

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-526725(P2004-526725A)

【公表日】平成16年9月2日(2004.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2004-034

【出願番号】特願2002-571445(P2002-571445)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 59/64

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 C 51/09

C 0 7 C 67/343

C 0 7 C 69/734

// C 0 7 B 61/00

【F I】

C 0 7 C 59/64

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 51/09

C 0 7 C 67/343

C 0 7 C 69/734 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成17年3月3日(2005.3.3)

【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

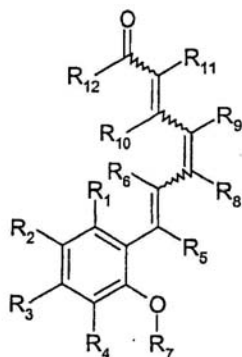
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式：

【化 1】



式中、R₁はHまたはハロである；

R₂およびR₄は各々、独立して、H、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたC₃～C₇シクロアルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、C₂～C₆ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルコキシ、アリーロキシ、または式NR₁₃R₁₄により表されるアミノ基である；および

R₃はH、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたC₃～C₇シクロアルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、C₂～C₆ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルコキシ、アリーロキシである；または

R₂およびR₃またはR₃およびR₄は、それらが付着する炭素と共に任意に置換された五員、六員もしくは七員の炭素環式環または複素環式環を形成する；および

R₅およびR₁₀は各々、独立して、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである；

R₆、R₈、R₉およびR₁₁は各々、独立して、HまたはFである；

ただし、R₈もしくはR₉の少なくとも1つがFであるか、またはR₅もしくはR₁₀の少なくとも1つがフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである；

R₇は、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₅アルケニル、C₁～C₆ハロアルキル、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールである；

R₁₂はOR₁₅、OCH(R₁₇)OC(O)R₁₆、NR₁₇R₁₈またはアミノアルコキシである；

R₁₃およびR₁₄は各々、独立して、HもしくはC₁～C₆アルキルであるか、またはそれらが付着する窒素と共に複素環を形成する；

R₁₅はHまたはC₁～C₆アルキル、アリールもしくはアラルキルである；

R₁₆はC₁～C₆アルキル、アリールまたはアラルキルである；および

R₁₇およびR₁₈は各々、独立して、H、C₁～C₆アルキル、アリールまたはアラルキルである

、
により表される化合物ならびにその幾何異性体および薬学的に許容されうる塩、溶媒化合物および水和物。 —

【請求項 2】

R₂およびR₄が同一であり、イソプロピルまたはt-ブチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R₈がFであるか、またはR₁₀がフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである請求項 1 または 2 記載の化合物。 __

【請求項 4】

R₈がHであり、R₁₀がトリフルオロメチルである請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R₈がFであり、R₁₀がメチルである請求項 1 または 2 記載の化合物。 __

【請求項 6】

R₅およびR₆がシス配置である；

R₇が 1 ~ 9 個のフルオロ基で任意に置換されたC₂ ~ C₅アルキルである；およびR₁₂がOHである、

請求項 1 ~ 5 いずれか記載の化合物。

【請求項 7】

7-[3,5-ジ-tert-ブチル-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-フェニル]-4-フルオロ-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸；

7-[3,5-ジ-tert-ブチル-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-フェニル]-5-フルオロ-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸；

(2Z,4E,6Z)-7-(2-プトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-3-トリフルオロメチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸；

(2E,4E,6Z)-7-(2-プトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-3-トリフルオロメチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸；

(2E,4E,6E)-3-メチル-7-(2-エトキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-8,8,8-トリフルオロオクタ-2,4,6-トリエン酸；

ならびにその薬学的に許容されうる塩、溶媒化合物および水和物からなる群より選ばれる化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 いずれか記載の化合物を含有してなる、哺乳動物においてレチノイドXレセプター活性、RXR : PPAR ヘテロダイマー活性またはRXR : PPAR ヘテロダイマー活性を調節するための医薬組成物。 __

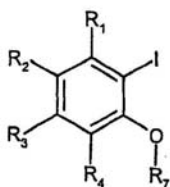
【請求項 9】

レチノイドXレセプター、RXR : PPAR ヘテロダイマー、またはRXR : PPAR ヘテロダイマーにより調節される状態の治療のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 7 いずれか記載の化合物の使用。 __

【請求項 10】

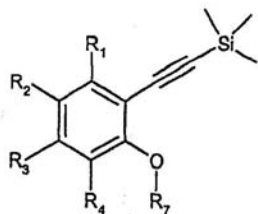
a) 以下の式：

【化 1 2】



により表される置換ヨードベンゼンとトリメチルシリルアセチレンとを反応させ、以下の構造式：

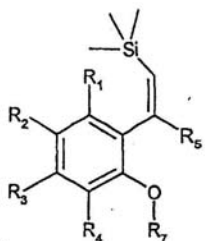
【化 1 3】



により表される(置換フェニル)-トリメチルシランを形成させる工程；

b) (置換フェニル)-トリメチルシランとアセチルアセトネートニッケル(II)および式 $Zn(R_5)_2$ により表されるジメチル亜鉛とを反応させて、以下の構造式：

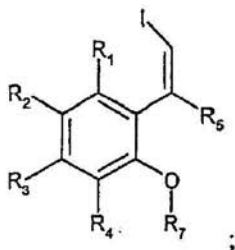
【化 1 4】



により表される[(置換フェニル)-プロペニル]-トリメチルシランを形成させる工程；

c) [(置換フェニル)-プロペニル]-トリメチルシランと一塩化ヨウ素とを反応させて、以下の構造式：

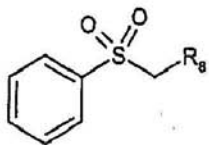
【化 1 5】



により表される(2-ヨード-1-メチルビニル)ベンゼンを形成させる工程；

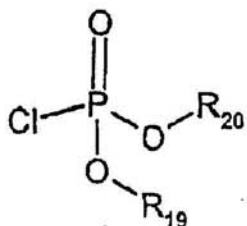
d) 以下の構造式：

【化 1 6】



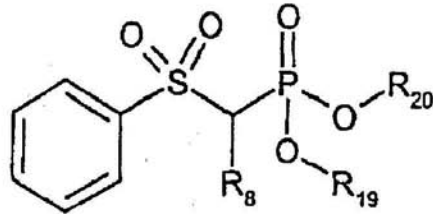
により表されるメチルフェニルスルホンと以下の構造式：

【化 1 7】



により表されるジアルキルクロロホスフェートとを反応させて以下の構造式：

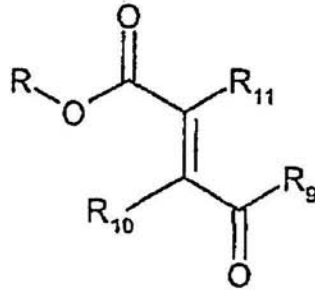
【化18】



により表されるスルホン試薬を形成させる工程；

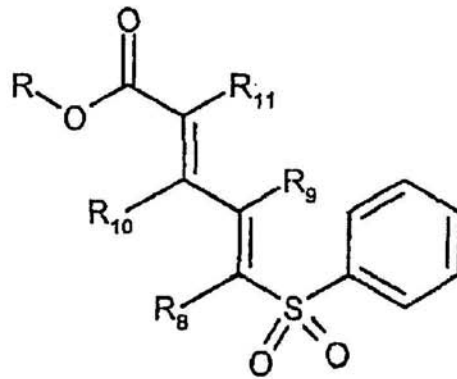
e) 以下の構造式；

【化19】



により表される3-メチル-4-オキソクロトネートとスルホン試薬とを反応させて以下の構造式；

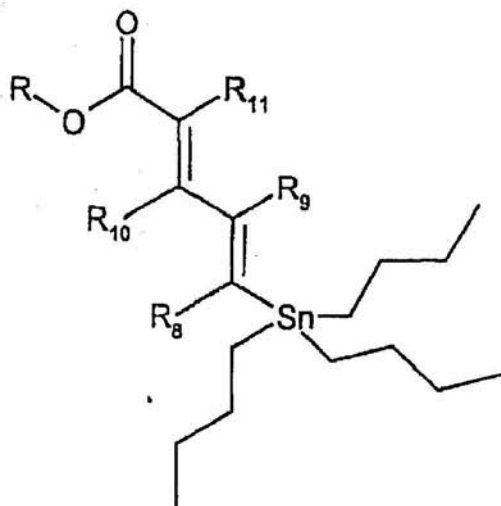
【化20】



により表される5-ベンゼンスルホニル-メチルを形成させる工程；

f) 5-ベンゼンスルホニル-メチルとトリブチル水素化スズおよびフリーラジカル開始剤とを反応させて、以下の構造式；

【化 2 1】



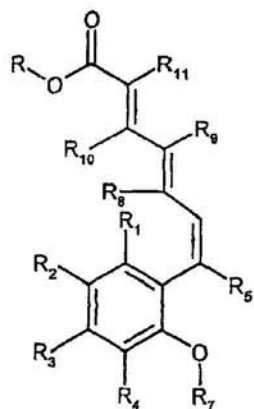
により表される3-メチル-5-トリブチルスタンナイル-ペンタ-2,4-ジエン酸アルキルエステルを形成させる工程；

g) ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)の触媒量の存在下で(2-ヨード-1-メチル-ビニル)ベンゼンと3-メチル-5-トリブチルスタンナイル-ペンタ-2,4-ジエン酸アルキルエステルとを反応させて、7-(置換フェニル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸エステルを形成させる工程；

を含む、

以下の構造式：

【化 2 2】



式中、 R_1 はHまたはハロである；

R_2 および R_4 は各々、独立して、H、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリーロキシ、または式 $NR_{13}R_{14}$ により表されるアミノ基である；

R_3 は、H、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリーロキシ；または

R_2 および R_3 または R_3 および R_4 は、それらが付着する炭素と共に任意に置換された五員、六員もしくは七員の炭素環式環または複素環式環を形成させる；および

R_5 および R_{10} は各々、独立して、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはト

リフルオロメチルである；

R_8 、 R_9 および R_{11} は各々、独立して、HまたはFである；

ただし、 R_8 もしくは R_9 の少なくとも1つがFであるか、または R_5 もしくは R_{10} の少なくとも1つがフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである；

R_7 は任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールである；

R は $C_1 \sim C_6$ アルキルである；および

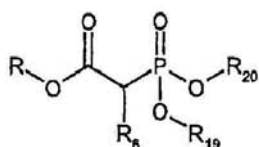
R_{13} および R_{14} は各々、独立して、Hもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはそれらが付着する窒素と共に複素環を形成する、

により表される7-(置換フェニル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸エステルの製造方法。—

【請求項11】

a) 以下の構造式：

【化23】

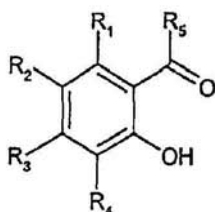


式中、 R_{19} および R_{20} は各々、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、

により表されるトリアルキルホスホノアセテートを水素化ナトリウムで処理してアニオンを形成させる工程；

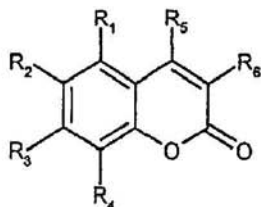
b) トリアルキルホスホノアセテートのアニオンと以下の構造式：

【化24】



により表される2-アセチルフェノールとを反応させて、以下の構造式：

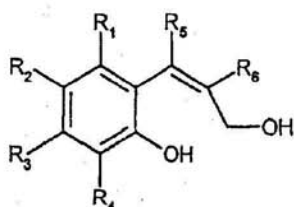
【化25】



により表されるクマリンを形成させる工程；

c) クマリンと還元剤とを反応させて、以下の構造式：

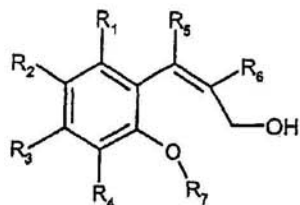
【化26】



により表される2-(4-ヒドロキシブト-2-エン-2-イル)フェノールを形成させる工程；

d) フッ化セシウムまたはカルボン酸セシウムの存在下で2-(4-ヒドロキシブト-2-エン-2-イル)フェノールと式R₇-Xにより表される脂肪族ハライドとを反応させ、以下の構造式：

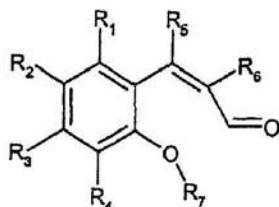
【化27】



により表される3-(置換フェニル)-ブト-2-エン-1-オールを形成させる工程；

e) テトラプロピルアンモニウムペルルテネートの存在下で3-(置換フェニル)-ブト-2-エン-1-オールを4-メチルモルホリンN-オキシドで酸化させて、以下の構造式：

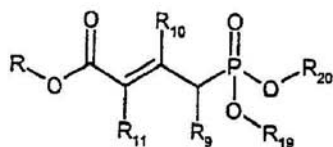
【化28】



により表される3-(置換フェニル)-ブト-2-エン-1-アルを形成させる工程；

f) 以下の構造式：

【化29】



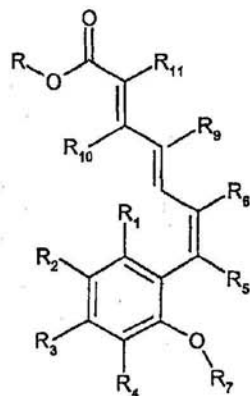
により表されるトリアルキル3-メチルホスホクロトネートとアルキルリチウムとを反応させてアニオンを形成させる工程；

g) トリアルキル3-メチルホスホクロトネートのアニオンと3-(置換フェニル)-ブト-2-エン-1-アルとを反応させて、7-(置換フェニル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸エステルを形成させる工程

を含む、

以下の構造式：

【化30】



式中、R₁はHまたはハロである；

R₂およびR₄は各々、独立して、H、任意に置換されたC₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたC₃~C₇シクロアルキル、任意に置換されたC₂~C₆アルケニル、C₂~C₆ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換さ

れた $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または式 $NR_{13}R_{14}$ により表されるアミノ基；および

R_3 はH、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、ヘテロアルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ；または

R_2 および R_3 または R_3 および R_4 は、それらが付着する炭素と共に任意に置換された五員、六員もしくは七員の炭素環式環または複素環式環を形成する；および

R_5 および R_{10} は各々、独立して、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである；

R_6 、 R_9 および R_{11} は各々、独立して、HまたはFである；

R_8 もしくは R_9 の少なくとも1つがFであるか、または R_5 もしくは R_{10} の少なくとも1つがフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである；

R_7 は任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールである；

Rは $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；

R_{13} および R_{14} は各々、独立して、Hもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはそれらが付着する窒素と共に複素環を形成する；

ここで、 R_5 および R_6 はシス配置である、

により表される7-(置換フェニル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸エステルの製造方法。