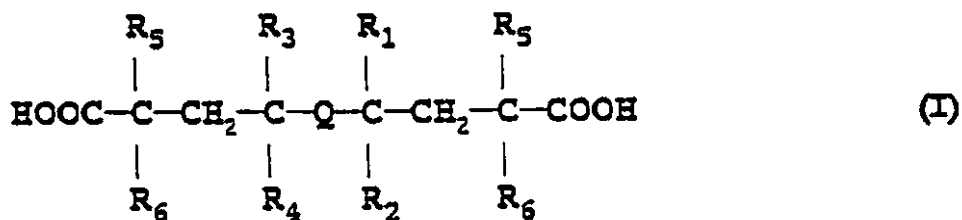
[請求項 1]

一般式 (I) :

【0069】

40

【化 5】



【0070】

10

(式 (I) において

$R_1 - R_4$ のそれぞれは独立に水素原子あるいは無置換若しくは置換ヒドロカルビル若しくはヘテロサイクリルラジカルであり；

R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に水素原子、ヒドロキシル、低級アルキル、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ、若しくはトリフルオロメチルであり；

Qは2ないし14炭素原子の直鎖からなるジラジカルであり、その炭素原子の1つ若しくはそれ以上はヘテロ原子により置換されていてもよく、上記鎖は場合により不活性置換基により置換されていてもよく、且つ、鎖を形成する上記炭素原子若しくはヘテロ原子の一つ若しくはそれ以上は場合により環構造の一部を形成していてもよく、及び、カルボキシル基の一つ若しくは双方は*in vitro*で加水分解可能な生理学的に容認される置換基によって置換されていてもよいが；但し $R_1 - R_4$ 及び $R_5 - R_6$ の全てが水素原子を表す化合物は除外される)

20

で表される化合物。

【0071】

[請求項2]

R_5 及び R_6 が独立にヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシ若しくはクロロを表す、請求項1に記載の化合物。

【0072】

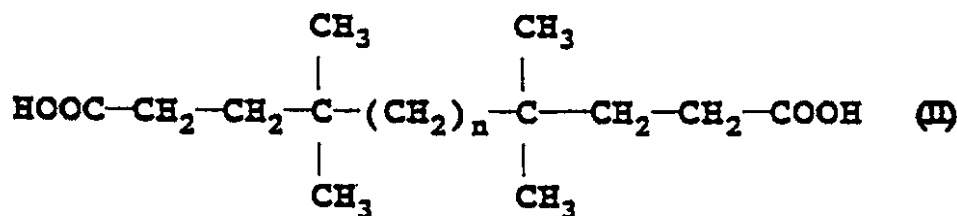
[請求項3]

式 (II)：

30

【0073】

【化 6】



【0074】

40

(ここにおいて、 n は6ないし12の整数である)

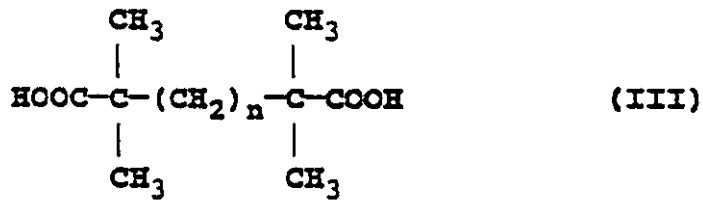
で表される化合物；及びその*in vivo*で加水分解可能な官能性誘導体。

[請求項4]

式 (III)：

【0075】

【化 7】



【0076】

(ここにおいてnは12-16の整数である)

10

で表される化合物；及びその *in vivo* で加水分解可能な官能性誘導体。

〔請求項5〕

加水分解可能な誘導体が、薬理的に許容な無機若しくは有機カチオン、エステル、アミド若しくは低級アルカン酸の無水物若しくはそのような酸の分子内エステル、アミド、若しくは無水物であるような請求項1ないし4のいずれかに記載の化合物。

【0077】

〔請求項6〕

化合物4, 4, 11, 11-テトラメチルテトラデカンジオイックアシド。

〔請求項7〕

化合物4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシドジエチルエステル。

20

【0078】

〔請求項8〕

化合物4, 4, 13, 13-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシド。

〔請求項9〕

化合物4, 4, 15, 15-テトラメチルオクタデカンジオイックアシド。

【0079】

〔請求項10〕

化合物2, 2, 15, 15-テトラメチルヘキサデカンジオイックアシド。

〔請求項11〕

化合物2, 2, 17, 17-テトラメチルオクタデカンジオイックアシド。

30

【0080】

〔請求項12〕

請求項1ないし11のいずれかの項に記載の化合物を活性成分として含む薬剤組成物。

〔請求項13〕

請求項1ないし11のいずれかの項に記載の化合物を有効量、活性成分として含む、肥満、脂肪過剰血症、及び成人期発病糖尿病の治療用薬剤組成物。

【0081】

〔請求項14〕

単位投与量の形態あたりの活性成分の量がおよそ50ないし500mgである、12項若しくは13項に記載の組成物。

40

【0082】

〔請求項15〕

活性成分が2項に記載の化合物である薬剤組成物。

〔請求項16〕

活性成分が3項に記載の化合物である薬剤組成物。

【0083】

〔請求項17〕

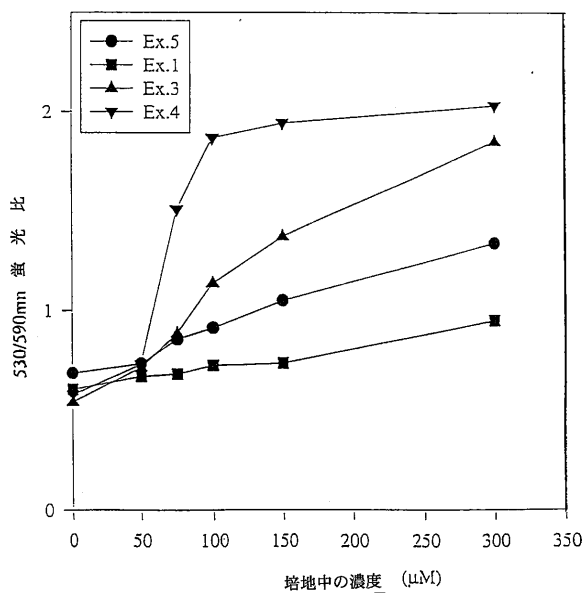
活性成分が4項に記載の化合物である薬剤組成物。

〔請求項18〕

50

実質上、本明細書に記載されおよび実施例のいずれかに関する、請求項 1 の化合物。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100129458
弁理士 梶田 剛

(72)発明者 バルータナ, ヤコブ
イスラエル国 9 6 9 2 6 エルサレム, ティルタン・ストリート 2

Fターム(参考) 4C206 AA02 AA03 DA36 MA01 MA04 MA37 MA43 MA55 MA57 MA63
MA72 MA75 NA14 ZA70 ZC21 ZC33 ZC35
4H006 AA01 AA03 AB27 BS10