

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 3 月 23 日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/030892 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 319/06 (2006.01) C07C 231/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) C07C 233/76 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017137
- (22) 国際出願日: 2005 年 9 月 16 日 (16.09.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-271349 2004 年 9 月 17 日 (17.09.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原部 哲治 (HARABE, Tetsuji) [JP/JP]; 〒5200025 滋賀県大津市皇子が丘二丁目 1 0 - 2 5 - 3 4 0 9 Shiga (JP). 田中 将 (TANAKA, Masaru) [JP/JP]; 〒6018412 京都府京都市南区西九条院町 2 1 ロイヤルコート院町 1 0 0 2 号室 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 清水 尚人, 外 (SHIMIZU, Naoto et al.); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 複素環化合物の製造方法

(57) Abstract: The invention aims at providing a process for the production of NS-220 which is suitable for mass production on an industrial scale. The invention is constituted of (1) a process for the production of methyl cis-5-(4-chlorobutyl)-2-methyl-1,3-dioxane-2-carboxylate, characterized by hydrolyzing a cis/trans isomer mixture of methyl 5-(4-chlorobutyl)-2-methyl-1,3-dioxane-2-carboxylate in the presence of a base; (2) a process for the production of 4-methyl-N-(2-oxopropyl)benzamide, characterized by oxidizing 4-methyl-N-(2-hydroxypropyl)benzamide with 2,2,6,6-tetra-methyl-1-piperidinyloxy radicals and sodium hypochlorite; and so on.

(57) 要約: 本発明は、工業スケールでの大量合成に適した、NS-220 の製造方法を提供することにある。本発明は、(1) メチル 5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレートのスートランス混合物を、塩基存在下で加水分解することを特徴とする、メチル シス-5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレートの製造方法、(2) 4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドを 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル及び次亜塩素酸ナトリウムを用いて酸化することを特徴とする、4-メチル-N-(2-オキソプロピル)ベンズアミドの製造方法、などで構成される。

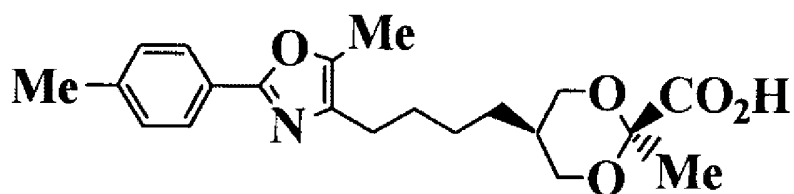
明 細 書

複素環化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1,3-ジオキサン-r-2-カルボン酸(以下、NS-220という)の製造方法に関するものである。

[化1]



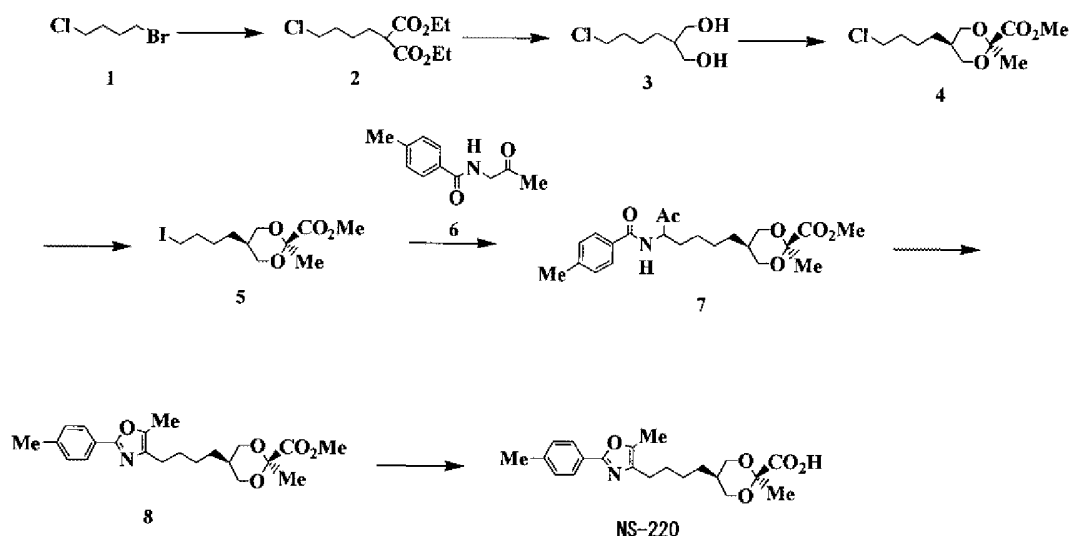
NS-220

背景技術

[0002] NS-220は、血中トリグリセリドの低下作用、及び低比重リポ蛋白質コレステロール(以下、LDL-Cという)の低下作用を有し、さらに血糖低下作用、血中インスリン低下作用、又は高比重リポ蛋白質コレステロール(以下、HDL-Cという)の増加作用若しくは動脈硬化指数[非高比重リポ蛋白質コレステロールとHDL-Cの比であり、(総コレステロール値 - HDL-C値)/HDL-C値で算出する。]低下作用等を有している。従って、冠動脈疾患、脳梗塞、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、高血圧、若しくは肥満に対する予防薬又は治療薬として有用である(例えば、特許文献1参照。)

NS-220は、下記の方法により製造できることが知られている(例えば、特許文献1参照。)

[化2]



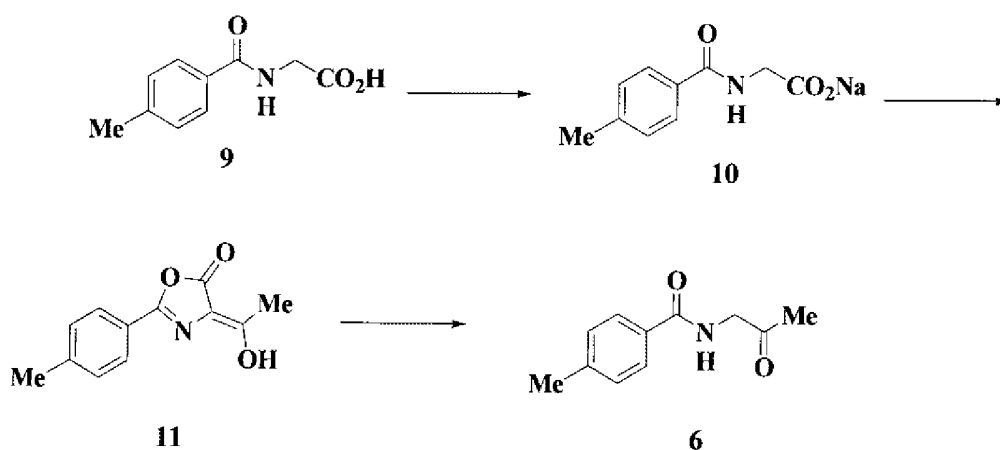
NS-220はシス体であるため、製造中間体であるメチル シス-5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物4)は、そのシストランス混合物(化合物4')をカラムクロマトグラフィーで分割することにより製造されていた。しかしながら、この従来方法では、不要なトランス体は廃棄せざるを得なく、製造効率の点で問題がある。また、工業スケールでの大量合成において、カラムクロマトグラフィーによる精製方法を用いることは、相当量のシリカゲル、溶媒を使用せざるを得なく、製造原価が高騰するとともに、使用済溶媒が環境に悪影響を与えることになる。更に、操作工程も煩雑であり、困難性も伴う。

[0003] 一方、NS-220の製造原料である4-メチル-N-(2-オキソプロピル)ベンズアミド(化合物6)は、既知のN-(2-オキソプロピル)ベンズアミド(化合物6')の製造方法に準じて製造することができる。しかしながら、下記の通り、いずれの既知の製造方法も工業スケールでは満足しうるものではない。

[0004] 化合物6の製法の公知技術

(1) 製法A

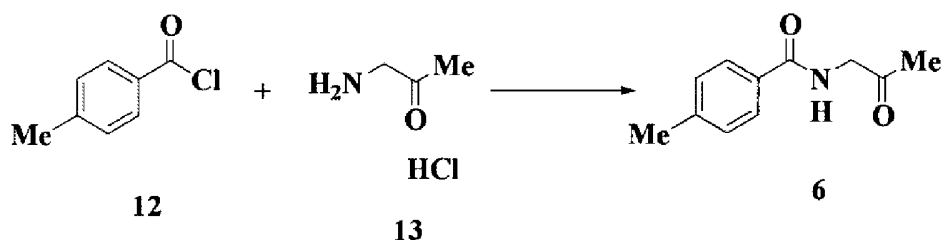
[化3]



上記製法A(例えば、非特許文献1～2参照。)は、原料である化合物9が非常に高価であり、トータル収率も58%しかない。更に、製造中間体である化合物11の製造において、後処理に大量の水と塩酸を使用しなければならず、かつ、反応液に水や塩酸を加えるときに温度調整が必要であり、その操作も煩雑である。

[0005] (2) 製法B

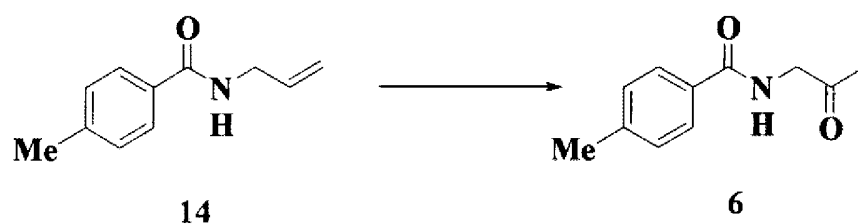
[化4]



上記製法B(例えば、非特許文献3参照。)は、原料である化合物13が化学的に不安定であり、また、該化合物13は市販されておらず、原料合成(3工程)を行う必要がある。

[0006] (3) 製法C

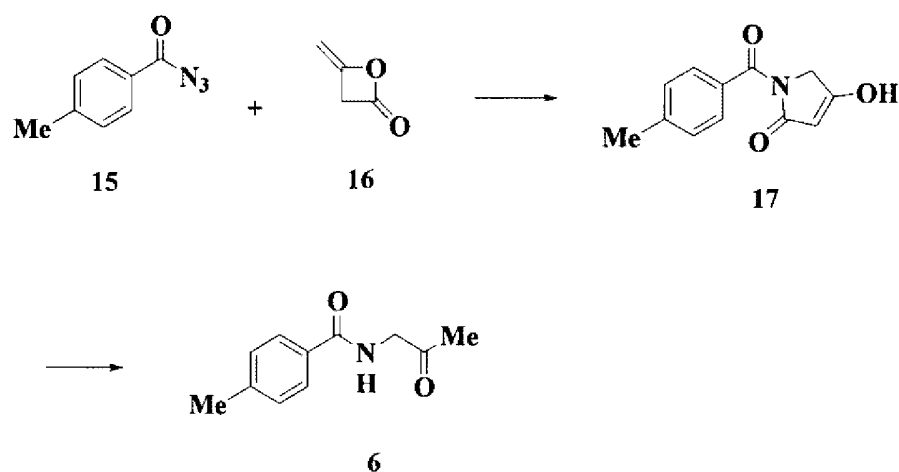
[化5]



上記製法C(例えば、非特許文献4参照。)は、トータル収率が18%しかなく(化合物6'の場合)、また、反応後処理において化合物6の結晶化が困難である。

[0007] (4)製法D

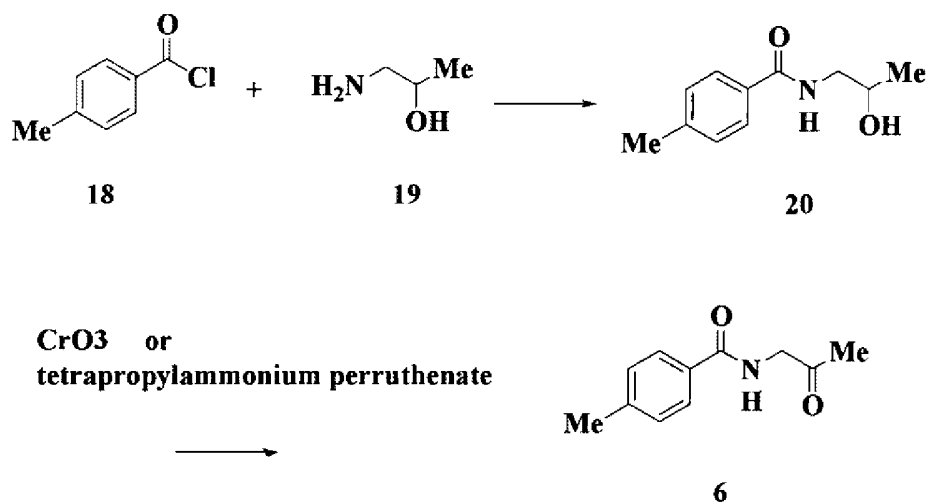
[化6]



上記製法D(例えば、非特許文献5参照。)は、トータル収率が15%しかない(化合物6'の場合)。

[0008] (4)製法E

[化7]



上記製法E(例えば、非特許文献6～7参照。)は、試薬にクロムやルテニウム等の金属を用いるため、別途廃棄処理が必要となり、また、生成物にこれら金属が含有する可能性がある。

上述の通り、NS-220の重要な製造原料である化合物6の製造方法についても、工業スケールでは満足しうるものではない。

[0009] 特許文献1:国際公開第01/90087号パンフレット

非特許文献1:J.Chem. Soc., 1948, 310-315

非特許文献2:Tetrahedron Lett., 2000, 41, 8969-8972

非特許文献3:J.Am. Chem. Soc., 1991, 113, 2247-2253

非特許文献4:Chem. Lett., 1989, 449-452, 515-518, 569-572

非特許文献5:Chem. Pharm. Bull., 1979, 27, 1181-1185

非特許文献6:Tetrahedron Lett., 1985, 26, 3433-3436

非特許文献7:Syn.Lett., 1999, 10, 1642-1644

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の主目的は、工業スケールでの大量合成に適した、NS-220の新規な製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、NS-220の製造中間体であるメチル シス-5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物4)、メチル 5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物5)及びメチル シス-2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物7)を高純度に製造できる工業的製造方法、及び、NS-220の製造原料である4-メチル-N-(2-オキソプロピル)ベンズアミド(化合物6)の工業的製造方法を見出し、本発明を完成した。

本発明としては、例えば以下の方法を挙げることができる。

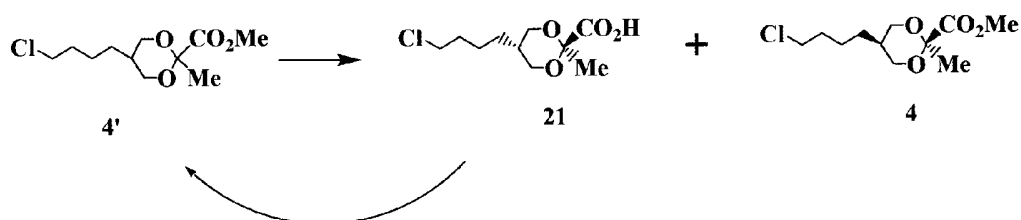
- (1)メチル 5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシストランス混合物(化合物4')を、塩基存在下で加水分解することの特徴とする、メチル シス-5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物4)の製造方法、
- (2)メチル 5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシストランス混合物(化合物5')を、塩基存在下で加水分解することの特徴とする、メチル シス-5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物5)の製造方法、
- (3)メチル 2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシストランス混合物(化合物7')を塩基存在下で加水分解することの特徴とする、メチル シス-2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物7)の製造方法、及び
- (4)4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド(化合物20)を2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル及び次亜塩素酸ナトリウムを用いて酸化することの特徴とする、4-メチル-N-(2-オキソプロピル)ベンズアミド(化合物6)の製造方法。

発明を実施するための最良の形態

[0012] I. 化合物4の製造方法

NS-220の重要な製造中間体である化合物4は、以下の方法で製造することができる。

[化8]



後述の試験例に示す通り、化合物4'は、塩基存在下で加水分解することによりトランス体が優先的に加水分解されるため(選択的加水分解)、用いる塩基の量を調節することにより加水分解率を制御することができ、シス/トランス比が9/1~50/1である化合物4を容易に製造することができる。

また、本選択的加水分解により生成するトランス体の割合が多い5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-カルボン酸(化合物21)は、ケタール交換することにより、化合物4'に再生することができる。従って、再生した化合物4'を同様な選択的加水分解することにより化合物4を再度得ることができる。

従来は、カラムクロマトグラフィーにより得られたシス体のみを利用し、不要なトランス体は廃棄されていたが、選択的加水分解による化合物4の製造方法は、不要なトランス体を再利用することができ、効率よくNS-220を合成することができる。

本選択的加水分解反応に用いる溶媒としては、基質である化合物4'が溶解するものであれば特に問わないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトン、メタノールが適当であり、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランが好ましい。

本選択的加水分解反応に用いる溶媒の量は、基質である化合物4'を溶解する量であれば特に問わないが、基質である化合物4'に対して0.5~10倍量(容量(mL))

／重量(g))が適当であり、1～5倍量がより好ましい。

本選択的加水分解反応に用いる塩基としては、通常のエステルの加水分解反応に用いる塩基であれば特に問わないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウムが適当であり、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが好ましい。

本加水分解反応に用いる塩基の量を制御することにより、基質である化合物4'の加水分解率を制御することができる。加水分解率が低いと、未反応のトランス体が多く残り、加水分解率が高いと化合物4の収率が低下する。用いる塩基の量は、用いる基質である化合物4'のシス／トランス比や、用いる溶媒の種類、量によっても異なるが、基質である化合物4'に対し、0.1～0.6倍モル量が適当であり、0.2～0.4倍モル量が好ましく、0.25～0.35倍モル量がより好ましい。

本加水分解反応の反応温度は、用いる溶媒の沸点以下の温度であれば特に問わないが、一般に0～60℃の範囲が好ましく、10～40℃の範囲がより好ましく、20～30℃の範囲がより好ましい。

本加水分解反応の反応時間は、反応溶液中における基質の濃度などにもよるが、30分～10時間の範囲が好ましく、1～5時間の範囲がより好ましい。

本ケタール交換反応は一般的な反応であり、公知の方法により行うことができるが、例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックス存在下、ピルビン酸メチルを添加することにより行うことができる。

本ケタール交換反応に用いる溶媒としては、基質である化合物21が溶解するものであれば特に問わないが、トルエン、アセトニトリルが適当であり、トルエンが好ましい。

本ケタール交換反応に用いる溶媒の量は、基質である化合物21を溶解する量であれば特に問わないが、基質である化合物21に対して1～10倍量(容量(mL)／重量(g))が適当であり、3～5倍量が好ましい。

本ケタール交換反応の反応温度は、用いる溶媒の沸点以下の温度であれば特に問わないが、一般に0～60℃の範囲が好ましく、20～40℃の範囲がより好ましく、25～35℃の範囲がより好ましい。

本ケタール交換反応の反応時間は、反応溶液中における基質の濃度などにもよる

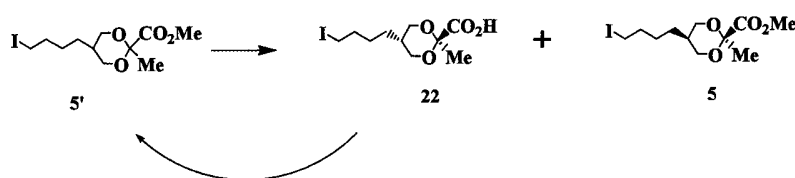
が、30分～10時間の範囲が好ましく、1～5時間の範囲がより好ましい。

このように、化合物4は、カラムクロマトグラフィーによらず、工業スケールでの大量合成に適した加水分解により製造することができる。更に、不要なトランス体を再利用することから、製造効率の向上も図ることができる。

[0013] II. 化合物5の製造方法

NS-220の重要な製造中間体である化合物5は、上記化合物4の製造方法と同様に、以下の方法で製造することができる。

[化9]



後述の試験例に示す通り、化合物5'は、塩基存在下で加水分解することによりトランス体が優先的に加水分解されるため（選択的加水分解）、用いる塩基の量を調節することにより加水分解率を制御することができ、シス／トランス比が9／1～50／1である化合物4を容易に製造することができる。

また、本選択的加水分解により生成するトランス体の割合が多い5-（4-ヨードブチル）-2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-カルボン酸（化合物22）は、ケタール交換することにより、化合物5'に再生することができる。従って、再生した化合物5'を同様な選択的加水分解することにより化合物5を再度得ることができる。

従来は、カラムクロマトグラフィーにより得られたシス体のみを利用し、不要なトランス体は廃棄されていたが、選択的加水分解による化合物5の製造方法は、不要なトランス体を再利用することができ、効率よくNS-220を合成することができる。

本選択的加水分解反応に用いる溶媒、溶媒の量、塩基、塩基の量、反応温度及び反応時間、並びに、本ケタール交換反応に用いる溶媒、溶媒の量、反応温度及び反応時間は、上記化合物4の製造方法と同様である。

このように、化合物5は、カラムクロマトグラフィーによらず、工業スケールでの大量

ウムが好ましい。

本反応に用いる塩基の量を制御することにより、化合物7'の加水分解率を制御することができる。また、化合物5'と化合物6の縮合反応に等モル量の塩基が必要である。従って、本反応に用いる塩基の量は、用いる基質である化合物7'のシス／トランス比や、用いる溶媒の種類、量によっても異なるが、基質である化合物5'に対し、1.1～1.6倍モル量が適当であり、1.1～1.4倍モル量が好ましい。

本反応の反応温度は、用いる溶媒の沸点以下の温度であれば特に問わないが、一般に0～60℃の範囲が適当であり、10～30℃の範囲が好ましい。

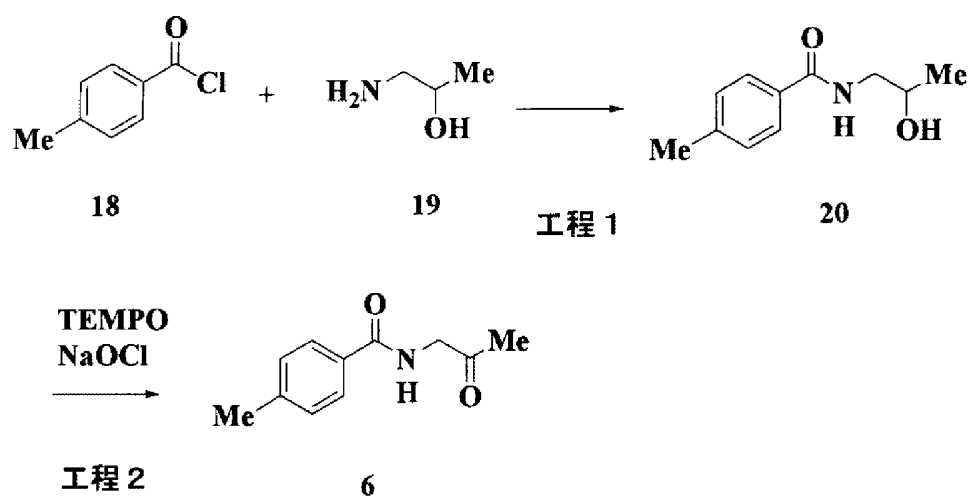
本反応の反応時間は、反応溶液中における基質の濃度などにもよるが、30分～10時間の範囲が適当であり、1～5時間の範囲が好ましい。

このように、化合物7についても、工業スケールでの大量合成に適した加水分解により製造することができる。また、本反応は、化合物5'と化合物6との縮合反応と同時に行うことができるため、NS-220の製造工程を1工程削減することができ、製造効率の向上も図ることができる。

[0015] IV. 化合物6の製造方法

NS-220の重要な製造原料である化合物6は、以下の方法で製造することができる。

[化11]



2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(以下、TEMPOという)と次亜塩素酸ナトリウムを用いることにより4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド(化合物20)を酸化することにより製造することができる。

後述する試験例に示す通り、本製造方法は、以下、TEMPOと次亜塩素酸ナトリウムを用いるため、従来の製法で用いられていた金属化合物を使用しない。また、本製造方法は、高収率であり、用いる原料が安価で入手可能であるため製造コストが低減でき、操作も2工程と短く、各反応の後処理も非常に簡単である。

工程1

工程1は、酸クロリドとアミンとのアミド形成反応であり、常法により製造することができる。

本アミド形成反応に用いる溶媒としては、基質である化合物18が溶解するものであれば特に問わないが、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが適当であり、トルエン、アセトニトリルが好ましい。

本アミド形成反応に用いる溶媒の量は、基質である化合物18が溶解する量であれば特に問わないが、基質である化合物18に対して1~10倍量(容量(mL)/重量(g))が適当であり、3~6倍量が好ましい。

本アミド形成反応の反応時間は、反応溶液中における基質の濃度などにもよるが、30分~8時間の範囲が適当であり、1~4時間の範囲が好ましい。

本アミド形成反応の反応温度は、用いる溶媒の沸点以下の温度であれば特に問わないが、一般に-20~60℃の範囲が適当であり、0~40℃の範囲が好ましい。

本アミド形成反応に用いる19の量は、用いる溶媒の種類や量、反応温度、反応時間により異なるが、18に対して1~10倍モル量が適当であり、1.5~5倍モル量が好ましい。

工程2

工程2の酸化反応に用いる溶媒としては、基質である化合物20が部分的にでも

溶解するものであれば特に問わないが、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエンが適当であり、アセトニトリル、酢酸エチルが好ましい。

本酸化反応に用いる溶媒の量は、基質である化合物20を部分的にでも溶解する量であれば特に問わないが、基質である化合物20に対して1～40倍量(容量(mL)/重量(g))が適当であり、3～20倍量が好ましい。

本酸化反応に用いるTEMPOの量は、用いる溶媒の種類や量、反応温度、反応時間により異なるが、基質に対して0.005～2倍モル量が好ましく、0.1～1倍モル量がより好ましい。

工程2の酸化反応の反応温度は、一般に－20～30℃の範囲が適当であり、－10～20℃の範囲が好ましく、0～10℃の範囲がより好ましい。

工程2の酸化反応の反応時間は、反応溶液中における基質の濃度などにもよるが、30分～10時間の範囲が好ましく、1～5時間の範囲がより好ましい。

実施例

[0016] 以下に、本発明にかかる試験例及び実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

試験例1 メチル シス－5－(4－クロロブチル)－2－メチル－1,3－ジオキサシラン－2－カルボキシレート(化合物4)の製造方法の検討

シス体とトランス体の加水分解速度の違いを利用してシス体である化合物4を効率よく合成することができるかどうかについて検討した。

具体的には、特許文献1に記載の方法により合成した、シス/トランス比が3.4/1の化合物4'を、等倍量(容量(mL)/重量(g))の溶媒に溶解し、各種塩基を化合物4'に対して所定モル量を加え、20℃で2～15時間加水分解反応を行った。その後、反応後の加水分解率及び加水分解されていない化合物4'のシス/トランス比をガスクロマトグラフィー(GC)により算出した。その結果を表1に示す。

GCの分析条件

装置 : HP 6890 Series

カラム : CBP1－S25－050(島津株式会社)

カラムオーブン温度: 170℃

注入口温度 :210℃

検出器温度 :250℃

キャリアガス :アルゴンガス

キャリアガス流量 :2.0mL/分

検出器 :FID検出器

[表1]

塩基の種類	塩基の量 (化合物4'に 対するモル量)	溶媒の種類	加水分解率 (%)	未反応化合物4の シス/トランス比
NaOH	0.30	DMF	28.1	18.2/1
NaOH	0.30	DMI	27.2	17.9/1
NaOH	0.30	NMP	27.2	18.2/1
NaOH	0.30	アセトン	28.6	21.8/1
NaOH	0.30	THF	31.1	29.4/1
NaOH	0.30	MeOH	29.1	22.7/1
NaOH	0.35	MeCN	32.5	49.7/1
NaOH	0.30	MeCN	30.6	21.8/1
NaOH	0.30	トルエン	30.6	15.9/1
KOH	0.35	DMF	33.6	29.0/1
KOH	0.40	MeCN	40.8	86.3/1
KOH	0.35	MeCN	33.2	32.4/1
KOH	0.20	MeCN	21.8	10.0/1
KOH	0.40	トルエン	39.3	44.2/1
LiOH	0.35	MeCN	33.4	23.5/1
LiOH	0.30	トルエン	32.6	11.1/1
CsOH	0.20	MeCN	22.6	9.0/1

表1に示す通り、塩基の量を増減することにより、化合物4'の加水分解率を制御することが可能であることを見出した。また、トランス体の加水分解速度は、シス体の加水分解速度に比べ非常に早く、加水分解率が21.8%であるときに、未反応の化合物4'のシス/トランス比は10/1、加水分解率が40.8%であるときに、未反応の化合物4'のシス/トランス比は86.3/1であった。

シス/トランス比が9以上(シス体が90%以上)であれば、その後の各反応における精製工程でトランス体を除去することができる。従って、加水分解率を20%以上に制御すれば従来のカラムクロマトグラフィーを用いることなく、化合物4を製造することが可能である。

今回の検討は、シス/トランス比が3.4/1の化合物4'で行ったが、上述の通り、加水分解率を制御することにより、シス/トランス比に関係なく、本製造方法を用いる

ことができる。

[0017] 試験例2 メチル シス-5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物5)の製造方法の検討

シス体とトランス体の加水分解速度の違いを利用してシス体である化合物5を効率よく合成することができるかどうかについて検討した。

具体的には、特許文献1に記載の方法により合成した、シス/トランス比が3.6/1の化合物5'を、等倍量(容量(mL)/重量(g))のアセトニトリルに溶解し、水酸化ナトリウムを化合物5'に対して0.4倍モル量を加え、20℃で2時間加水分解反応を行った。その後、反応後の加水分解率及び加水分解されていない化合物4'のシス/トランス比をガスクロマトグラフィー(GC)により算出した。GCの測定条件は、試験例1と同様である。その結果、加水分解率が39.5%であるときに、未反応の化合物4'のシス/トランス比は148.9/1であった。

従って、化合物5'を用いた化合物5の製造方法は、試験例1の化合物4'を用いた化合物4の製造方法と同様、加水分解率を制御することにより、シス/トランス比に関係なく、本製造方法を用いることができる。

[0018] 試験例3 メチル 2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1,3-ジオキサン-2-カルボキシレート(化合物7)の製造方法の検討

試験例1と同様の方法により化合物7について検討した。

具体的には、特許文献1に記載の方法により合成した、シス/トランス比が3.5/1の化合物7'を、3倍量(容量(mL)/重量(g))の溶媒に溶解し、各種塩基を化合物4'に対して所定モル量を加え、10~20℃で2時間加水分解反応を行った。その後、反応後の加水分解率及び加水分解されていない化合物7'のシス/トランス比をHPLCにより算出した。その結果を表2に示す。

HPLCの分析条件

装置 : Shimadzu LC-10A

カラム : COSMOSIL 5C-18-AR 150×4.6mm(ナカライテスク株式会社)

カラム温度:40℃

移動層 :アセトニトリル／水／メタンスルホン酸＝550／450／1

流速 :1.0mL／分

検出器 :UV検出器

測定波長 :254nm

[表2]

塩基の種類	塩基の量 (化合物7'に 対するモル量)	溶媒	加水分解率 (%)	未反応化合物4の シス／トランス比
NaH	0.20	DMF	20	12.0／1
KOH	0.20	DMF	17	10.0／1

表2に示す通り、化合物7'の加水分解によっても、試験例1の化合物4'の結果と同様、塩基の量を増減することにより、化合物7'の加水分解率を制御することができ、加水分解率を制御すれば従来のカラムクロマトグラフィーを用いることなく、化合物7を製造することが可能である。

[0019] 試験例4 4-メチル-N-(2-オキシプロピル)ベンズアミド(化合物6)の製造方法の検討

4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドに種々の酸化剤を適用し化合物6の製造を検討した。

具体的には、金属化合物以外の種々の酸化剤を用いて4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドの酸化反応を行い、収率をHPLCにより算出した。その結果を表3に示す。

HPLCの分析条件

装置 :Shimadzu LC-10A

カラム :COSMOSIL 5C-18-AR 150×4.6mm(ナカライテスク株式会社)

カラム温度:40℃

移動層 :アセトニトリル／水／メタンスルホン酸＝400／600／1

流速 :0.6mL／分

検出器 : UV検出器

測定波長 : 254nm

[表3]

酸化剤の種類	化合物6の収率 (%)
シメチルスルホキシド 1-[3-(シメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボシイミド	66
シメチルスルホキシド 無水酢酸	50
TEMPO 臭素、亜硝酸ナトリウム	26
TEMPO ヨウ素	47
TEMPO トリクロロイソシアヌル酸	4
TEMPO 次亜塩素酸ナトリウム	98

表3に示す通り、殆どの酸化剤の組み合わせでは、酸化反応が十分に進行しないが、TEMPOと次亜塩素酸ナトリウムの組み合わせのみが、他の酸化剤に比べ、特段優れていることが分かった。TEMPOは、公知の酸化剤ではあるが、4-メチルーN-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドの酸化反応において、TEMPOと次亜塩素酸ナトリウムの組み合わせが特段優れていることは、従来技術からは全く想到し得ないものであり、かかる酸化剤を見出したことにより、医薬として有用なNS-220の重要な製造原料である化合物7を高収率で容易に製造できることが可能となった。

[0020] 実施例1 選択的加水分解で化合物4を得る製造工程を含むNS-220の製造
(工程1) 選択的加水分解による化合物4の製造

化合物4' (シス/トランス=3/1) は、特許文献1記載の方法により製造した。かかる化合物4'

700gをアセトニトリル 700mLに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 195.8g (99%水酸化ナトリウム 44.8g、水151g)を添加した。20～30℃で2時間攪拌した後、トルエン 700mLと水700mLを添加し、分層した。有機層を減圧濃縮して、化合物4(シス/トランス=98.4/1.6)を441.4g得た。なお、水層は実施例2に使用した。

(工程2)化合物5の製造

工程1で得た化合物4 441g による化ナトリウム 442g、アセトン 820mLを添加して15時間還流した。反応後、反応液を減圧濃縮し、残さに水 500mL、トルエン 840mLを添加して分液抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液 420mLで洗浄後、硫酸マグネシウム 42gで乾燥した。ろ過した後、減圧濃縮して化合物5の油状物 559gを得た。

該油状物 100gにn-ヘプタン 500mLを添加し、攪拌下-26℃まで冷却した。析出した結晶をろ過し、室温で減圧乾燥して、白色結晶の化合物5を83. 2gを得た。

(工程3)化合物7の製造

化合物4 14. 0g、化合物6 9. 39g、DMF 42mlを攪拌しながら、水酸化カリウム 2. 97gを0℃以下で分割添加した。添加後、20℃で2時間攪拌した後、反応液にトルエン 84ml、水 84mlを加えて分層し、上層を1%塩酸水溶液 29. 8g、5%塩化ナトリウム水溶液 28. 0gで洗浄し、減圧濃縮して液量を調製し、化合物7のトルエン溶液59. 6gを得た。

(工程4)化合物8の製造

工程3で得られた化合物7のトルエン溶液59. 6gを攪拌下、塩化オキサリル 6. 2gを滴下した。50～55℃で1. 5時間攪拌した後、水 4. 1ml、15%水酸化カリウム水溶液 45. 9gを加えて2時間攪拌した。分層後、上層を水17mlで洗浄して化合物8のトルエン溶液を得た。

(工程5)NS-220の製造

工程4で得られた化合物8のトルエン溶液に、水酸化ナトリウム 3. 27gを水 16mlに溶かした溶液、及び、メタノール 6. 3mlを添加した。50～55℃で3時間攪拌した後分層し、下層にトルエン 76mlを添加し、濃塩酸 8. 2gで中和して熱時抽出した。上層を水15mlで熱時洗浄し、2℃まで冷却後晶析し、析出した結晶をろ過、50℃で減圧乾燥して粗製NS-220(トランス体0. 1%)を9. 43g得た。かかる粗製NS-

220 2. 0gを酢酸イソプロピル30mlに72℃で溶解させ、熱時ろ過した後、ろ液を1 . 4hかけて72℃から20℃まで冷却して晶析し、析出した結晶をろ過、50℃で減圧乾燥して目的のNS-220 1. 53g(トランス体<0. 1%)を得た。なお、NS-220のシス/トランス比はHPLCにより算出した。

HPLCの分析条件

装置 :Agilent 1100 Series

カラム :Cadenza CD-C18 250×4. 6mm(インタクト株式会社)

カラム温度:40℃

移動層 :アセトニトリル/水/メタンスルホン酸=550/450/1

流速 :0. 7mL/分

検出器 :UV検出器

測定波長 :240nm

[0021] 実施例2 化合物4'の加水分解により生成した化合物21から化合物4'を再生する方法

実施例1の工程1で得た水層に、濃塩酸 128. 3g、トルエン 700mLを添加して抽出し、トランス体リッチな化合物21を回収した。回収した化合物21のトルエン溶液 50mLに、ピルビン酸メチル 19. 5g、三フッ化ホウ素エーテルコンプレックス 6. 9gを添加して、60℃で8時間反応した。反応後、20%水酸化ナトリウム水溶液 77ml、10%水酸化ナトリウム水溶液 39ml、10%塩化ナトリウム水溶液 10mlで順に洗浄した。有機層を減圧濃縮して、化合物4'を2. 4g得た。

[0022] 実施例3 選択的加水分解で化合物7を得る製造工程を含むNS-220の製造(工程1)選択的加水分解による化合物7の製造

シス/トランス比が3/1である化合物5は、特許文献1記載の方法により製造した。かかる化合物 61. 1gと化合物6 34. 4gをDMF 192mlに溶解させ、冷却攪拌下85%水酸化カリウム水溶液 13. 6gを添加した。15℃以下で4時間 攪拌した後、トルエン 385ml、水 385mlを添加して抽出した。有機層を1%塩酸水溶液 137ml、水128mlで順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、一部減圧濃縮して、化合物7(シス/トランス=14. 8)のトルエン溶液を得た。

(工程2)化合物8の製造

工程1で得られた化合物8のトルエン溶液を用いて、実施例1の工程4の方法と同様にして、化合物8のトルエン溶液を得た。

(工程3)NS-220の製造

工程2で得られた化合物8のトルエン溶液を用いて、実施例1の工程5の方法と同様にして、精製NS-220 21.5g(トランス体0.3%)を得た。

[0023] 実施例4 TEMPO及び次亜塩素酸ナトリウムを用いた化合物6の製造

(工程1)化合物20の製造

p-トルオイルクロリド 100.0gを1-アミノ-2-プロパノール 79.2g、トリエチルアミン 78.5g、トルエン 500mlの溶液中に滴下した。20℃で1時間攪拌した後、水 500mlを添加し、析出した結晶をろ過、50℃で減圧乾燥して、白色結晶の化合物20 117.0gを得た。

(工程2)化合物6の製造

工程1で得た化合物20 30.0gにTEMPO 0.4851g、臭化ナトリウム 15.97g、硫酸マグネシウム 9.34g、酢酸エチル 450ml、水30mlを加え、次亜塩素酸ナトリウム水溶液(有効塩素5%以上) 222.2gに炭酸水素ナトリウム 6.52gを溶かした溶液を2〜-10℃で滴下した。0℃で40分間攪拌した後分層し、上層を、よう化カリウム 2.58gを1%塩酸水溶液56.6gに溶解した溶液、10%- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液120ml、炭酸水素ナトリウム水溶液 60ml、塩化ナトリウム水溶液 60mlで洗浄後、硫酸マグネシウム 6.00gで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮後の残さにシクロヘキサン 240mLを添加し、析出した結晶をろ取した。メチル t-ブチルエーテル 30mlで洗浄、50℃で減圧乾燥して、白色結晶の化合物6 20.88gを得た(トータル収率66%)。

産業上の利用可能性

[0024] 上述の通り、本発明にかかる製造方法は、従来の製法に比べ、カラムクロマトグラフ

ィーによる分割を必要とせず、また、金属化合物を用いることなく、医薬として有用な NS-220を製造することができる。

請求の範囲

- [1] メチル 5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシス-トランス混合物を、塩基存在下で加水分解することを特徴とする、メチル シス-5-(4-クロロブチル)-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートの製造方法。
- [2] 請求項1記載の製造工程を含む、2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1, 3-ジオキサン-r-2-カルボン酸の製造方法。
- [3] メチル 5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシス-トランス混合物を、塩基存在下で加水分解することを特徴とする、メチル シス-5-(4-ヨードブチル)-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートの製造方法。
- [4] 請求項1記載の製造工程を含む、2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1, 3-ジオキサン-r-2-カルボン酸の製造方法。
- [5] メチル 2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートのシス-トランス混合物を塩基存在下で加水分解することを特徴とする、メチル シス-2-メチル-5-{5-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-6-オキソヘプチル}-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレートの製造方法。
- [6] 請求項3記載の製造工程を含む、2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1, 3-ジオキサン-r-2-カルボン酸の製造方法。
- [7] 4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドを、2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル及び次亜塩素酸ナトリウムを用いて酸化することを特徴とする、4-メチル-N-(2-オキソプロピル)ベンズアミドの製造方法。
- [8] 請求項5記載の製造工程を含む、2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1, 3-ジオキサン-r-

2-カルボン酸の製造方法。

- [9] 請求項1及び5記載の製造工程を含む、2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1,3-ジオキサ-
ン-r-2-カルボン酸の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D319/06(2006.01), **C07D413/06**(2006.01), **C07C231/12**(2006.01),
C07C233/76(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D319/06(2006.01), **C07D413/06**(2006.01), **C07C231/12**(2006.01),
C07C233/76(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD(STN), CAlplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JOIS),
JST7580(JOIS), JSTPlus(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2001/90087 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.), 29 November, 2001 (29.11.01), Page 39, lines 18 to 27; page 42, lines 21 to 28; page 84, lines 1 to 10 & AU 200158841 A & NO 200205659 A & EP 1295875 A1 & BR 200111199 A & KR 2003019399 A & JP 2001-586275 A & US 2003/166697 A1 & CN 1430612 A & HU 200302397 A2 & MX 2002011609 A1 & US 2004/162325 A1 & JP 2004-250460 A & JP 3591514 B2 & US 2005/009785 A1 & US 2005/009892 A1 & IN 200201940 P4 & AU 2001258841 B2 & RU 2259361 C2	1-6, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 December, 2005 (12.12.05)

Date of mailing of the international search report
20 December, 2005 (20.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017137

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUWABARA, K., A novel selective peroxisome proliferator-activated receptor Alpha agonist, 2-methyl-5-[4-[5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxazolyl]butyl]-1, 3-dioxane-2-carboxylic acid (NS-220), potently decreases plasma triglyceride and glucose levels and modifies lipoprotein profiles in KK-Ay mice. J.Pharmacol.Exp.Ther., 2004 Jun, Vol.309, No.3, pp.970-977	1-6, 8, 9
Y	JP 2002-522557 A (BOEHRINGER INGELHEIM CANADA LTD.), 23 July, 2002 (23.07.02), Pages 67, 79, 86 & WO 2000/09558 A1 & AU 9952732 A & NO 200100604 A & BR 9912943 A & EP 1105422 A1 & CZ 200100515 A3 & SK 200100205 A3 & CN 1315965 A & KR 2001087179 A & MX 2001001422 A1 & HU 200104548 A2 & AU 764655 B & NZ 510395 A & US 6767991 B1	1-6, 8, 9
Y	JP 2002-522554 A (BOEHRINGER INGELHEIM CANADA LTD.), 23 July, 2002 (23.07.02), Pages 119, 137 & WO 2000/09543 A2 & AU 9952731 A & NO 200100683 A & EP 1105413 A2 & BR 9913646 A & US 6268207 B1 & CZ 200100516 A3 & SK 200100206 A3 & US 6323180 B1 & US 6329379 B1 & US 6329417 B1 & US 2002/016442 A1 & KR 2001085363 A & CN 1323316 A & US 2002/037998 A1 & MX 2001001423 A1 & HU 200105144 A2 & US 6410531 B1 & US 6420380 B2 & US 6534523 B1 & CA 2445938 A1 & AU 769738 B & NZ 510396 A	1-6, 8, 9
Y	JP 2004-217608 A (DAIICHI PHARM. CO., LTD.), 05 August, 2004 (05.08.04), Page 5, lines 29 to 42; page 11, lines 8 to 9 (Family: none)	1-6, 8, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017137

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6, 8, 9

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017137

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

Claims 1-6, 8, 9 relate to a process for the production of a cis-5-alkyl-2-methyl-1,3-dioxane-2-carboxylate derivative by hydrolyzing a cis/trans isomer mixture of a 5-alkyl-2-methyl-1,3-dioxane-2-carboxylate derivative in the presence of a base, while claim 7 relates to a process for the production of 4-methyl-N-(2-oxopropyl)benzamide by oxidizing 4-methyl-N-(2-hydroxypropyl)benzamide.

The feature common to claims 1-9 resides in a process for the production of intermediates of 2-methyl-5-{4-[5-methyl-2-(4-methylphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]butyl}-1,3-dioxane-2-carboxylic acid. However, the cis-5-alkyl-2-methyl-1,3-dioxane-2-carboxylate derivative produced by the process of claims 1-6, 8, 9 and 4-methyl-N-(2-oxopropyl)benzamide produced by the process of claim 7 correspond to different structural parts of the publicly known final product, so that the common feature is not considered as a special technical feature.

(where one international application claims different intermediates corresponding to different structural parts of a final product, it is deemed that these intermediates lack unity of invention.)

Since there is no other feature which is common to all of the claims and is considered as a special technical feature, this application includes two inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D319/06 (2006.01), C07D413/06 (2006.01), C07C231/12 (2006.01), C07C233/76 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D319/06 (2006.01), C07D413/06 (2006.01), C07C231/12 (2006.01), C07C233/76 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CPlus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JOIS), JST7580(JOIS), JSTPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2001/90087 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 2001.11.29 第 39 頁第 18-27 行、第 42 頁第 21-28 行、第 84 頁第 1-10 行参照 & AU 200158841 A & NO 200205659 A & EP 1295875 A1 & BR 200111199 A & KR 2003019399 A & JP 2001-586275 A & US 2003/166697 A1 & CN 1430612 A & HU 200302397 A2 & MX 2002011609 A1 & US 2004/162325 A1 & JP 2004-250460 A & JP 3591514 B2 & US 2005/009785 A1 & US 2005/009892 A1 & IN 200201940 P4 & AU 2001258841 B2 & RU 2259361 C2	1-6, 8, 9

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.12.2005

国際調査報告の発送日

20.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JPT)...

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

4P

9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	KUWABARA, K., A novel selective peroxisome proliferator-activated receptor Alpha agonist, 2-methyl-c-5-[4-[5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxazolyl]butyl]-1,3-dioxane-r-2-carboxylic acid (NS-220), potently decreases plasma triglyceride and glucose levels and modifies lipoprotein profiles in KK-Aymice. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004 Jun, Vol. 309, No. 3, pp. 970-977	1-6, 8, 9
Y	JP 2002-522557 A (BOEHRINGER INGELHEIM CANADA LTD) 2002. 07. 23 第 67 頁、第 79 頁、第 86 頁参照 & WO 2000/09558 A1 & AU 9952732 A & NO 200100604 A & BR 9912943 A & EP 1105422 A1 & CZ 200100515 A3 & SK 200100205 A3 & CN 1315965 A & KR 2001087179 A & MX 2001001422 A1 & HU 200104548 A2 & AU 764655 B & NZ 510395 A & US 6767991 B1	1-6, 8, 9
Y	JP 2002-522554 A (BOEHRINGER INGELHEIM CANADA LTD) 2002. 07. 23 第 119 頁、第 137 頁参照 & WO 2000/09543 A2 & AU 9952731 A & NO 200100683 A & EP 1105413 A2 & BR 9913646 A & US 6268207 B1 & CZ 200100516 A3 & SK 200100206 A3 & US 6323180 B1 & US 6329379 B1 & US 6329417 B1 & US 2002/016442 A1 & KR 2001085363 A & CN 1323316 A & US 2002/037998 A1 & MX 2001001423 A1 & HU 200105144 A2 & US 6410531 B1 & US 6420380 B2 & US 6534523 B1 & CA 2445938 A1 & AU 769738 B & NZ 510396 A	1-6, 8, 9
Y	JP 2004-217608 A (DAIICHI PHARM CO LTD) 2004. 08. 05 (ファミリーなし) 第 5 頁第 29-42 行、第 11 頁第 8-9 行参照	1-6, 8, 9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲_____は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲_____は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 - 6, 8, 9

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

請求の範囲1-6, 8, 9は、5-アルキル-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレート誘導体のシス-トランス混合物を、塩基存在下で加水分解することによるシス-5-アルキル-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレート誘導体の製造方法に関するものである。

請求の範囲7は、4-メチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドを酸化することによる4-メチル-N-(2-オキシプロピル)ベンズアミドの製造方法に関するものである。

請求の範囲1-9に共通の事項は2-メチル-c-5-{4-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-オキサゾール-4-イル]ブチル}-1, 3-ジオキサン-r-2-カルボン酸の中間体の製造方法である点であるが、請求の範囲1-6, 8, 9の製造方法により製造されるシス-5-アルキル-2-メチル-1, 3-ジオキサン-2-カルボキシレート誘導体と、請求の範囲7の製造方法により製造される4-メチル-N-(2-オキシプロピル)ベンズアミドとは、公知の最終生成物の、異なる構造部分に対応するものであるから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

(単一の国際出願が最終生成物の異なる構造部分に対応して異なる中間体を請求の範囲に記載している場合には、これらの中には発明の単一性がないと見なされる。)

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。