(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5905926号
(P5905926)
(45)発行日　平成28年4月20日(2016.4.20)　(24)登録日　平成28年3月25日(2016.3.25)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 333/12 (2006.01)　C07D 333/12

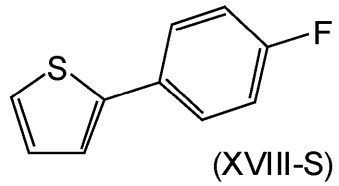
請求項の数 7　(全 86 頁)

(21)出願番号	特願2014-124295 (P2014-124295)	(73)特許権者	390033008
(22)出願日	平成26年6月17日 (2014.6.17)		ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ
(62)分割の表示	特願2011-531489 (P2011-531489)の分割		ＪＡＮＳＳＥＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡ　ＮＡＡＭＬＯＺＥ　ＶＥＮＮＯＯＴＳＣＨＡＰ
原出願日	平成21年10月15日 (2009.10.15)		ベルギー・ビー－２３４０－ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(65)公開番号	特開2014-167030 (P2014-167030A)	(73)特許権者	000002956
(43)公開日	平成26年9月11日 (2014.9.11)		田辺三菱製薬株式会社
審査請求日	平成26年6月17日 (2014.6.17)		大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号
(31)優先権主張番号	61/106,231	(74)代理人	110000741
(32)優先日	平成20年10月17日 (2008.10.17)		特許業務法人小田島特許事務所
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	61/106,260		
(32)優先日	平成20年10月17日 (2008.10.17)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

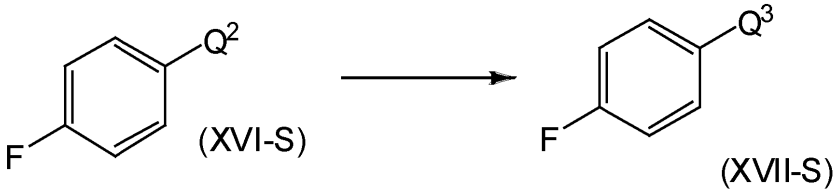
(54)【発明の名称】ＳＧＬＴの阻害物質として有用な化合物の調製方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）
【化１】



(XVIII-S)

の化合物の調製プロセスであって、
【化２】

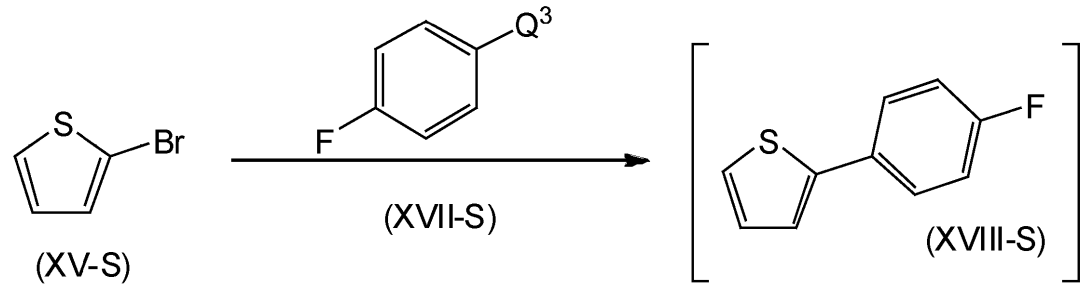


(XVI-S)　(XVII-S)

式中、Q^2がブロモ、クロロ又はヨードである式（ＸＶＩ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒中でマグネシウム剤と反応させて、式中、Q^3が、対応するグリニャール種である、対応

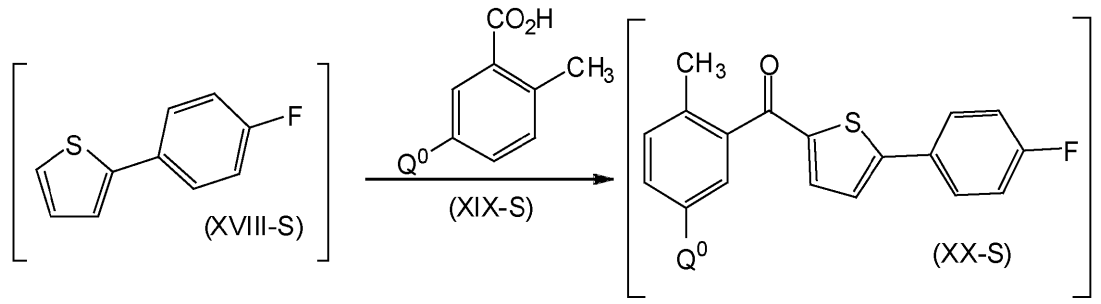
する式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させることと；

【化３】



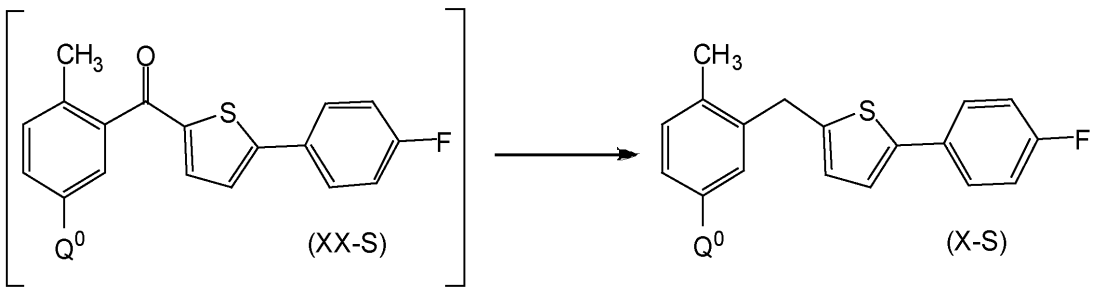
式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒中で、Ｎｉ又はＰｄ触媒の存在下で、前記式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させることと；

【化４】



前記式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を、式中、Q^0がブロモ又はヨードである式（ＸＩＸ－Ｓ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＸ－Ｓ）の化合物を生成させることと；

【化５】



前記式（ＸＸ－Ｓ）の化合物を還元して、対応する式（Ｘ－Ｓ）の化合物を生成させることと、を含む、プロセス。

【請求項２】

請求項１に記載のプロセスであって、式中、Q^2がブロモであり、Q^3がＭｇＢｒである、プロセス。

【請求項３】

請求項１に記載のプロセスであって、前記マグネシウム剤がマグネシウムである、プロセス。

【請求項４】

請求項１に記載のプロセスであって、前記Ｎｉ又はＰｄ触媒が１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタンニッケルジクロリドである、プロセス。

【請求項５】

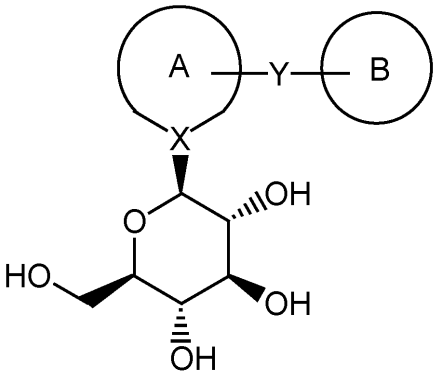
請求項１に記載のプロセスであって、前記式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、配位子の存在下で前記式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物と反応させる、プロセス。

【請求項６】

請求項５に記載のプロセスであって、前記Ｎｉ又はＰｄ触媒がＰｄ（ＯＡｃ）$_2$であり、前記配位子が１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパンである、プロセス。
【請求項７】
式中、Q^0がヨードである、請求項１に記載のプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、腸又は腎臓に存在しているナトリウム－グルコース共輸送体（ＳＧＬＴ）に対して阻害活性を有する化合物、例えば、１－グルコピラノシル－４－メチル－３－[５－(４－フルオロフェニル）－２－チエニルメチル]ベンゼンの前駆体を製造するための新規方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
食事療法及び運動療法は、真性糖尿病の処置に不可欠である。これらの療法において患者の症状が十分に制御されない場合には、糖尿病処置のためにインスリン又は経口抗糖尿病剤を更に用いる。現在、ビグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、インスリン抵抗性改善剤、及びα－グルコシダーゼ阻害物質が抗糖尿病剤として用いられている。しかしながら、これらの抗糖尿病剤は、種々の副作用を有する。例えば、ビグアニド化合物は乳酸アシドーシスを引き起し、スルホニル尿素化合物は著しい低血糖を引き起し、インスリン抵抗性改善剤は浮腫及び心不全を引き起し、α－グルコシダーゼ阻害物質は腹部膨満及び下痢を引き起す。このような状況下で、このような副作用を有しない、真性糖尿病を処置するための新規薬物を開発することが望まれている。
【０００３】
近年、高血糖症が真性糖尿病の発症及び進行性障害に関与していること、すなわちグルコース毒性理論が報告されている。すなわち、慢性の高血糖症はインスリン分泌の低下及び更にはインスリン感受性の低下を招き、結果として血糖濃度を上昇させて真性糖尿病が憎悪（self-exacerbated）することになる［非特許文献１；非特許文献２］。したがって、高血糖症を治療することにより前述の増悪サイクル（self-exacerbating cycle）を遮断して、真性糖尿病を予防又は治療することが可能となる。
【０００４】
高血糖症を治療する方法の１つとしては、過剰量のグルコースを直接尿に排出させることで、血中グルコース濃度を正常化することが考えられる。例えば、腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム－グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓におけるグルコースの再吸収が阻害され、これによりグルコースの尿への排出が促進され、この結果血中グルコース濃度が低下する。実際に、糖尿病の動物モデルに対して、ＳＧＬＴ阻害活性を有するフロリジンを持続的に皮下投与することにより、高血糖症を正常化し、長期間にわたって血糖濃度を正常のまま維持し、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善することができる。［非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５］。
【０００５】
更に、糖尿病の動物モデルをＳＧＬＴ阻害剤で長期間処置することにより、腎臓に有害な作用を全く受けることなく、又は電解質の血中濃度が不均衡になることなく、動物のインスリン分泌応答及びインスリン感受性が改善され、結果として、糖尿病性腎症及び糖尿病性神経障害の発症及び進行が防がれた［非特許文献６；非特許文献７；非特許文献８］。［上記のことから、ＳＧＬＴ阻害物質は糖尿病患者の血糖濃度を減少させ、更には真性糖尿病及び糖尿病合併症の発症並びに進行を防ぐことにより、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善することが見込まれ得る。
【０００６】
特許文献１は、ＳＧＬＴ阻害物質とその調製方法を開示している。
【先行技術文献】
【特許文献】

【０００７】
【特許文献１】Ｎｏｍｕｒａ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，米国特許出願第２００５／０２３３９８８号（２００５年１０月２０日公開）
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】Ｕｎｇｅｒ，Ｒ．Ｈ．ら、「Ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｅｍｉａ　ａｓ　ａｎ　ｉｎｄｕｃｅｒ　ａｓ　ｗｅｌｌ　ａｓ　ａ　ｃｏｎｓｅｑｕｅｎｃｅ　ｏｆ　ｉｍｐａｉｒｅｄ　ｉｓｌｅｔ　ｃｅｌｌ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｉｎｓｕｌｉｎ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ　ｏｆ　ｄｉａｂｅｔｅｓ」、Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ，１９８５，ｖｏｌ．２８，ｐｐ　１１９～１２１
【非特許文献２】Ｒｏｓｓｅｔｔｉ，Ｌ．ら、「Ｇｌｕｃｏｓｅ　Ｔｏｘｉｃｉｔｙ」、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ，１９９０，ｖｏｌ．１３，ｎｏ．６，ｐｐ　６１０～６３０
【非特許文献３】Ｒｏｓｓｅｔｔｉ，Ｌ．ら、「Ｃｏｒｒｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｅｍｉａ　ｗｉｔｈ　Ｐｈｌｏｒｉｚｉｎ　Ｎｏｒｍａｌｉｚｅｓ　Ｔｉｓｓｕｅ　ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ　ｔｏ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　ｉｎ　Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｒａｔｓ」，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．，１９８７，ｖｏｌ．７９，ｐｐ　１５１０～１５１５
【非特許文献４】Ｒｏｓｓｅｔｔｉ，Ｌ．ら、「Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｎｉｃ　Ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｅｍｉａ　ｏｎ　ｉｎ　Ｖｉｖｏ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　Ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ　ｉｎ　Ｐａｒｔｉａｌｌｙ　Ｐａｎｃｒｅａｔｅｃｔｏｍｉｚｅｄ　Ｒａｔｓ」，Ｊ．Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ．，１９８７，ｖｏｌ．８０，ｐｐ　１０３７～１０４４
【非特許文献５】Ｋａｈｎ，Ｂ．Ｂ．ら、「Ｎｏｒｍａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｂｌｏｏｄ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｉｎ　ｄｉａｂｅｔｉｃ　ｒａｔｓ　ｗｉｔｈ　ｐｈｌｏｒｉｚｉｎ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｒｅｖｅｒｓｅｓ　ｉｎｓｕｌｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｔｒａｎｓｐｏｒｔ　ｉｎ　ａｄｉｐｏｓｅ　ｃｅｌｌｓ　ｗｉｔｈｏｕｔ　ｒｅｓｔｏｒｉｎｇ　ｇｌｕｃｏｓｅ　ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ　ｇｅｎｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ」、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，１９９１，ｖｏｌ．８７，ｐｐ　５６１～５７０
【非特許文献６】Ｔｓｕｊｉｈａｒａ，Ｋ．ら、「Ｎａ＋－Ｇｌｕｃｏｓｅ　Ｃｏｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ（ＳＧＬＴ）Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ａｓ　Ａｎｔｉｄｉａｂｅｔｉｃ　Ａｇｅｎｔｓ．４．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ａｎｄ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ　ｏｆ　４’－Ｄｅｈｙｄｒｏｘｙｐｈｌｏｒｉｚｉｎ　Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ　Ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ　ｏｎ　ｔｈｅ　Ｂ　Ｒｉｎｇ」、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９９，ｖｏｌ．４２，ｐｐ　５３１１～５３２４
【非特許文献７】Ａｒａｋａｗａ，Ｋ．ら、「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　ｄｉａｂｅｔｉｃ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　ｉｎ　Ｃ５７ＢＬ／Ｋｓ－ｄｂ／ｄｂ　ｍｉｃｅ　ｂｙ　ｏｒａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａ＋－ｇｌｕｃｏｓｅ　ｃｏｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｔ－１０９５，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２００１，ｖｏｌ．１３２，ｐｐ　５７８～５８６
【非特許文献８】Ｕｅｔａ，Ｋ．ら。「Ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｗｉｔｈ　ｔｈｅ　Ｎａ＋－ｇｌｕｃｏｓｅ　ｃｏｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｔ－１０９５　ｃａｕｓｅｓ　ｓｕｓｔａｉｎｅｄ　ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ　ｉｎ　ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｅｍｉａ　ａｎｄ　ｐｒｅｖｅｎｔｓ　ｄｉａｂｅｔｉｃ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ　ｉｎ　Ｇｏｔｏ－ｋａｋｉｚａｋｉ　Ｒａｔｓ」、Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２００５，ｖｏｌ．７６，ｐｐ　２６５５～２６６８
【発明の概要】
【０００９】
本発明は、
【００１０】

【化１】



（Ｉ）

式中、環Ａ及び環Ｂが以下の

（１）環Ａは所望により置換された不飽和の単環式複素環であり、かつ環Ｂは所望により置換された不飽和の単環式複素環、所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環、又は所望により置換されたベンゼン環である；あるいは

（２）環Ａは所望により置換されたベンゼン環であり、かつ環Ｂは所望により置換された不飽和の単環式複素環、又は所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、式中、Ｙは縮合したヘテロ二環式複素環の複素環と結合している；あるいは

（３）環Ａは所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、式中、糖部分Ｘ－（糖）及び部分－Ｙ－（環Ｂ）は両方とも、縮合ヘテロ二環式複素環の同じ複素環にあり、かつ環Ｂは所望により置換された不飽和の単環式複素環、所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環、又は所望により置換されたベンゼン環である；のうちの１つであり、

Ｘは炭素原子であり、

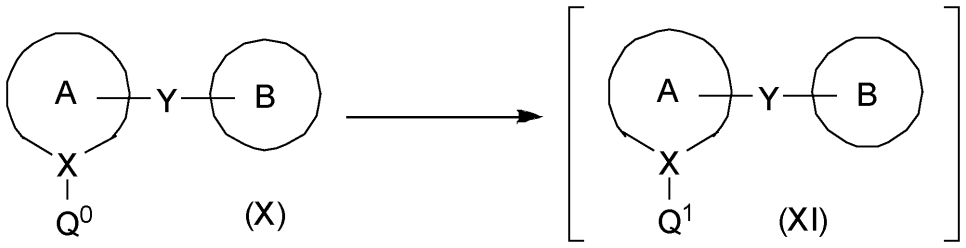
Ｙは－（CH_2）$_n$－であり、ここでｎは１又は２であり、

但し環Ａにおいては－Ｘ－は不飽和結合の一部である、式（Ｉ）の化合物

あるいはそれらの薬剤として許容される塩又は溶媒和物の、調製プロセスであって、

【００１１】

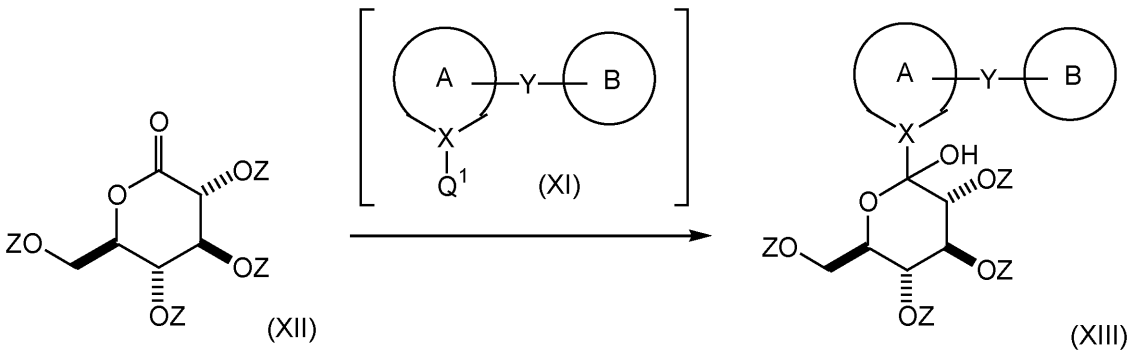
【化２】



式中、Q^0がブロモ又はヨードである式Ｘの化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、ジ（$C_{1\sim4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、Q^1が、対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである、対応する式（ＸＩ）の化合物を生成させることと、

【００１２】

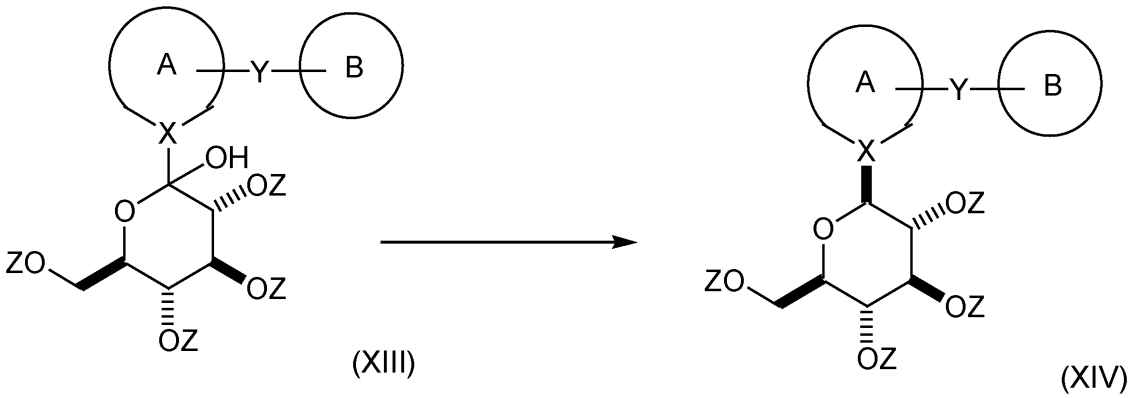
【化３】



式（ＸＩ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、式中、Ｚは酸素保護基である式（ＸＩＩ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成させることと、

【００１３】

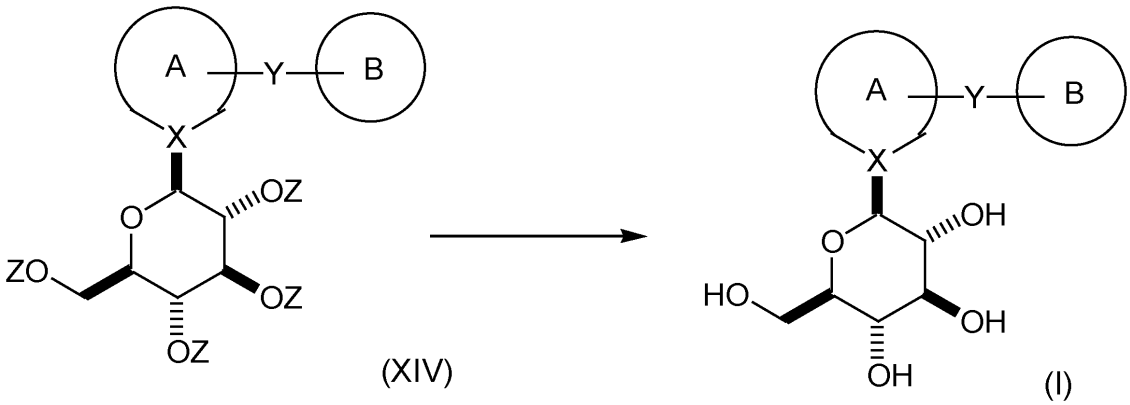
【化４】



式（ＸＩＩＩ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、シラン剤の存在下で、約０℃～約還流温度の範囲の温度にてルイス酸と反応させて、対応する式（ＸＩＶ）の化合物を生成させることと、

【００１４】

【化５】



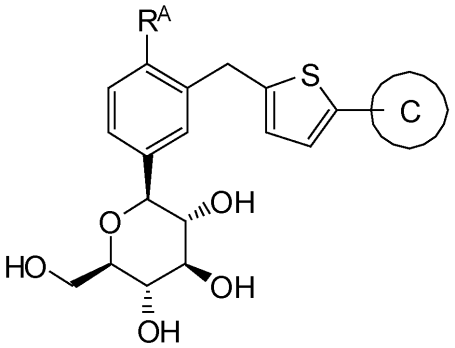
式（ＸＩＶ）の化合物を脱保護して、対応する式（Ｉ）の化合物を生成させることと、を含む、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスを目的とする。

【００１５】

一実施形態では、本発明は、

【００１６】

【化６】



（ＩＡ’）

式中、

R^Aはハロゲン又は低級アルキルであり、

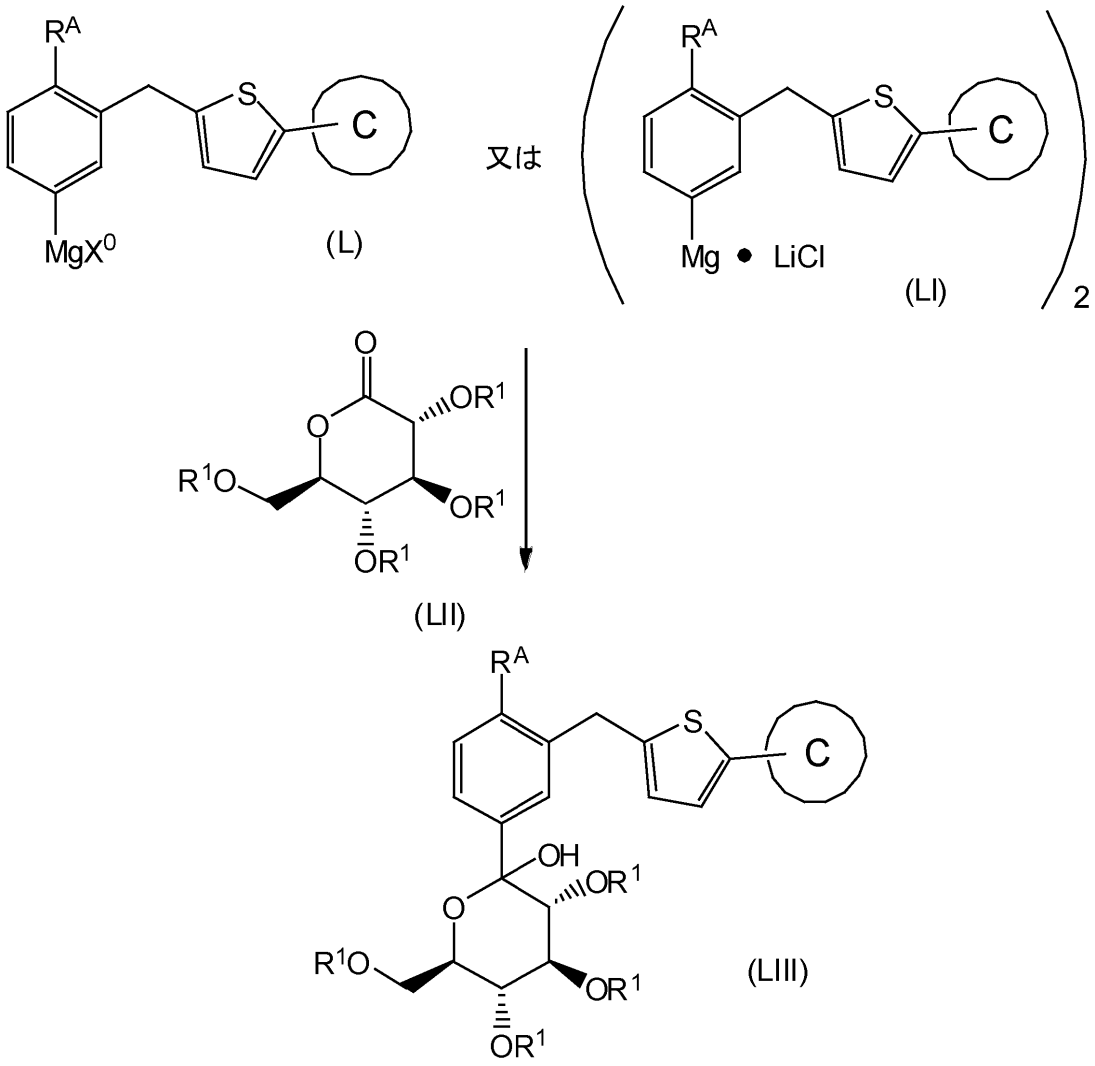
環Ｃはハロゲン、シアノ、低級アルキル、ハロ－低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ－低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンオキシ、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ、カルバモイル、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたフェニルであり、

又は、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、ハロ－低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ－低級アルコキシ、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ、カルバモイル、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたヘテロシクリルである、

式（ＩＡ’）の化合物、及びそれらの薬剤として許容される塩の新規の調製プロセスを目的とし、

【００１７】

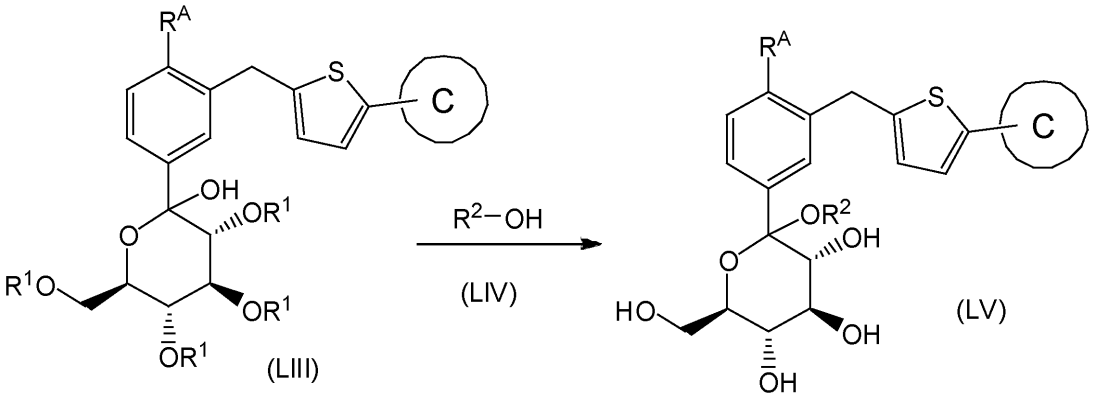
【化７】



式中、X^0がＣｌ、Ｂｒ、Ｉ及びＣｌ・ＬｉＣｌからなる群から選択される式（Ｌ）の化合物、あるいは式（ＬＩ）の化合物を、式中、R^1がトリ－低級アルキルシリルである式（ＬＩＩ）の化合物と反応させて、対応する式（ＬＩＩＩ）の化合物を生成させる工程と、

【００１８】

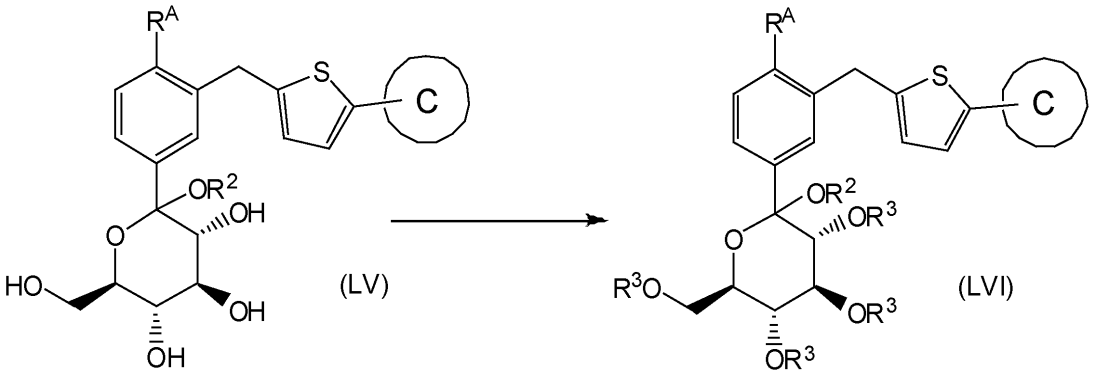
【化８】



式（ＬＩＩＩ）の化合物を、酸の存在下で、式中、R^2が低級アルキルである式（ＬＩＶ）のアルコールと反応させて対応する式（ＬＶ）の化合物を生成させる工程と、

【００１９】

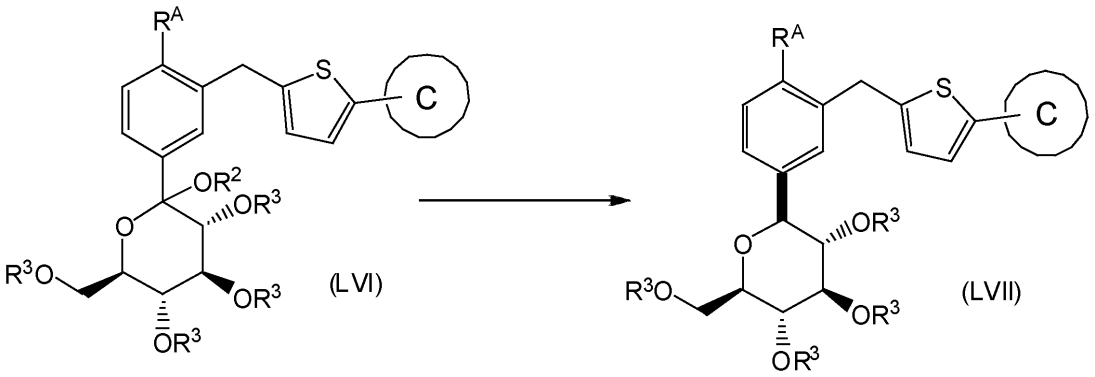
【化９】



式（ＬＶ）の化合物上のヒドロキシル基を保護して、式中、各R^3がヒドロキシル基保護基である対応する式（ＬＶＩ）の化合物を生成させる工程と、

【００２０】

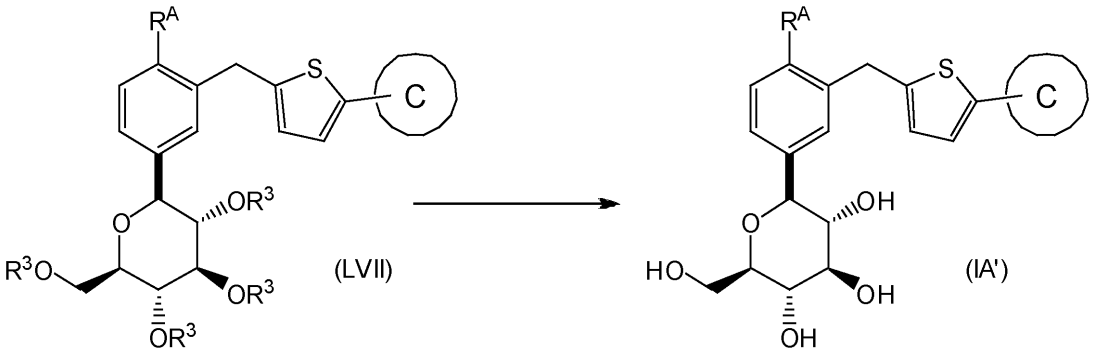
【化１０】



式（ＬＶＩ）の化合物を還元して、対応する式（ＬＶＩＩ）の化合物を生成させる工程と、

【００２１】

【化１１】



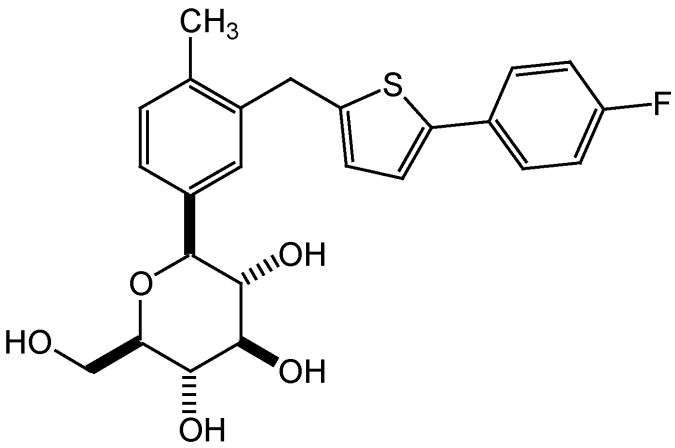
式（ＬＶＩＩ）の化合物のヒドロキシル上の保護基を除去して、対応する式（ＩＡ’）の化合物を生成させる工程と、を含む。

【００２２】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ－Ｓ）の化合物

【００２３】

【化１２】

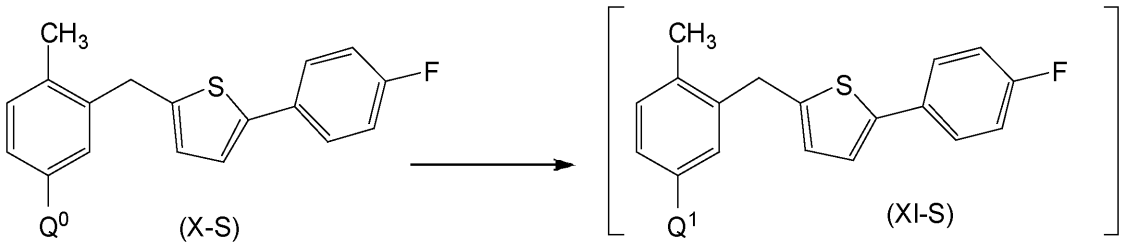


（Ｉ－Ｓ）

あるいはその溶媒和物（１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼンとしても既知）の、調製プロセスを目的とし、

【００２４】

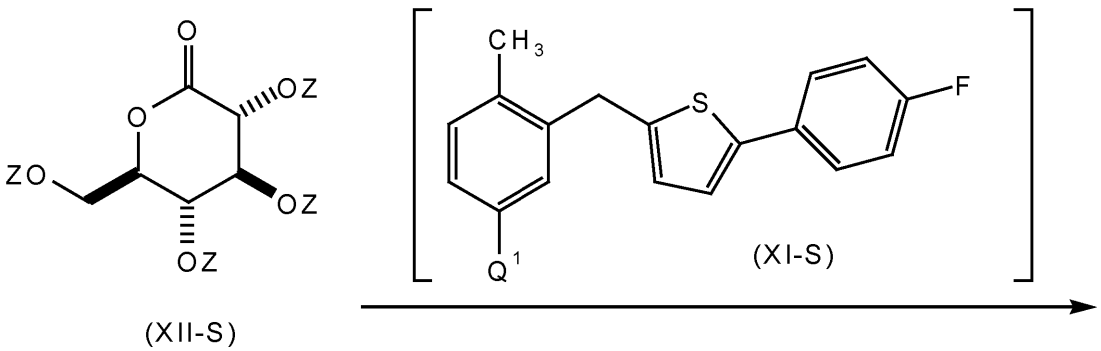
【化１３】



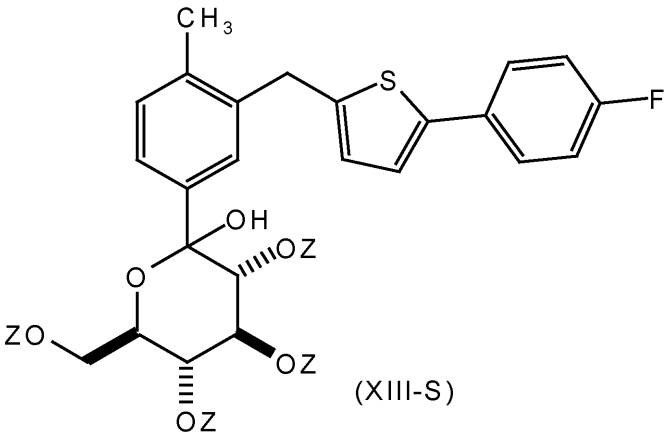
式中、Q^0がブロモ又はヨードである式（Ｘ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、ジ（$C_{1\sim4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、Q^1が、対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである、対応する式（ＸＩ－Ｓ）の化合物を生成させることと、

【００２５】

【化１４】



(XII-S)

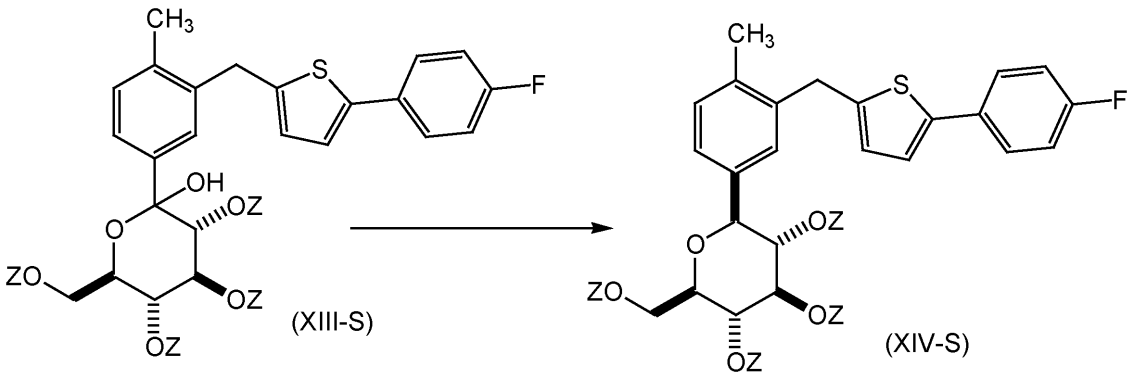


(XIII-S)

式（ＸＩ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、式中、Ｚは酸素保護基である式（ＸＩＩ－Ｓ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させることと、

【００２６】

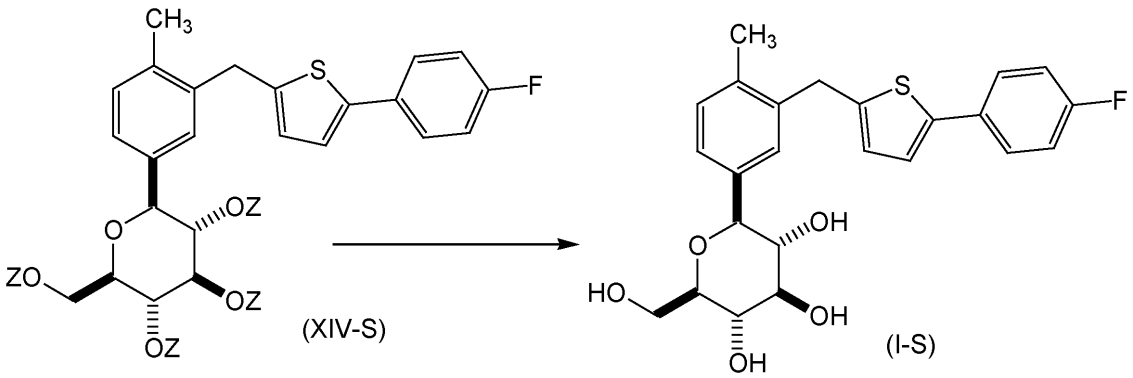
【化１５】



式（ＸＩＩＩ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、シラン剤の存在下で、約０℃～約還流温度の範囲の温度にてルイス酸と反応させて、対応する式（ＸＩＶ－Ｓ）の化合物を生成させることと、

【００２７】

【化１６】



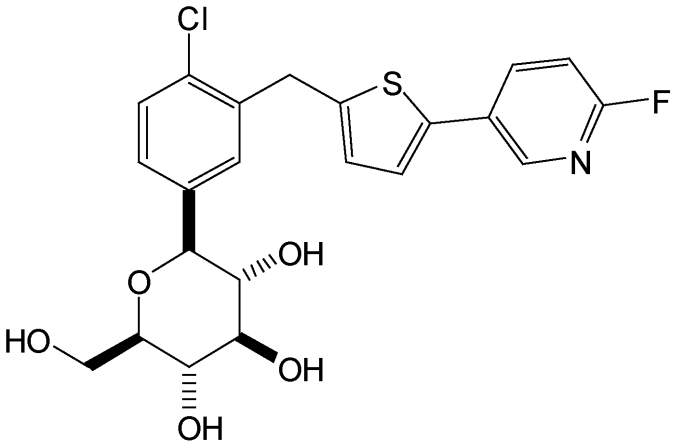
式（ＸＩＶ－Ｓ）の化合物を脱保護して、対応する式（Ｉ－Ｓ）の化合物を生成させることと、を含む。

【００２８】

別の実施形態では、本発明は、式（Ｉ－Ｋ）の化合物

【００２９】

【化１７】

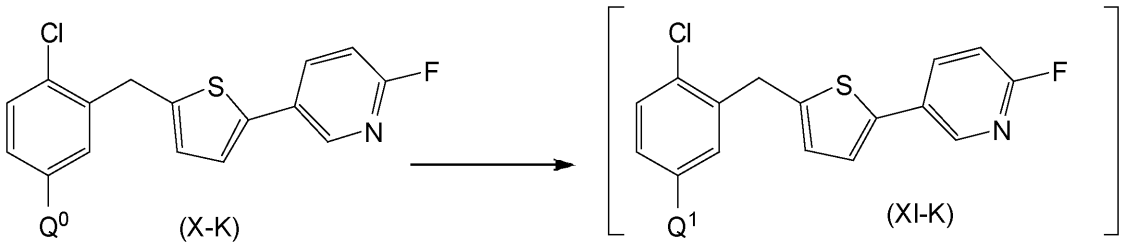


（Ｉ－Ｋ）

あるいはその薬剤として許容される塩又は溶媒和物（１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（４－フルオロ－３－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼンとしても既知）を調製するためのプロセスを目的とし、

【００３０】

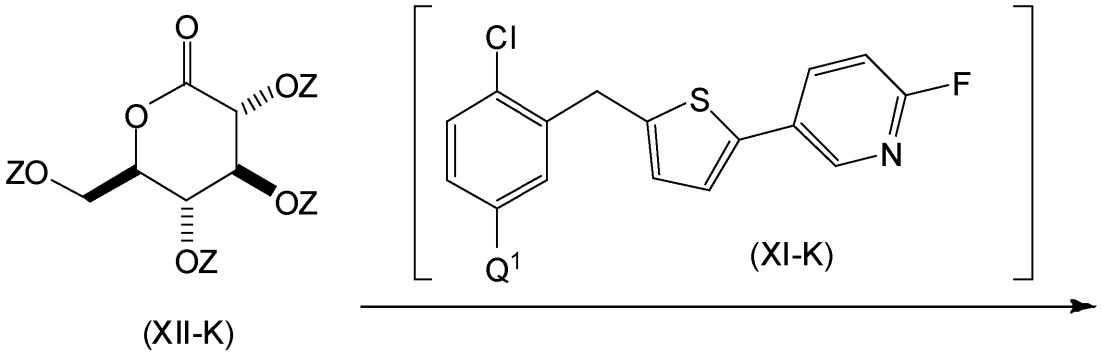
【化１８】

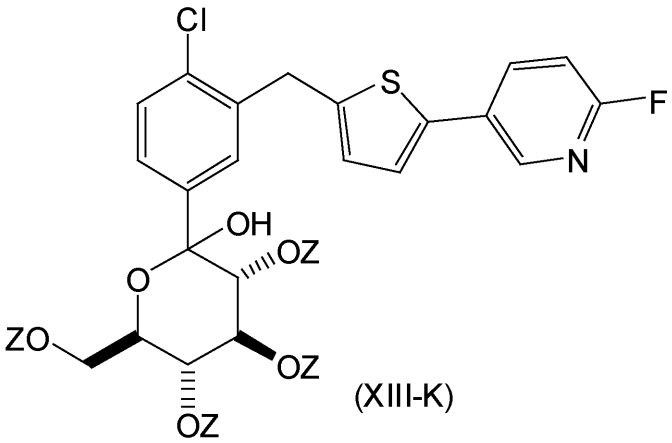


式中、Q^0がブロモ又はヨードである式（Ｘ－Ｋ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、ジ（$C_{1\sim4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は$C_{1\sim4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、Q^1が対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである、対応する式（ＸＩ－Ｋ）の化合物を生成させることと、

【００３１】

【化１９】

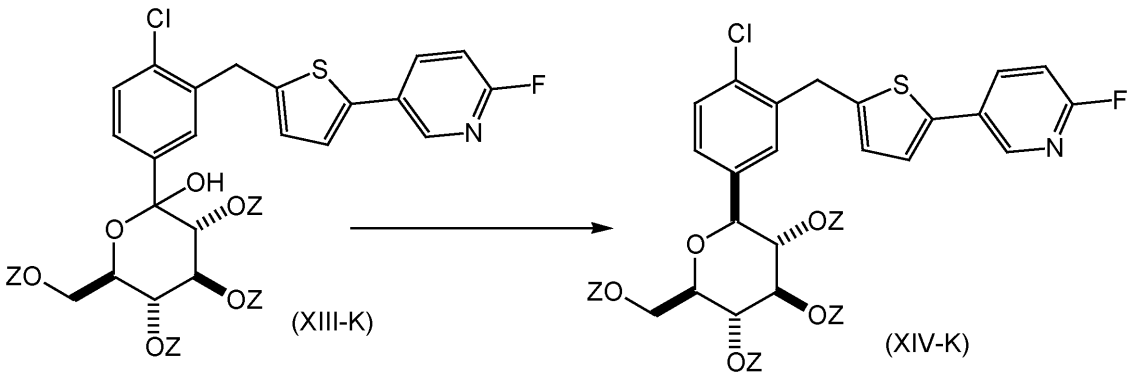




式（ＸＩ－Ｋ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度にて、式中、Ｚは酸素保護基である式（ＸＩＩ－Ｋ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させることと、

【００３２】

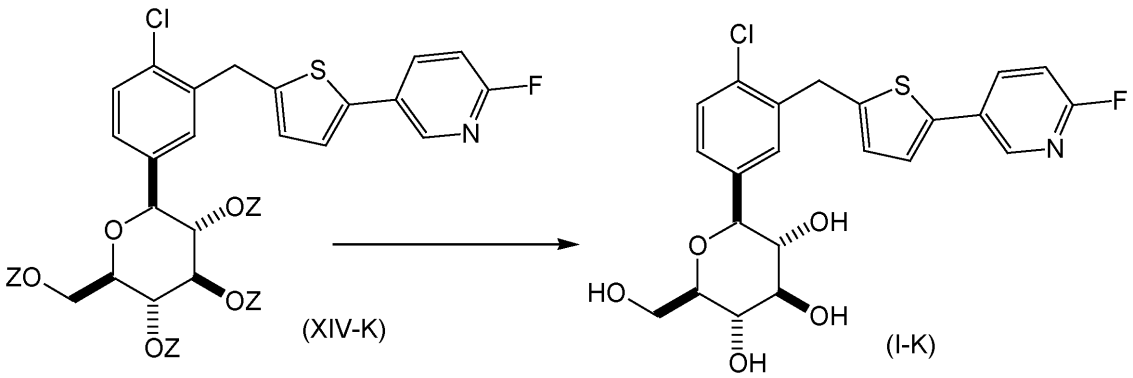
【化２０】



式（ＸＩＩＩ－Ｋ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、シラン剤の存在下で、約０℃～約還流温度の範囲の温度にてルイス酸と反応させて、対応する式（ＸＩＶ－Ｋ）の化合物を生成させることと、

【００３３】

【化２１】



式（ＸＩＶ－Ｋ）の化合物を脱保護して、対応する式（Ｉ－Ｋ）の化合物を生成させることと、を含む。

【００３４】

本発明は、本明細書の以下のスキーム４及び５でより詳細に記載されるような、式（Ｘ－Ｓ）の化合物及び式（Ｘ－Ｋ）の化合物を調製するためのプロセスを更に目的とする。

【００３５】

本発明は、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って製造される製品を更に目的とする。

【００３６】

本発明の実例は、薬剤として許容される担体を含む医薬組成物、及び本明細書に記載の方法のいずれかに従って製造される製品である。本発明の実例は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って製造される製品と、薬剤として許容される担体とを混合することにより製造される医薬組成物である。本発明の実例は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って製造される製品と、薬剤として許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法である。

【００３７】

本発明の例証は、治療上の有効量の上記の化合物又は医薬組成物のいずれかを、それを必要とする患者に投与することを含む、ＳＧＬＴにより介在される疾患を処置する（真性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒の遅延、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸の血中濃度の上昇、グリセロールの血中濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド症、シンドロームＸ、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症又は高血圧症の進行若しくは発症を処置する又は遅延させることを含む）方法である。

【００３８】

本発明の更なる例証は、単独で、又は抗糖尿病剤、糖尿病性合併症処置剤、抗肥満剤、血圧降下剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化症剤、及び／若しくは抗高脂血症剤の少なくとも１種と組み合わせて、治療的上の有効量の上記化合物又は医薬組成物のいずれかを、処置を必要とする患者に投与することを含む、Ｉ型及びＩＩ型真性糖尿病を処置する方法である。

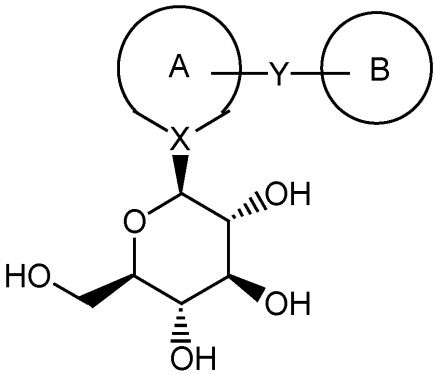
【発明を実施するための形態】

【００３９】

本発明は、

【００４０】

【化２２】



（Ｉ）

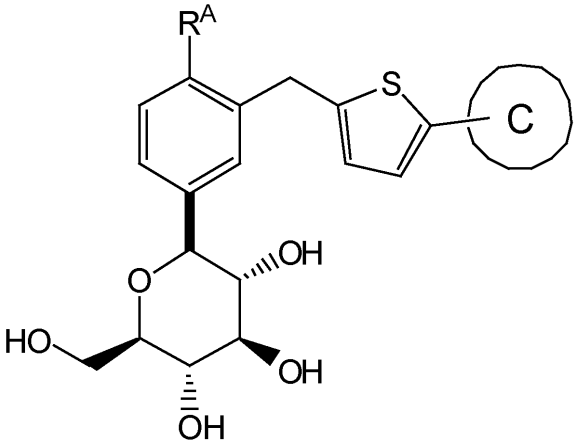
式中、Ｘ、Ｙ、環Ａ及び環Ｂは本明細書に定義される通りのものである、式（Ｉ）の化合物、並びに、それらの薬剤として許容される塩又は溶媒和物の、本明細書で更に詳述するような調製プロセスを目的とする。式（Ｉ）の化合物は、哺乳類種の腸及び腎臓に存在するナトリウム－グルコース共輸送体に対する阻害活性を呈し、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、肥満、及び創傷治癒の遅延のような、真性糖尿病又は糖尿病性合併症の処置に有用である。一実施形態では、本発明は、本明細書で更に詳述する式（Ｉ－Ｓ）の化合物の調製方法を目的とする。他の実施形態では、本発明は、本明細書で詳述する式（Ｉ－Ｋ）の化合物の調製方法を目的とする。

【００４１】

本発明は、

【００４２】

【化２３】



（ＩＡ’）

式中、R^A及び環Ｃは本明細書に定義される通りのものである、式（ＩＡ’）の化合物、並びに、それらの薬剤として許容される塩の調製方法を更に目的とする。式（ＩＡ’）の化合物は、ナトリウム依存性グルコース輸送の阻害剤としての活性を有することが既知であり、優れた血糖低下効果を示す。したがって、式（ＩＡ’）の化合物は真性糖尿病、糖尿病合併症（例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害及び糖尿病性腎症）並びに肥満などの関連性の疾患の処置又は予防に有用なものである可能性がある。

【００４３】

本発明は、式（Ｘ－Ｓ）の化合物及び式（Ｘ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを更に目的とし、これらの化合物は、式（Ｉ）の化合物の合成、より具体的には式（Ｉ－Ｓ）の化合物及び式（Ｉ－Ｋ）の化合物の合成に有用な中間体である。

【００４４】

用語「ハロゲン」には、塩素、臭素、フッ素及びヨードが挙げられる。式（Ｉ）の化合物上の置換基について指すとき、用語「ハロゲン原子」又は「ハロ」は塩素、臭素及びフッ素を意味することができ、塩素及びフッ素が好ましい。

【００４５】

用語「アルキル基」は、１～１２個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖飽和一価炭化水素鎖を意味する。１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基が好ましく、１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基がより好ましい。その例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｔ－ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、４，４－ジメチルペンチル基、オクチル基、２，２，４－トリメチルペンチル基、ノニル基、デシル基、及びその種々の分枝鎖異性体である。更に、アルキル基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に列挙するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００４６】

用語「低級アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和一価炭化水素鎖を意味する。好ましくは、「低級アルキル」は、１～４個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の炭素鎖を意味する。最も好ましくは、「低級アルキル」は、１～２個の炭素原子を有する直鎖炭素鎖を意味する。「低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル及びこれらの様々な分枝鎖異性体が挙げられる。

【００４７】

用語「アルキレン基」又は「アルキレン」は、１～１２個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖二価飽和炭化水素鎖を意味する。１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキレン基が好ましく、１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキレン基がより好ましい。これらの例はメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基などである。必要に応じて、アルキレン基は、所望により上述の「アルキル基」と同じ様式で置換され得る。アルキレン基が上記定義のようにベンゼン環の２つの異なる炭素原子に結合する場合、それらは結合する炭素原子とともに、環化（annelated）５、６又は７員炭素環を形成し、所望により１つ以上の以下に定義する置換基で置換され得る。

【００４８】

用語「アルケニル基」は、２～１２個の炭素原子、及び少なくとも１つの二重結合を有する直鎖又は分枝鎖一価炭化水素鎖を意味する。好ましいアルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、２～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基がより好ましい。その例は、ビニル基、２－プロペニル基、３－ブテニル基、２－ブテニル基、４－ペンテニル基、３－ペンテニル基、２－ヘキセニル基、３－ヘキセニル基、２－ヘプテニル基、３－ヘプテニル基、４－ヘプテニル基、３－オクテニル基、３－ノネニル基、４－デセニル基、３－ウンデセニル基、４－ドデセニル基、４，８，１２－テトラデカトリエニル基などである。アルケニル基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００４９】

用語「アルケニレン基」は、２～１２個の炭素原子、及び少なくとも１つの二重結合を有する直鎖又は分枝鎖二価炭化水素鎖を意味する。２～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニレン基が好ましく、２～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニレン基がより好ましい。その例は、ビニレン基、プロペニレン基、ブタジエニレン基などである。必要に応じて、アルキレン基は所望により、必要に応じて以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。アルケニレン基が上記定義のようにベンゼン環の２つの異なる炭素原子に結合する場合、それらは結合する炭素原子とともに、環化５、６又は７員炭素環（例えば、縮合ベンゼン環）を形成し、所望により１つ以上の以下に定義する置換基で置換され得る。

【００５０】

用語「アルキニル基」は、少なくとも１つの三重結合を有する直鎖又は分枝鎖一価炭化水素鎖を意味する。好ましいアルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基であり、２～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基がより好ましい。その例は、２－プロピニル基、３－ブチニル基、２－ブチニル基、４－ペンチニル基、３－ペンチニル基、２－ヘキシニル基、３－ヘキシニル基、２－ヘプチニル基、

３－ヘプチニル基、４－ヘプチニル基、３－オクチニル基、３－ノニニル基、４－デシニル基、３－ウンデシニル基、４－ドデシニル基などである。アルキニル基は所望によりかつ独立して、必要に応じて以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５１】

用語「シクロアルキル基」は、３～１２個の炭素原子を有する単環式又は二環式一価飽和炭化水素環を意味し、３～７個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環がより好ましい。その例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基などのような、単環式アルキル基及び二環式アルキル基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。シクロアルキル基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により必要に応じて環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び縮環した不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５２】

用語「シクロアルキリデン基」は、３～１２個の炭素原子を有する単環式又は二環式二価飽和炭化水素環を意味し、３～６個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環が好ましい。その例は、シクロプロピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリジン基、シクロヘキシリデン基などのような、単環式アルキリデン基及び二環式アルキリデン基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルキリデン基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５３】

用語「シクロアルケニル基」は、４～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの二重結合を有する単環式又は二環式一価不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルケニル基は、４～７個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。これらの例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基などのような単環式アルケニル基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルケニル基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５４】

用語「シクロアルキニル基」は、６～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの三重結合を有する単環式又は二環式不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルキニル基は、６～８個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。その例は、シクロオクチニル基、シクロデシニル基のような単環式アルキニル基である。これらの基は所望により、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルキニル基は所望によりかつ独立して、飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５５】

用語「アリール基」は、６～１０個の炭素原子を有する単環式又は二環式一価芳香族炭化水素基を意味する。その例は、フェニル基、ナフチル基（１－ナフチル基及び２－ナフ

チル基を含む）である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。それに加えて、アリール基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５６】

用語「不飽和の単環式複素環」は、独立して窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する不飽和炭化水素環を意味し、好ましいものは、独立して窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する４～７員の飽和又は不飽和炭化水素環である。その例は、ピリジン、ピリミジンン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、４，５－ジヒドロオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールなどである。その中でも、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、及びチアゾールを好ましく用いることができる。「不飽和の単環式複素環」は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５７】

用語「不飽和の縮合二環式複素環」は、上述の不飽和の単環式複素環と縮環した飽和又は不飽和炭化水素環を含む炭化水素環を意味し、上記飽和炭化水素環及び上記不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、ＳＯ又はSO_2を含有してもよい。「不飽和の縮合二環式複素環」としては、例えば、ベンゾチオフェン、インドール、テトラヒドロベンゾチオフェン、ベンゾフラン、イソキノリン、チエノチオフェン、チエノピリジン、キノリン、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インダゾール、ジヒドロイソキノリンなどが挙げられる。更に、「複素環」としてはまた、その可能なＮ－又はＳ－オキシドが挙げられる。

【００５８】

用語「ヘテロシクリル」は、上述の不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環の一価基、及び上述の不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環の飽和バージョンの一価基を意味する。必要に応じて、ヘテロシクリルは所望によりかつ独立して、以下に言及するような１～４個の置換基で置換され得る。

【００５９】

本発明の実施形態では、式（ＩＡ’）の化合物において、用語「ヘテロシクリル」は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有している、不飽和炭化水素環の一価の基を指し、好ましいものは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有している、４～７員の飽和又は不飽和炭化水素環である。「ヘテロシクリル」の例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、４，５－ジヒドロオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、及びテトラゾリルが挙げられる。好ましい「ヘテロシクリル」の例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルが挙げられる。

【００６０】

用語「アルカノイル基」は、ホルミル基を意味し、「アルキル基」をカルボニル基に結合させることにより形成されるものである。

【００６１】

用語「アルコキシ基」は、「アルキル基」を酸素原子に結合させることにより形成されるものを意味する。

【００６２】

用語「低級アルコキシ」は、酸素原子と結合した上記の低級アルキル基を指す。好まし

くは、「低級アルコキシ」は、１～４個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖のアルキル－オキシ基を意味する。「低級アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔ－ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びこれらの様々な分枝鎖異性体が挙げられる。

【００６３】

上記の各基のための置換基としては、例えばハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素）、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン基、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、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロ－シクリルカルボニル基、アルコキシ－カルボニル基、アルケニルオキシ－カルボニル基、アルキニルオキシ－カルボニル基、シクロアルキルオキシ－カルボニル基、シクロアルケニル－オキシ－カルボニル基、シクロ－アルキニル－オキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロ－シクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニル－カルボニルオキシ基、アルキニル－カルボニルオキシ基、シクロアルキル－カルボニルオキシ基、シクロアルケニル－カルボニルオキシ基、シクロアルキニル－カルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ－シクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニル－チオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニル－チオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキル－アミノ基、モノ－又はジ－アルカノイルアミノ基、モノ－又はジ－アルコキシ－カルボニル－アミノ基、モノ－又はジ－アリールカルボニル－アミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキル－スルホニル－アミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキル－カルバモイル基、モノ－又はジ－アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニル－スルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキル－スルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニル－スルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリル－スルフィニル基、アルキル－スルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニル－スルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリール－スルホニル基及びヘテロシクリルスルホニル基が挙げられる。上述の各基は所望によりこれらの置換基で置換され得る。

【００６４】

更に、ハロアルキル基、ハロ－低級アルキル基、ハロアルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、ハロフェニル基又はハロヘテロシクリル基のような用語は、アルキル基、低級アルキル基、アルコキシ基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヘテロシクリル基（以後、アルキル基等、と称する）がそれぞれ１つ以上のハロゲン原子で置換されていることを意味する。好ましいものは、１～７個のハロゲン原子で置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、１～５個のハロゲン原子で置換されているアルキル基などである。同様に、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ－低級アルキル基、ヒドロキシアルコキシ基、ヒドロキシ－低級アルコキシ基、及びヒドロキシフェニル基のような用語は、１つ以上のヒドロキシ基で置換されているアルキル基などを意味する。好ましいものは、１～４個のヒドロキシ基で置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、１～２個のヒドロキシ基で置換されているアルキル基などである。更に、アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アルコキシ－低級アルキル基、低級アルコキシ－低級アルキル基、アルコキシアルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、アルコキシ－低級アルコキシ基、低級アルコキシ－低級アルコキシ基、アルコキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基のような用語は、１つ以上のアルコキシ基で置換されているアルキル基など

を意味する。好ましいものは、１～４個のアルコキシ基で置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、１～２個のアルコキシ基で置換されているアルキル基などである。

【００６５】

用語「アリールアキル」及び「アリールアルコキシ」は、単独で又は別の基の一部として用いられるとき、アリール置換基を有する、上記のようなアルキル及びアルコキシ基を指す。

【００６６】

本明細書中の式の定義で用いられる用語「低級」は、特に規定しない限り、１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭素鎖を意味する。より好ましくは、１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭素鎖を意味する。

【００６７】

用語「プロドラッグ」は、酢酸塩、ピバル酸塩、炭酸メチル、安息香酸塩などを生成させるための従来の方法により、式Ｉの化合物の１つ以上のヒドロキシ基を、アルキル、アルコキシ又はアリールで置換されているアシル化剤と反応させることにより形成される、エステル又は炭酸塩を意味する。更に、プロドラッグはまた、エステル又はアミドを含み、これは同様に、式Ｉの化合物の１つ以上のヒドロキシ基を、従来の方法により、縮環剤を用いてα－アミノ酸又はβ－アミノ酸と反応させることにより形成される。

【００６８】

式Ｉの化合物の薬剤として許容される塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどのようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのようなアルカリ土類金属塩；亜鉛又はアルミニウム塩、アンモニウム、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、ｔ－ブチルアミン、ｔ－オクチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、Ｎ－メチルグルコサミン、トリエタノールアミン、及びデヒドロアビエチルアミン、のような有機塩基塩、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸塩、又はギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などのような有機酸塩、又はアスパラギン酸、グルタミン酸のような酸性アミノ酸塩などが挙げられる。

【００６９】

本発明の化合物はまた、立体異性体の混合物又はそれぞれの純粋な若しくは実質的に純粋な異性体を含む。例えば、本化合物は所望によりいずれか１個の置換基を含有する炭素原子に、１つ以上の不斉中心を有してもよい。それ故、式Ｉの化合物は、鏡像異性体若しくはジアステレオマー又はその混合物の形で存在してもよい。本化合物（Ｉ）が二重結合を含有するとき、本化合物は、幾何異性体（シス－化合物、トランス－化合物）の形態で存在してもよく、本化合物（Ｉ）がカルボニルのような不飽和結合を含有するとき、本化合物は、互変異性体の形態で存在してもよく、本化合物はまた、これらの異性体又はその混合物を含む。ラセミ混合物、鏡像異性体又はジアステレオマーの形の出発化合物を、本化合物を調製する方法で用いてもよい。本化合物がジアステレオマー又は鏡像異性体の形で得られるとき、それらはクロマトグラフィー又は分別晶出のような従来の方法により分離できる。

【００７０】

更に、本化合物（Ｉ）は、これらの分子内塩、水和物、溶媒和物又は多形体（多形体）を含む。

【００７１】

所望により置換された、本発明の不飽和の単環式複素環の例としては、所望によりハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン基、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、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキ

ルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、モノ－又はジ－アルカノイルアミノ基、モノ－又はジ－アルコキシカルボニルアミノ基、モノ－又はジ－アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、モノ－又はジ－アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基及びヘテロシクリルスルホニル基からなる群から選択される１～５個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環が挙げられ、各置換基は、所望により更にこれらの置換基により置換され得る。

【００７２】

所望により置換された本発明の不飽和の縮合ヘテロ二環式の複素環の例としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン基、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、シクロアルキリデン－メチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニル－カルボニル基、シクロアルキニル－カルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシ－カルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシ－カルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロ－アルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロ－アルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリル－カルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、モノ－又はジ－アルカノイル－アミノ基、モノ－又はジ－アルコキシカルボニルアミノ基、モノ－又はジ－アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキル－スルホニルアミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、モノ－又はジ－アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロ－アルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスル

ホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロ－アルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基及びヘテロシクリルスルホニル基からなる群から選択される１～５個の置換基で所望により置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式の複素環が挙げられ、各置換基は、所望により更にこれらの置換基により置換され得る。

【００７３】

所望により置換された本発明のベンゼン環の例としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン基、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、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、モノ－又はジ－アルカノイルアミノ基、モノ－又はジ－アルコキシカルボニルアミノ基、モノ－又はジ－アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、モノ－又はジ－アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリルスルホニル基、アルキレン基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基及びアルケニレン基からなる群から選択される１～５個の置換基で所望により置換され得るベンゼン環が挙げられ、各置換基は、所望により更にこれらの置換基により置換され得る。

【００７４】

更に、所望により置換され得るベンゼン環の例としては、アルキレン基で置換されて、それに結合する炭素原子とともに環化炭素環を形成するベンゼン環が挙げられ、またアルケニレン基で置換されて、それに結合する炭素原子とともに縮合ベンゼン環のような環化炭素環を形成するベンゼン環が挙げられる。

【００７５】

所望により置換され得る不飽和の単環式複素環の好ましい例としては、所望により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスル

ホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環が挙げられる。

【００７６】

所望により置換され得る不飽和の縮合二環式複素環の好ましい例としては、所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の縮合二環式複素環が挙げられる。

【００７７】

所望により置換され得るベンゼン環の好ましい例としては、所望により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、及びアルケニレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環が挙げられる。

【００７８】

本発明の他の好ましい実施形態では、所望により置換された不飽和の単環式複素環は、所望によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環は、所望によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキル－スルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、並びに

所望により置換されたベンゼン環は、所望によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル（alklsulfinyl）基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基及びアルケニレン基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環であり、

不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環及びベンゼン環上の、上述の置換基はそれぞれ更にハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、オキソ基、カルバモイル基及びモノ－又はジ－アルキルカルバモイル基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得る。

【００７９】

好ましい実施形態では、所望により置換された不飽和の単環式複素環は、所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環は、所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、並びに

所望により置換されたベンゼン環は、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基及びアルケニレン基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環であり、

各不飽和の単環式複素環、不飽和縮合ヘテロ二環式複素環及びベンゼン環上の、上述の置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基及びモノ－又はジ－アルキルカルバモイル基からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で更で置換され得る。

【００８０】

別の好ましい実施形態では、

（１）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ

基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

環Ｂは、不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合二環式複素環又はベンゼン環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びアルケニレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されてもよく、

（２）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びアルケニレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環であり、

環Ｂは、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されてもよく、あるいは

（３）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の縮合二環式複素環であり、

環Ｂは、不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合二環式複素環又はベンゼン環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、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、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ－又はジ－アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－又はジ－アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置

換基で置換されてもよく、
ここで環Ａ及び環Ｂ上の上述の置換基はそれぞれ、所望により、独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、モノ－又はジ－アルキルアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、及びモノ－又はジ－アルキルカルバモイル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る。
【００８１】
本発明のより好ましい実施形態では、環Ａ及び環Ｂは、
（１）環Ａは、所望によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はオキソ基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、かつ環Ｂは（ａ）所望によりハロゲン原子；シアノ基；低級アルキル基；ハロ－低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ－低級アルコキシ基；モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るベンゼン環；所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換されたヘテロシクリル基；（ｂ）所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ（mo-）－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得る不飽和の単環式複素環、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るフェニル基；並びに所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るヘテロシクリル基；あるいは（ｃ）所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るフェニル基；並びに所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るヘテロシクリル基；である、
（２）環Ａは所望によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、又は低級アルケニレン基で置換され得るベンゼン環であり、かつ環Ｂは（ａ）所望によりハロゲン原子で置換され得る不飽和の単環式複素環；シアノ基；低級アルキル基；ハロ－低級アルキル基；フェニル－低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ－低級アルコキシ基；モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、又はカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、又はカルバモイル基で置換され得るヘテロシクリル基；（ｂ）所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、フェニル－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ（mo-）－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るフェニル基；並びに所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るヘテロシクリル基である；あるいは
（３）環Ａは所望によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級

アルコキシ基、又はオキソ基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、かつ環Ｂは（ａ）所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ（mo-）又はジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るベンゼン環、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るフェニル基；並びに所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るヘテロシクリル基である；（ｂ）所望によりハロゲン原子；シアノ基；低級アルキル基；ハロ－低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ－低級アルコキシ基；モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得る不飽和の単環式複素環；所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換されたヘテロシクリル基である；あるいは（ｃ）所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ（mo-）－又はジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基で置換され得るフェニル基；並びに所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基から選択される基で置換され得るヘテロシクリル基である。

【００８２】

別のより好ましい実施形態では、Ｙは－ＣＨ$_2$－でありかつ環Ａの３位に結合し、それに対してＸは１位にあり、環Ａは低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル基、及び低級アルケニレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたベンゼン環であり、環Ｂは低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、フェニル－低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ－低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ハロ－低級アルコキシフェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルキレンオキシフェニル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノフェニル基、カルバモイルフェニル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイルフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基、低級アルコキシヘテロシクリル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノヘテロシクリル（alkylaminoheterocycclyl）基、カルバモイルヘテロシクリル基、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

【００８３】

別のより好ましい実施形態では、Ｙは－ＣＨ$_2$－でありかつ環Ａの３位に結合し、それに対してＸは１位にあり、環Ａは低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環Ｂは低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ－低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基及び低級アルコキシヘテロシクリル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環である。

【００８４】

更に別の好ましい実施形態では、Ｙは－ＣＨ$_2$－でありかつ環Ａの３位に結合し、それ

に対してＸは１位にあり、環Ａは低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環Ｂはそれぞれ低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ－低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ハロ－低級アルコキシフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基及び低級アルコキシヘテロシクリル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

【００８５】

本発明のより好ましい実施形態では、Ｘは炭素原子であり、かつＹは－CH_2－である。

【００８６】

更に、別の好ましい実施形態では、環Ａ及び環Ｂは、

（１）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、フェニル基及び低級アルケニレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環である

環Ｂは、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基又はカルバモイル基で置換され得るフェニル基、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基又はカルバモイル基で置換され得るヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る

（２）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

環Ｂは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、低級アルキレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環である

（３）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

環Ｂは不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基

又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る

（４）環Ａは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の縮合二環式複素環であり、

環Ｂは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、及び低級アルキレン基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得るベンゼン環である、あるいは

（５）環Ａは所望により独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

環Ｂは、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換され得る低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る。

【００８７】

本発明の別の好ましい実施形態では、Ｙは環Ａの３位に結合し、それに対してＸは１位にあり、環Ａは所望により、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換され得るベンゼン環であり、環Ｂは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、低級アルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

【００８８】

本発明の別のより好ましい実施形態では、Ｙは環Ａの３位に結合し、それに対してＸは１位にあり、環Ａは所望により、ハロゲン原子、低級アルキル基及びオキソ基から選択される置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環Ｂは所望により、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又はフェニル基で置換され得る低級アルキル基、低級アルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基、及び低級アルキレン基からなる群から選択される置換基で置換され得るベンゼン環である。

【００８９】

不飽和の単環式複素環の好ましい例としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含有する５又は６員不飽和の複素環が挙げられる。より具体的には、好ましいのは、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロピリジン及びチアゾールである。好ましい不飽和の縮合二環式複素環としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される１～４つのヘテロ原子を含有する９又は１０員不飽和の縮合複素環が挙げられる。より具体的には、好ましいのは、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、チエノチオフェン及びジヒドロイソキノリンである。

【００９０】

本発明のより好ましい実施形態では、環Ａは所望によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換され得るベンゼン環であり、環Ｂはチオフェン、フラン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びベンゾチアゾールからなる群から選択される複素環であり、ここで複素環は所望により以下の群：ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、フェニル－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、チエニル基、ハロチエニル基、ピリジル基、ハロピリジル基及びチアゾリル基から選択される置換基で置換され得る。

【００９１】

更に別の好ましい実施形態では、Ｙは－ＣＨ$_2$－であり、環Ａはチオフェン、ジヒドロイソキノリン、ジヒドロイソオキサゾール、トリアゾール、ピラゾール、ジヒドロピリジン、ジヒドロインドール、インドール、インダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン及びイソインドリンからなる群から選択される不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、ここで複素環は所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基及びオキソ基から選択される置換基で置換され得、環Ｂは所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ－低級アルコキシ基から選択される置換基で置換され得るベンゼン環である。

【００９２】

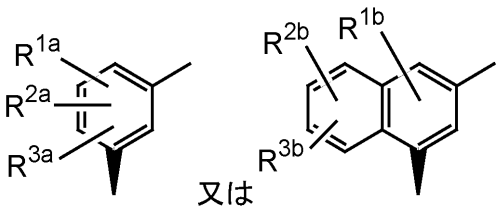
本発明の更に好ましい実施形態では、環Ａはハロゲン原子又は低級アルキル基で置換されているベンゼン環であり、環Ｂはフェニル基又はヘテロシクリル基で置換されているチエニル基であり、このフェニル基及びヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ－低級アルコキシ基から選択される１～３個の置換基で置換されている。

【００９３】

更に、本発明の他の態様では、式（Ｉ）の化合物の好ましい例としては、環Ａが

【００９４】

【化２４】



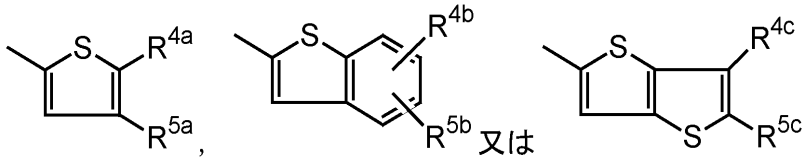
であり、式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2b}及びＲ^{3b}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、フェニル基、フェニルアルコキシ基、シアノ基、ニ

トロ基、アミノ基、モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又はフェニルスルホニル基であり、かつ

環Ｂは

【００９５】

【化２５】



であり、式中、R^{4a}及びR^{5a}はそれぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；アルコキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；ハロアルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；フェニルアルキル基；アルコキシアルコキシ基；ヒドロキシアルコキシ基；アルケニル基；アルキニル基；シクロアルキル基；シクロアルキリデンメチル基；シクロアルケニル基；シクロアルキルオキシ基；フェニルオキシ基；フェニルアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基；アルカノイルアミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；モノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基；アルカノイル基；アルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基で置換されたヘテロシクリル基であり、あるいはR^{4a}及びR^{5a}は互いの末端で結合してアルキレン基を形成し；かつ

R^{4b}、R^{5b}、R^{4c}及びR^{5c}はそれぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；アルコキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；ハロアルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；フェニルアルキル基；アルコキシアルコキシ基；ヒドロキシアルコキシ基；アルケニル基；アルキニル基；シクロアルキル基；シクロアルキリデンメチル基；シクロアルケニル基；シクロアルキルオキシ基；フェニルオキシ基；フェニルアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基；アルカノイルアミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；モノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基；アルカノイル基；アルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、又はモノ－若しくはジ－アルキルアミノ基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基又はハロアルコキシ基で置換されたヘテロシクリル基である化合物が挙げられる。

【００９６】

より好ましくは、式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{1b}、R^{2b}及びR^{3b}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基であり；

R^{4a}及びR^{5a}がそれぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；ハロ－低級アルキル基；フェニル－低級アルキル基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、メチレ

ンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ－又はジ－低級アルキルカルバモイル基で所望により置換されたヘテロシクリル基であるか、あるいはR^{4a}及びR^{5a}が互いの末端で結合して低級アルキレン基を形成し；かつ

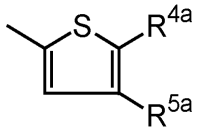
R^{4b}、R^{5b}、R^{4c}及びR^{5c}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基である化合物である。

【００９７】

更に好ましいのは、環Ｂが

【００９８】

【化２６】



であり、式中、R^{4a}が所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基で置換されたヘテロシクリル基であり、かつ

R^{5a}は水素原子であり、あるいは

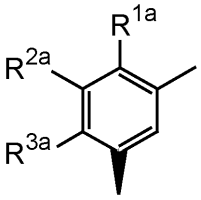
R^{4a}及びR^{5a}は互いの末端で結合して低級アルキレン基を形成する化合物である。

【００９９】

更により好ましいのは、環Ａが

【０１００】

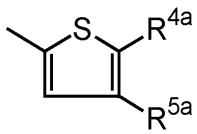
【化２７】



であり、式中、R^{1a}がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、かつR^{2a}及びR^{3a}が水素原子であり；かつ環Ｂが

【０１０１】

【化２８】



であり、R^{4a}が所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択された置換基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基で置換されたヘテロシクリル基であり、かつR^{5a}は水素原

子であり、かつＹは－ＣＨ$_2$－である化合物である。

【０１０２】

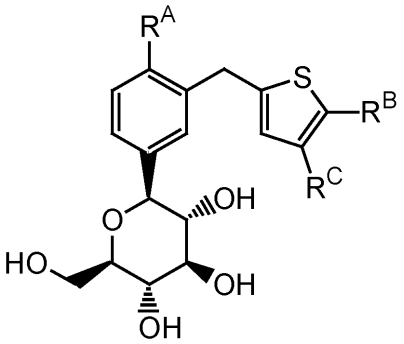
より好ましい実施形態では、Ｒ^{4a}は所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基である。

【０１０３】

本発明の他の好ましい実施形態では、好ましい化合物は以下の式ＩＡにより表わすことができ：

【０１０４】

【化２９】



（IA）

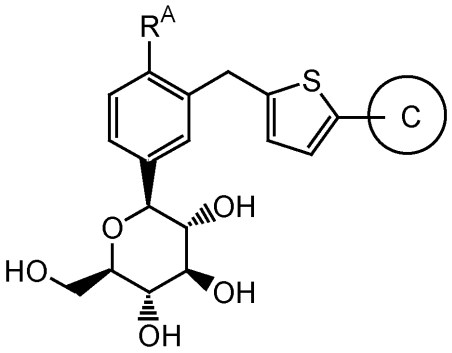
式中、Ｒ^{A}はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり；Ｒ^{B}は所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基から選択される１～３個の置換基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基から選択される１～３個の置換基で置換されたヘテロシクリル基であり；かつＲ^{C}は水素原子である；あるいはＲ^{B}及びＲ^{C}は共に、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換され得る縮合したベンゼン環を形成する。

【０１０５】

好ましい実施形態では、Ｒ^{A}はハロゲン原子又は低級アルキル基であり、Ｒ^{C}は水素原子であり、Ｒ^{B}はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基から選択される１～３個の置換基で置換されたフェニル基、又はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたヘテロシクリル基である。このような化合物の化学的構造は以下の式（ＩＡ’）により表わすことができ、

【０１０６】

【化３０】



(IA')

式中、R^Aはハロゲン原子又は低級アルキル基であり、環Ｃはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたフェニル基；あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたヘテロシクリル基である。

【０１０７】

より好ましい実施形態では、環Ｃはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基及びモノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されたフェニル基、又はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ－低級アルコキシ基からなる群から選択される置換基で置換されたヘテロシクリル基である。

【０１０８】

中でも、環Ｃがハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ－低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されたヘテロシクリル基である化合物が好ましい。

【０１０９】

好ましいヘテロシクリル基としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される１若しくは２つのヘテロ原子を含有する５又は６員ヘテロシクリル基、あるいは独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する９又は１０員ヘテロシクリル基が挙げられる。特に、チエニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、キノリニル基、テトラゾリル基及びオキサゾリル基が好ましい。

【０１１０】

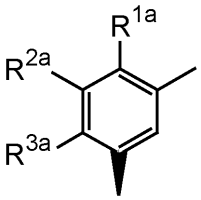
更に好ましい実施形態では、環Ｃはハロゲン原子若しくはシアノ基で置換されているフェニル基、又はハロゲン原子で置換されたピリジル基である。

【０１１１】

本発明の他の好ましい実施形態では、好ましいものは環Ａが

【０１１２】

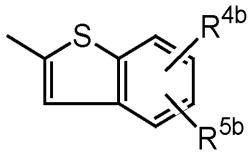
【化３１】



であり、式中、Ｒ[1a]がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、かつＲ[2a]及びＲ[3a]が水素原子であり；かつ環Ｂが

【０１１３】

【化３２】



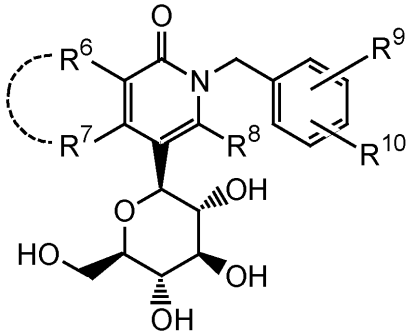
であり、式中、Ｒ[4b]及びＲ[5b]がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロ－低級アルコキシ基である化合物である。

【０１１４】

本発明の他の態様では、化合物Ｉの好ましい例としては、以下の式ＩＢで表わされる化合物が挙げられ、

【０１１５】

【化３３】

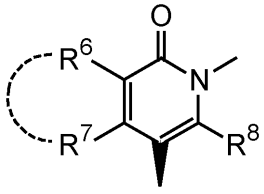


(IB)

式中、Ｒ[8]、Ｒ[9]及びＲ[10]はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基であり；かつ

【０１１６】

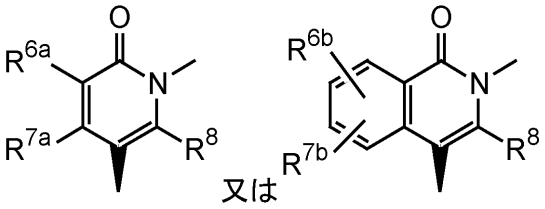
【化３４】



により表わされる基は

【０１１７】

【化３５】



であり、

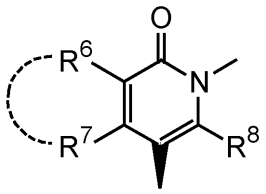
式中、R^{6a}及びR^{7a}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ－若しくはジ－アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－若しくはジ－アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基であり、かつR^{6b}及びR^{7b}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基又はアルコキシ基である。

【０１１８】

式ＩＢにより表わされる化合物の中で、より好ましいものはR^{8}、R^{9}及びR^{10}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ－低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基又は低級アルコキシ－低級アルコキシ基であり、かつ

【０１１９】

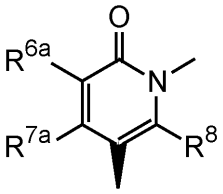
【化３６】



により表わされる基は、

【０１２０】

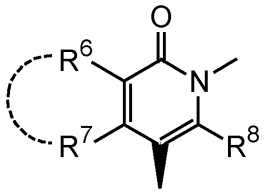
【化３７】



であり式中、R^{6a}、R^{7a}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ－低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、低級アルコキシ－低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロ－低級アルコキシ基、又は低級アルコキシ－低級アルコキシ基であり、あるいは

【０１２１】

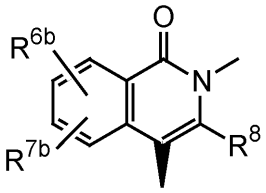
【化３８】



により表わされる基は、

【０１２２】

【化３９】



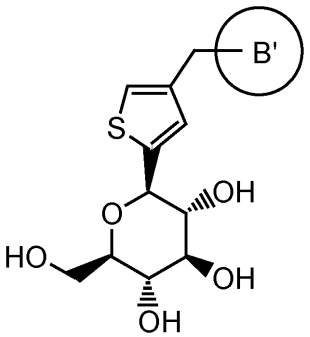
であり、式中、Ｒ^{6b}及びＲ^{7b}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ－低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である、化合物である。

【０１２３】

本発明の他の態様では、化合物Ｉの好ましい例としては、以下の式ＩＣにより表わされる化合物が挙げられ、

【０１２４】

【化４０】



（ＩＣ）

式中、環Ｂ’は所望により置換されたベンゼン環、所望により置換された不飽和の単環式複素環、又は所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環である。

【０１２５】

環Ｂ’の好ましい例としては、ベンゼン環及び複素環が挙げられ、これらは両方ともハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基から選択される置換基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ－若しくはジ－低級アルキルカルバモイル基から選択される置換基で置換され得るヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される置換基を有し得る。

【０１２６】

環Ｂ’のより好ましい例としては、ハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基、モノ－若しくはジ－低級アルキルアミノ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルキル基、所望によりハロゲン原子で置換され得る低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基からなる群から選択される置換基で置換され得るベンゼン環が挙げられる。

【０１２７】

本発明の好ましい化合物は、以下の群から選択され得る：

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－（６－エチルベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルメチル）ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（５－チアゾリル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－（５－フェニル－２－チエニル－メチル）ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（２－ピリミジニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（２－ピリミジニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（３－シアノフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（４－シアノフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（６－フルオロ－２－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（６－フルオロ－２－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（３－ジフルオロメチル－フェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（３－シアノフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（４－シアノフェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（６－フルオロ－３－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－フルオロ－３－（５－（３－シアノフェニル）－２－チエニルメチル）ベンゼン；

これらの薬剤として許容される塩：並びにこれらのプロドラッグ。

【０１２８】

本発明の特に好ましい化合物としては：

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（３－シアノ－フェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（４－シアノ－フェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（４－フルオロ－フェニ

ル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；
１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（３－シアノ－フェニル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；
１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－メチル－３－［５－（６－フルオロ－２－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；
１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（６－フルオロ－２－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；
１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－クロロ－３－［５－（６－フルオロ－３－ピリジル）－２－チエニルメチル］ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；並びに
１－（β－Ｄ－グルコピラノシル）－４－フルオロ－３－（５－（３－シアノフェニル）－２－チエニルメチル）ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグが挙げられる。

【０１２９】

明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の通りである。

【０１３０】

【表１－１】

Ac	＝	アセチル
BF_3・OEt_2	＝	三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート
BF_3・THF	＝	三フッ化ホウ素とテトラヒドロフランの複合体
t－Bu_3P・HBF_4	＝	トリー（tーブチル）ホスフィンテトラフルオロほう酸付加化合物
DCE	＝	ジクロロエタン
DCM	＝	ジクロロメタン
DMAP	＝	4ージメチルアミノピリジン（Dimethylaminopyrdine）
DME	＝	1，2ージメトキシエタン
DMF	＝	N，Nージメチルホルムアミド
dppb	＝	1，4ービス（ジフェニルホスフィノ）ブタン
dppe	＝	1，2ービス（ジフェニルホスフィノ）エタン（1,2-Bis（diphenylposhino）ethane）
dppf	＝	1，1’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
dppp	＝	1，3ービス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（1,3-Bis（diphenylposhino）propane）
Et	＝	エチル
EtOAc	＝	エチルアセテート
Et_3SiH	＝	トリエチルシラン
HPLC	＝	高速液体クロマトグラフィー
i－Pr_3SiH	＝	トリイソプロピルシラン
Me	＝	メチル
2－Me－THF	＝	2－メチルテトラヒドロフラン

【０１３１】

【表１－２】
（上記表の続き）

Ms	＝	メタンスルホニル
MTBE	＝	メチル－t－ブチルエーテル
$Ni(COD)_2$	＝	ビス（1，5－シクロオクタジエン）ニッケル（0）
$NiCl_2(dppe)$	＝	1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタンニッケルジクロリド
$NiCl_2(dppf)$	＝	1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンニッケルジクロリド
$NiCl_2(dppp)$	＝	1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパンニッケルジクロリド
$Ni(OAc)_2$／dppe	＝	酢酸ニッケル及び1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン
NMM	＝	N－メチルモルホリン
Pd／C	＝	炭素上のパラジウム
$PdCl_2(PPh_3)_2$		ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド
$Pd(OAc)_2$	＝	酢酸パラジウム
$Pd(OAc)_2$／dppp	＝	酢酸パラジウム及び1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン複合体
$Pd(OAc)_2$／Et_3SiH	＝	酢酸パラジウム及びトリエチルシラン複合体
Pr	＝	プロピル
RaNi	＝	RANEY（登録商標）ニッケル（アルミニウムニッケル合金）
TFA	＝	トリフルオロ酢酸
THF	＝	テトラヒドロフラン
TMDSO	＝	テトラメチルジシロキサン（Tetramethyldidiloxane）
TMS	＝	トリメチルシリル
TOF	＝	ターンオーバー頻度（使用された触媒1モルが、1時間当たりに所望の反応生成物へと変換した反応物のモル数）

【０１３２】
本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、用語「単離された形態」は、化合物が、別の化合物（一種又は複数）との任意の固体混合物、溶媒系又は生物学的環境から分離された形態で存在することを意味するものとする。一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで、式（Ｉ）の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は、式（ＩＡ’）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（ＩＡ’）の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（Ｉ－Ｓ）の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は式（Ｉ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（Ｉ－Ｓ）の化合物は単離形態として調製される。
【０１３３】
本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に純粋な」は、単離した化合物中の不純物のモルパーセントが、約５モルパーセント未満、好ましくは約２モルパーセント未満、より好ましくは約０．５モルパーセント未満、最も好ましくは約０．１モルパーセント未満であることを意味する。
【０１３４】
一実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスを目的とする。他の実施形態では、本発明は式（ＩＡ’）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（ＩＡ’）の化合物は実質的に純粋である。別の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の調製プロセスを目的とする。別の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式（Ｉ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを目的とする。
【０１３５】
本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に対応する塩形態を含まない」は、式（Ｉ）の化合物を説明するために用いるとき、単離した式（Ｉ）の塩基中の

対応する塩形態のモルパーセントが、約５モルパーセント未満、好ましくは約２モルパーセント未満、より好ましくは約０．５モルパーセント未満、最も好ましくは約０．１モルパーセント未満であることを意味する。

【０１３６】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（Ｉ）の化合物は対応する塩形態を実質的に含まない。他の実施形態では、本発明は式（ＩＡ’）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（ＩＡ’）の化合物は対応する塩形態を実質的に含まない。別の実施形態では、本発明は式（Ｉ－Ｓ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（Ｉ－Ｓ）の化合物は対応する塩形態を実質的に含まない。別の実施形態では、本発明は、式（Ｉ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式（Ｉ－Ｋ）の化合物は対応する塩形態を実質的に含まない。

【０１３７】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、「処置する」、「処置」などの用語は、疾患、病状、又は障害への対処を目的とする、被験体又は患者（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）の管理及びケアを包含し、また、症状若しくは合併症の発現の予防、症状若しくは合併症の緩和、又は疾患、病状、若しくは障害の根絶のための、本発明の化合物の投与を包含するものとする。

【０１３８】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、用語「予防」は、（ａ）１つ以上の病状の頻度の低減、（ｂ）１つ以上の病状の重篤度の低下、（ｃ）更なる病状の発現の遅延若しくは回避、及び／又は（ｄ）疾患若しくは病状の発現の遅延若しくは回避を含むものとする。

【０１３９】

本発明が予防方法を目的とする場合、この方法を必要とする被験体（すなわち、予防を必要とする被験体）が、予防されるべき障害、疾患、若しくは病状のうち少なくとも１つの症状を経験又は示しているいずれの被験体あるいは患者をも包含することを、当業者は理解するであろう。更に、この方法を必要とする被験体は加えて、予防されるべき障害、疾患又は病状のいずれの症状も示していないが、それらの障害、疾患又は病状の発現のリスクがあると医師、臨床医又は他の医療専門家によって見なされている被験体（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）であってもよい。例えば、限定されるものではないが、家族暦、個体素因、合併（併発）障害又は合併（併発）症状、遺伝子検査などを含めた、被験体の医療履歴の結果として、被験体は障害、疾患又は病状の発現のリスクがあると（またそれゆえ、予防又は予防的処置の必要があると）見なされる場合がある。

【０１４０】

本明細書で使用するとき、用語「被験体」は、治療、観察又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを指す。好ましくは被験体は、治療及び／又は予防するべき疾病又は疾患の少なくとも１つの病状を経験及び／又は示している。

【０１４１】

本明細書で使用するとき、用語「治療上の有効量」は、研究者、獣医、医師、又は他の臨床医により求められている、処置されている疾病又は疾患の症状の緩和を含む、組織系、動物、又はヒト内で生体学的反応又は医薬反応を引き出す活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【０１４２】

本明細書で使用するとき、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じる任意の生成物を包含することを意図する。

【０１４３】

本発明の式（Ｉ）の化合物は、ナトリウム－グルコース共輸送体に対する優れた阻害活性、及び優れた血中グルコース低下効果を呈する。それ故、本発明の化合物は真性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒の遅延、インスリン抵抗

性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸の血中濃度の上昇、グリセロールの血中濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド症、シンドロームＸ、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症又は高血圧症の、進行若しくは発症を処置する又は遅延させるのに有用である。特に本発明の化合物は、真性糖尿病（Ｉ型及びＩＩ型真性糖尿病など）、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症のようなもの）若しくは肥満の処置若しくは処置に有用であり、又は食後の高血糖症の処置に有用である。

【０１４４】

本発明の化合物又はその薬剤として許容される塩は、経口又は非経口のいずれで投与してもよく、好適な医薬品の形態で用いることができる。経口投与するために好適な医薬品としては、例えば錠剤、顆粒、カプセル、散剤などのような固体製剤、又は溶液製剤、懸濁液製剤、若しくはエマルション製剤などが挙げられる。非経口投与するために好適な医薬品としては、例えば坐剤、注入のために蒸留水を用いる注入製剤及び点滴静注製剤、生理食塩水、若しくは水性グルコース溶液、又は吸入製剤が挙げられる。

【０１４５】

式（Ｉ）の本化合物又はその薬剤として許容される塩の用量は、投与経路、年齢、体重、患者の状態、又は処置されるべき疾患の種類及び重篤度に応じて変化してもよく、通常、約０．０１～約３００ｍｇ／ｋｇ／日又はその範囲内の任意の量、好ましくは約０．１～約５０ｍｇ／ｋｇ／日又はその範囲内の任意の量、好ましくは約０．１～約３０ｍｇ／ｋｇ／日又はその範囲内の任意の量である。

【０１４６】

式Ｉの化合物は、必要に応じて、１種以上の他の抗糖尿病剤、１種以上の糖尿病性合併症処置剤、及び／又は１種以上の他の疾患の処置剤と組み合わせて用いてもよい。本化合物及びこれらの他の剤は、同じ剤形で、若しくは別々の経口剤形で、又は注入により、投与してもよい。

【０１４７】

他の抗糖尿病剤としては、例えばインスリン、インスリン分泌促進物質若しくはインスリン増感剤を含む抗糖尿病剤又は抗高血糖症剤、あるいはＳＧＬＴ阻害とは異なる作用機序を有する他の抗糖尿病剤が挙げられ、１、２、３若しくは４種のこれらの他の抗糖尿病剤を、好ましくは、用いてもよい。これらの具体例は、ビグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、α－グルコシダーゼ阻害物質、ＰＰＡＲγ作用物質（例えば、チアゾリジンジオン化合物）、ＰＰＡＲα／γ二重作用物質、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ４）阻害物質、ミチグリニド化合物及び／又はナテグリニド化合物、並びにインスリン、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）、ＰＴＰ１Ｂ阻害物質、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害物質、ＲＸＲ修飾因子及び／又はグルコース６－ホスファターゼ阻害物質である。

【０１４８】

他の疾患の処置剤としては、例えば抗肥満剤、血圧降下剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化症剤及び／又は抗高脂血症剤が挙げられる。

【０１４９】

式ＩのＳＧＬＴ阻害物質は、必要に応じて糖尿病性合併症の処置剤と組み合わせて用いてもよい。これらの剤としては、例えばＰＫＣ阻害物質及び／又はＡＣＥ阻害物質が挙げられる。

【０１５０】

それらの剤の投薬量は、年齢、体重、及び患者の状態、並びに投与経路、剤形等に応じて変化してもよい。

【０１５１】

これらの医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、顆粒若しくは散剤の剤形で、ヒト、類人猿、イヌなどを含む哺乳類種に経口的に投与してもよく、又は注入製剤の剤形で非経口的に投与してもよく、又は経皮貼付剤の剤形で鼻腔内に投与してもよい。

【０１５２】

当業者は、特に指示がない限り、反応工程（１又は複数）が適切な条件下で公知の方法に従って行われ、所望の生成物を提供することを認識するであろう。

【０１５３】

当業者は更に、本明細書に提示された明細書及び特許請求の範囲において、試薬又は試薬のクラス／種類（例えば、塩基、溶媒など）がプロセスの１を超える工程に引用されている場合に、個々の試薬が、各反応工程に関して独立して選択され、かつ同一であっても又は互いに異なっていてもよいことを認識するであろう。例えばプロセスの２つの工程が、試薬として有機又は無機塩基を挙げている場合、第１の工程に関して選択される有機又は無機塩基は、第２の工程の有機又は無機塩基と同一でも又は異なっていてもよい。更に当業者は、本発明の反応工程を様々な溶媒又は溶媒系中で行うことができ、上記反応工程はまた、適切な溶媒又は溶媒系の混合物中でも行うことができることを認識するであろう。

【０１５４】

好適な溶媒、塩基、反応温度、並びに他の反応パラメータ及び成分の例は、本明細書で以下に詳細に説明される。当業者は、上記例の列挙が、以後の特許請求の範囲に記載される発明を決して限定する意図はなく、そのように解釈すべきではないことを認識する。

【０１５５】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書の量的表現のいくつかは、約量Ｘ～約量Ｙの範囲として列挙される。範囲が列挙されている場合には、範囲は列挙された上限及び下限に限定されるものではなく、約量Ｘ～約量Ｙの全範囲、又はこの中の任意の範囲を含むと理解される。

【０１５６】

説明をより簡潔にする目的で、本明細書に示す量的表現のいくつかは、用語「約」による修飾をしていない。用語「約」が明確に使用されていてもされてなくても、本明細書で与える各量は、実際に与えられる量を指し、そしてそのように与えられた値に関する実験的及び／又は測定条件による近似も含め、当該技術分野の通例の技術に基づき合理的に推定されるそのように与えられた量の近似を指すことも意味すると理解される。

【０１５７】

本明細書で使用するとき、特に指摘がない限り、用語「窒素保護基」は、窒素原子に結合することで、かかる窒素原子を反応への参加から保護することができ、かつ反応後には容易に除去できる基を意味するものとする。好適な窒素保護基としては、カルバメート－式－Ｃ（Ｏ）ＯＲ（式中、Ｒは例えばメチル、エチル、ｔ－ブチル、ベンジル、フェニルエチル、CH_2＝ＣＨ－CH_2－などである）の基、アミド－式－Ｃ（Ｏ）－Ｒ’（式中、Ｒ’は、例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチルなどである）の基、Ｎ－スルホニル誘導体－式－SO_2－Ｒ”（式中、Ｒ”は例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、２，２，５，７，８－ペンタミチルクロマン－６－イル－、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンなどである）の基が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な窒素保護基は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　＆　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９９１などの教科書に見出すことができる。

【０１５８】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、用語「酸素保護基」は、酸素原子に結合することで、かかる酸素原子を反応への参加から保護することができ、かつ反応後には容易に除去できる基を意味するものとする。好適な酸素保護基としては、アセチル、ベンゾイル、ｔ－ブチル－ジメチルシリル、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ＭＯＭ、ＴＨＰなどが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な酸素保護基は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　＆　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９９１などの教科書に見出すことができる。

【０１５９】

本発明による化合物を調製する方法により立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来の技術により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーのエナンチオ選択的合成、又は分割のいずれかにより調製することができる。化合物は例えば標準的な技術、例えば（－）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸及び／又は（＋）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｌ－酒石酸などの光学的に活性な酸と共に塩を形成することによりジアステレオマー対を形成した後、分別結晶化及び遊離塩基の再生を行ってそれらの成分である鏡像異性体に分割することができる。化合物は、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成と、その後のクロマトグラフ分離及びキラル補助基の除去により分割することもできる。代替的に、化合物は、キラルＨＰＬＣカラムを使用して分割されてもよい。

【０１６０】

本発明の化合物の調製プロセスのいずれかを行っている間に、関係する分子のいずれかが有する感受性又は反応性基を保護する必要がある、及び／又はその方が望ましい場合がある。これは、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄ．Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，１９７３；及びＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ＆ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９１に記載されているような従来の保護基を用いて達成され得る。保護基は、続く都合の良い段階で、当技術分野にて公知の方法を用いて除去されうる。

【０１６１】

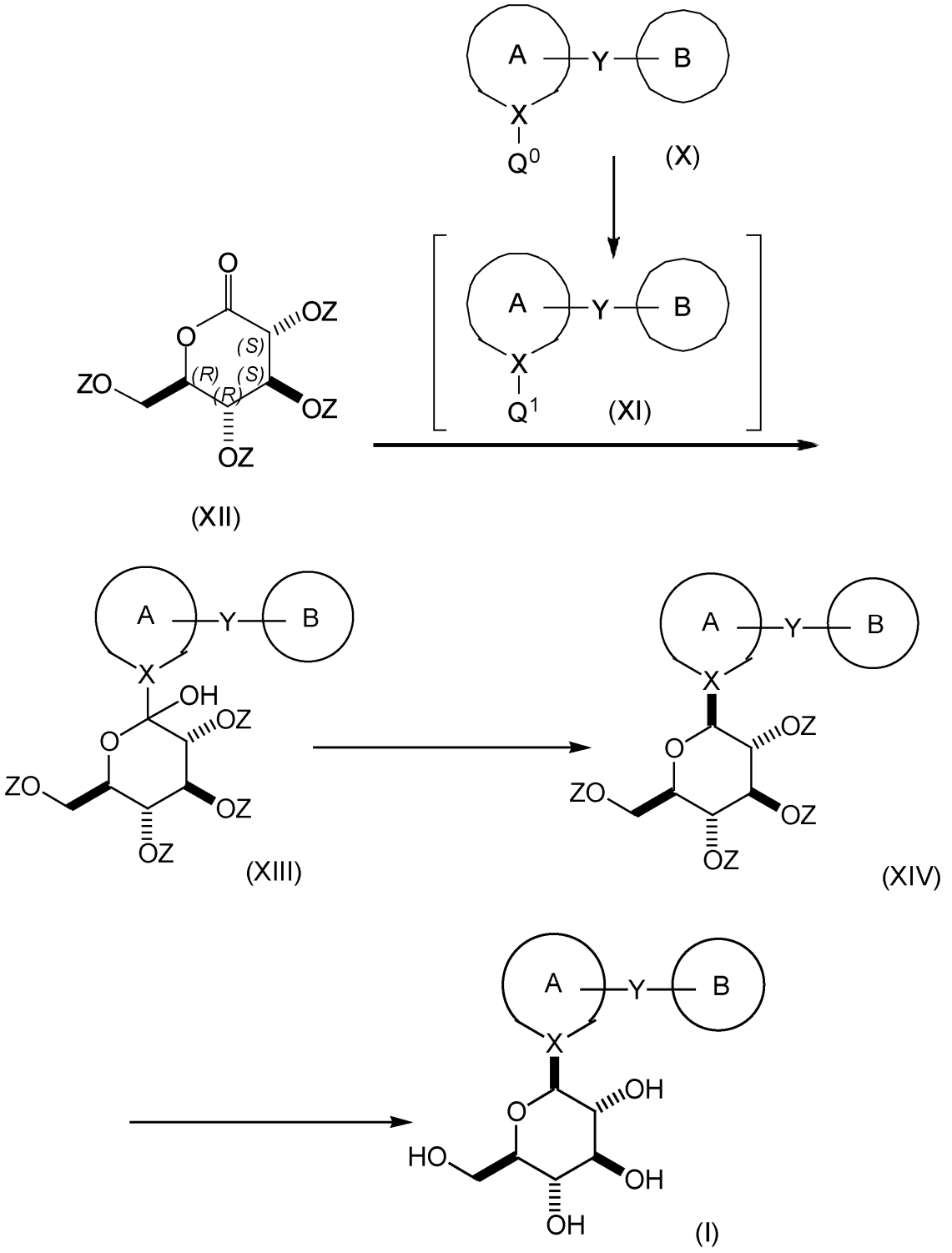
当業者は、本明細書に記載する任意の方法において、ヒドロキシ基、オキソ基、カルボキシ基などのような、式（Ｉ）の化合物の反応性置換基を、合成経路に沿って好適な時点で、既知の方法に従って好ましく保護し、次いで脱保護することを認識する。

【０１６２】

本発明は、以下のスキーム１に概要を述べるような、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスを目的とする。

【０１６３】

【化４１】



スキーム１

【０１６４】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（Ｘ）の化合物（式中、Q^0はブロモ又はヨードである）は、トルエン、ＴＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはＴＨＦとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約２℃～約５℃の範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ（ｓｅｃ－ブチル）マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ（$C_{1～4}$アルキル）マグネシウ

ムと塩化リチウムの複合体と、あるいはC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ（ここで、C_{1}～$_{4}$アルキルは好ましくはイソプロピル又はｓｅｃ－ブチル、より好ましくはｓｅｃ－ブチルであり、ジ（C_{1}～$_{4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約１．０～１．５モル当量（式（Ｘ）の化合物のモル数に対して）の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約１．２モル当量で存在する）、対応する式（ＸＩ）の化合物（式中、Q^{1}は、対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである）を生成させる。

【０１６５】

式（ＸＩ）の化合物を、トルエン、ＴＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンとＴＨＦの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約－３５℃の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＸＩＩ）の化合物（式中、Ｚは好適に選択された酸素保護基であり、例えばＺはアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくはＺはアセチルであり、式（ＸＩＩ）の化合物は好ましくは約１．０～約２．０モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約１．０～約１．３モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する）と反応させ、対応する式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成させる。

【０１６６】

好ましくは、式（ＸＩ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中の式（ＸＩＩ）の化合物の混合物に加えて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成させる。

【０１６７】

式（ＸＩＩＩ）の化合物を、ＤＣＭ、ＤＣＥ、アセトニトリル、トルエン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、又は上記有機溶媒の混合物、好ましくはアセトニトリルの混合物中で、トリイソプロピルシラン、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様物など、好ましくはトリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの、好適に選択されたシラン剤の存在下で（シラン剤は好ましくは約１．０～約１０．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約１．０～約６．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約１．０モル当量で存在する）、好ましくは約０℃～約還流温度、又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約４５℃にてBF_{3}・ＯＥｔ$_{2}$、BF_{3}・ＴＨＦ、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様物など、好ましくはBF_{3}・ＴＨＦ又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムなどの好適に選択されたルイス酸と反応させて（ルイス酸は好ましくは、約０．５～約１０．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約０．５～約２．５モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約０．８モル当量で存在し、本発明の一実施形態では塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンとの比は約１：１．２５である）、対応する式（ＸＩＶ）の化合物を生成させ。

【０１６８】

化合物（ＸＩＶ）を、好ましくはスラリー化し又は溶媒中に溶解し、より好ましくはスラリー化し、次いで濾過し、好ましくは高温で濾過して、不純物及び／又は副生成物を除去する。

【０１６９】

式（ＸＩＶ）の化合物を、既知の方法に従って脱保護する。例えば、式（ＸＩＶ）の化合物を、メタノール、エタノール、ＴＨＦ、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはメタノール中で、好ましくは約室温にて、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、$NaOCH_{3}$などの、好ましくは$NaOCH_{3}$などの好適に選択された塩基と反応させて（塩基は好ましくは約０．１～約２．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、よ

り好ましくは約０．５～約１．５モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約１．０モル当量で存在する）、対応する式（Ｉ）の化合物を生成させる。

【０１７０】

当業者は更に、具体的な保護基Ｚに依存して、限定するものではないがＰｄ／Ｃ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、ＰｄＣｌ$_2$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｅｔ$_3$ＳｉＨ及びＲａＮｉが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び／又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

【０１７１】

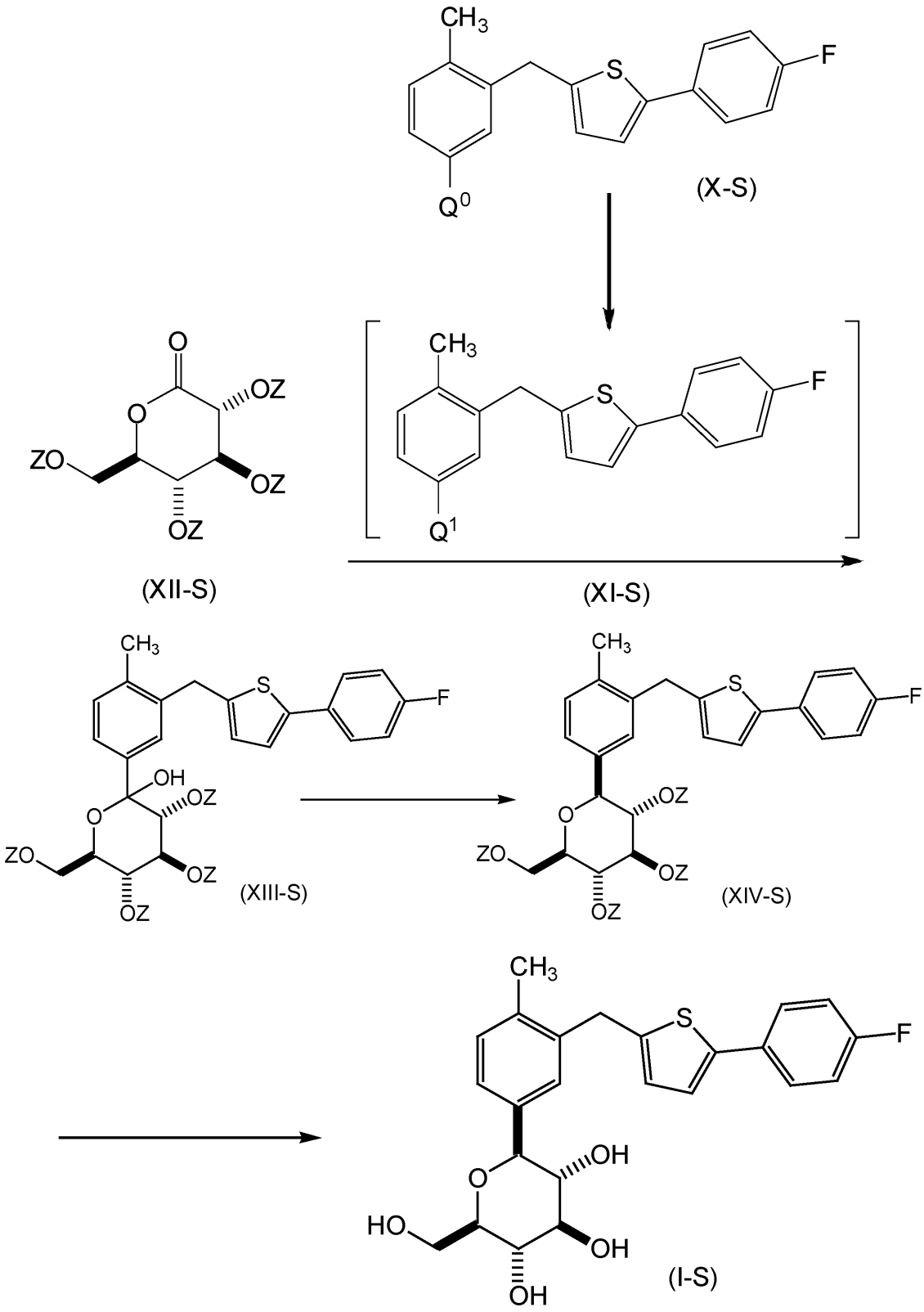
式（Ｉ）の化合物を、好ましくは、既知の方法に従って単離及び／又は再結晶化する。

【０１７２】

一実施形態では、本発明は、以下のスキーム２に概要を述べるような、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の調製プロセスを目的とする。

【０１７３】

【化４２】



スキーム２

【０１７４】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（Ｘ－Ｓ）の化合物（式中、Q^0はブロモ又はヨードである）は、トルエン、ＴＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはＴＨＦとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約２℃～約５℃の

範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ（ｓｅｃ－ブチル）マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ（C_{1}～$_{4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、あるいはC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ（ここで、C_{1}～$_{4}$アルキルは好ましくはイソプロピル又はｓｅｃ－ブチル、より好ましくはｓｅｃ－ブチルであり、ジ（C_{1}～$_{4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約１．０～１．５モル当量（式（Ｘ－Ｓ）の化合物のモル数に対して）の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約１．２モル当量で存在する）、対応する式（ＸＩ－Ｓ）の化合物（式中、Q^{1}は、対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである）を生成させる。

【０１７５】

式（ＸＩ－Ｓ）の化合物を、トルエン、ＴＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンとＴＨＦの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約－３５℃の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＸＩＩ－Ｓ）の化合物（式中、Ｚは好適に選択された酸素保護基であり、例えばＺはアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくはＺはアセチルである）と反応させ（式（ＸＩＩ－Ｓ）の化合物は好ましくは約１．０～約２．０モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約１．０～約１．３モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する）、対応する式（ＸＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０１７６】

好ましくは、式（ＸＩ－Ｓ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中の式（ＸＩＩ－Ｓ）の化合物の混合物に加えて、式（ＸＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０１７７】

式（ＸＩＩＩ－Ｓ）の化合物を、ＤＣＭ、ＤＣＥ、アセトニトリル、トルエン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、又は上記有機溶媒の混合物中で、好ましくはアセトニトリル中で、$iPr_{3}SiH$、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様物など、好ましくは、トリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの好適に選択されたシラン剤の存在下で（シラン剤は好ましくは約１．０～約１０．０モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約１．０～約６．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約１．０モル当量で存在する）、好ましくは約０℃～約還流温度の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約４５℃にて、好適に選択されたBF_{3}・OEt_{2}、BF_{3}・ＴＨＦ、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様物などのルイス酸、好ましくはBF_{3}・ＴＨＦ又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムと反応させて（ルイス酸は好ましくは約０．５～約１０．０モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約０．５～約２．５モル当量の範囲の量、最も好ましくは約０．８モル当量で存在し、本発明の一実施形態では、塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンの比は約１：１．２５である）、対応する式（ＸＩＶ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０１７８】

化合物（ＸＩＶ－Ｓ）を、好ましくはスラリー化し又は溶媒中に溶解し、より好ましくはスラリー化し、次いで濾過し、好ましくは高温で濾過して、不純物及び／又は副生成物を除去する。

【０１７９】

式（ＸＩＶ－Ｓ）の化合物を、既知の方法に従って脱保護する。例えば、式（ＸＩＶ－Ｓ）の化合物を、メタノール、エタノール、ＴＨＦ、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはメタノール中で、好ましくは約室温にて、ＬｉＯＨ、ＮａＯ

Ｈ、ＮａＯＣＨ$_3$などの、好ましくはＮａＯＣＨ$_3$などの好適に選択された塩基と反応させて（塩基は好ましくは約０．１～約２．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約０．５～約１．５モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約１．０モル当量で存在する）、対応する式（Ｉ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０１８０】

当業者は更に、具体的な保護基Ｚに依存して、限定するものではないがＰｄ／Ｃ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、ＰｄＣｌ$_2$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｅｔ$_3$ＳｉＨ及びＲａＮｉが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び／又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

【０１８１】

式（Ｉ－Ｓ）の化合物を、好ましくは、既知の方法に従って単離及び／又は再結晶化する。

【０１８２】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の再結晶化プロセスを目的とし、

工程Ａ：式（Ｉ－Ｓ）の化合物をエチルアセテート、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール及び同様物など、好ましくはエチルアセテートなどの有機溶媒に溶解させ、次いで得られる混合物を所望により濾過する工程と、

工程Ｂ：工程Ａの混合物を約２５℃～約４５℃の範囲の温度、好ましくは約３０℃～約３５℃の範囲の温度へと加熱して、次いで得られた混合物を所望により濾過する工程と、

工程Ｃ：工程Ｂで調製した混合物に水を加える工程（加える水の量は好ましくは約１．０～約２．０モル当量の範囲の量であり（工程Ａで使用した式（Ｉ－Ｓ）の化合物のモル数に対して）、より好ましくは加える水の量は約１．５モル当量である）と、

工程Ｄ：ヘプタン及び同様物などの貧溶媒、好ましくはヘプタンを工程Ｃで調製した混合物に加える工程（貧溶媒は沈殿を開始させるために加える。加える貧溶媒の量は、好ましくは約１：～約１：５の有機溶媒（工程Ａで選択されるもの）：貧溶媒の最終容量：容量比を生成するのに十分な量であり、より好ましくは約１：２の最終容量：容量比を生成するのに十分な量であり、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の沈殿を生成する（沈殿は好ましくは濾過により単離され、及び更には好ましくは既知の方法に従って乾燥される））とを含む。

【０１８３】

本発明の一実施形態では、工程Ｃで調製された混合物には、先に調製された式（Ｉ－Ｓ）の化合物の所望の多形の結晶を更に加える（seeded）。

【０１８４】

他の実施形態では、本発明は式（Ｉ－Ｓ）の化合物の再結晶化代替プロセスを目的とし、

工程Ａ：式（Ｉ－Ｓ）の化合物をエチルアセテート、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール及び同様物など、好ましくは酢酸イソプロピルなどの有機溶媒に溶解させて、次いで得られる混合物を所望により濾過する工程と、

工程Ｂ：工程Ａで調製した混合物に水を加える工程（加える水の量は好ましくは約１．０～約２．０モル当量（式（Ｉ－Ｓ）の化合物のモル数に対して）の範囲の量であり、より好ましくは、加える水の量は約１．５モル当量である）と、

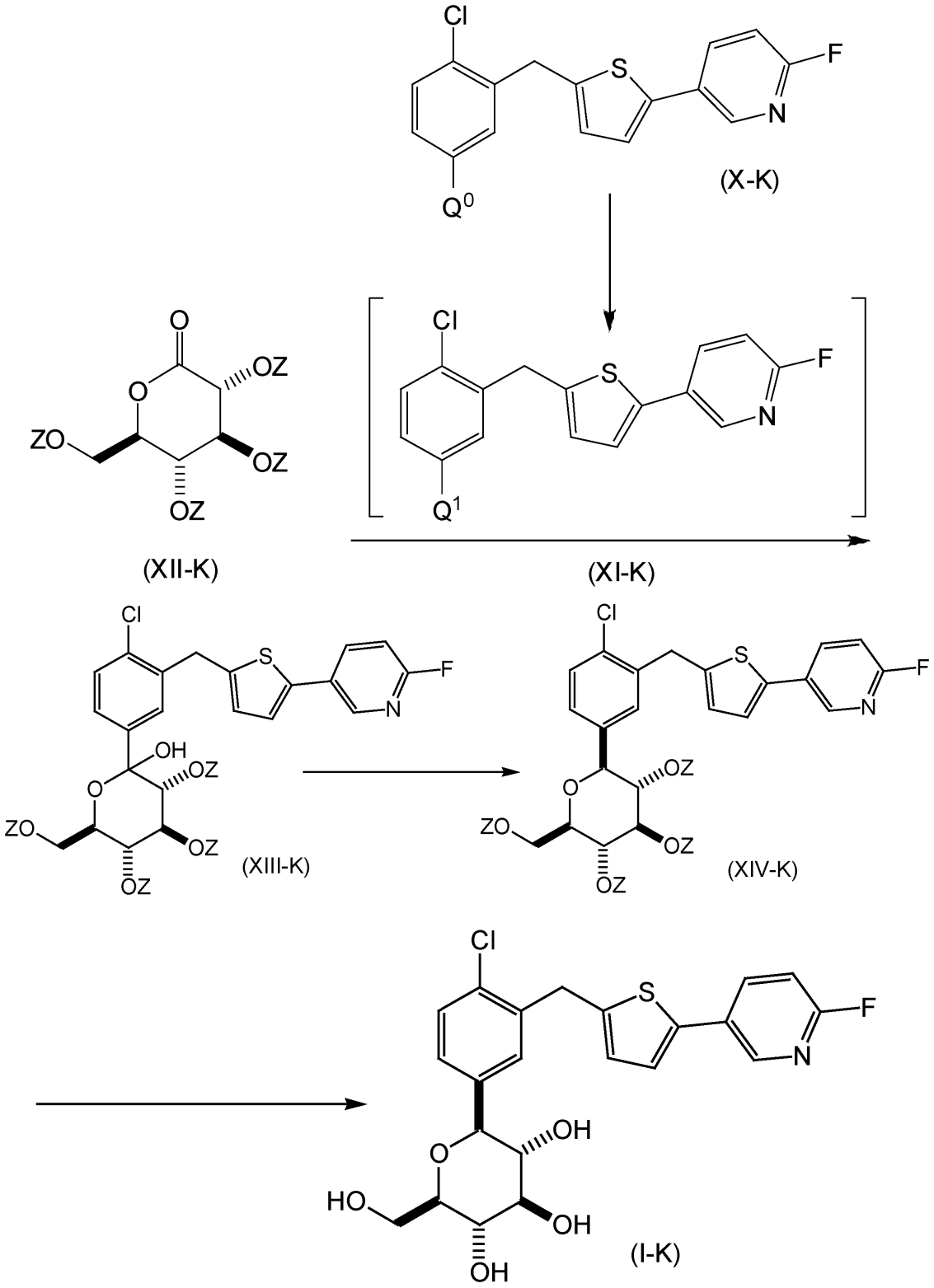
工程Ｃ：工程Ｂの混合物を約４０℃～約６５℃の範囲の温度、好ましくは約６０℃～約６５℃の範囲の温度へと加熱して、次いで得られる混合物を所望により濾過する工程と、

工程Ｄ：工程Ｃで調製した混合物を冷却して、式（Ｉ－Ｓ）の化合物の沈殿を生成させる工程（沈殿は好ましくは濾過により単離され、及び更には好ましくは既知の方法に従って乾燥される）とを含む。

【０１８５】

本発明の一実施形態では、工程Ｃで調製した混合物には、先に調製された式（Ｉ－Ｓ）の化合物の所望の多形の結晶を更に加える。

【０１８６】
他の実施形態では、本発明は、以下のスキーム３に概要を述べるような、式（Ｉ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを目的とする。
【０１８７】
【化４３】



スキーム３

【０１８８】
これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（Ｘ－Ｋ）の化合物（式中、Q^0はブロモ又はヨードである）は、トルエン、Ｔ

ＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはＴＨＦとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約２℃～約５℃の範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ（ｓｅｃ－ブチル）マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ（C_{1}～$_{4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、あるいはC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ（ここで、C_{1}～$_{4}$アルキルは好ましくはイソプロピル又はｓｅｃ－ブチル、より好ましくはｓｅｃ－ブチルであり、ジ（C_{1}～$_{4}$アルキル）マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又はC_{1}～$_{4}$アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約１．０～１．５モル当量（式（Ｘ－Ｋ）の化合物のモル数に対して）の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約１．２モル当量で存在する）、対応する式（ＸＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^{1}は、対応するＭｇＣｌ又はＭｇＢｒである）を生成させる。

【０１８９】

式（ＸＩ－Ｋ）の化合物を、トルエン、ＴＨＦ、ヘキサン、ペンタン、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンとＴＨＦの混合物中で、約周囲温度～約－７８℃の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約－３５℃の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＸＩＩ－Ｋ）の化合物（式中、Ｚは好適に選択された酸素保護基であり、例えばＺはアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくはＺはアセチルであり、式（ＸＩＩ－Ｋ）の化合物は好ましくは約１．０～約２．０モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約１．０～約１．３モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する）と反応させ、対応する式（ＸＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０１９０】

好ましくは、式（ＸＩ－Ｋ）の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中の式（ＸＩＩ－Ｋ）の化合物の混合物に加えて、式（ＸＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０１９１】

式（ＸＩＩＩ－Ｋ）の化合物を、ＤＣＭ、ＤＣＥ、アセトニトリル、トルエン、及び同様物など又は上記有機溶媒の混合物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはアセトニトリル中で、トリイソプロピルシラン、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様物など、好ましくはトリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの、好適に選択されたシラン剤の存在下で（好ましくはシラン剤は約１．０～約１０．０モル当量の範囲の量で、又はこの中の任意の範囲の量で、より好ましくは約１．０～約６．０モル当量の範囲の量で、又はこの中の任意の範囲の量で、最も好ましくは約１．０モル当量の範囲の量で存在する）、好ましくは約０℃～約還流温度の範囲の温度にて又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約４５℃にて、BF_{3}・ＯＥｔ$_{2}$、BF_{3}・ＴＨＦ、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様物などの、好ましくはBF_{3}・ＴＨＦ又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムなどの、好適に置換されたルイス酸と反応させて（好ましくはルイス酸は約０．５～約１０．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約０．５～約２．５モル当量の範囲の量、最も好ましくは約０．８モル当量で存在し、本発明の一実施形態では塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンの比は約１：１．２５である）、対応する式（ＸＩＶ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０１９２】

化合物（ＸＩＶ－Ｋ）を、好ましくはスラリー化し又は溶媒中に溶解し、より好ましくはスラリー化し、次いで濾過し、好ましくは高温で濾過して、不純物及び／又は副生成物を除去する。

【０１９３】

式（ＸＩＶ－Ｋ）の化合物を、既知の方法に従って脱保護する。例えば、式（ＸＩＶ－Ｋ）の化合物を、メタノール、エタノール、ＴＨＦ、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはメタノール中で、好ましくは約室温にて、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、$NaOCH_3$などの、好ましくは$NaOCH_3$などの好適に選択された塩基と反応させて（塩基は好ましくは約０．１～約２．０モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約０．５～約１．５モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約１．０モル当量で存在する）、対応する式（Ｉ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０１９４】

当業者は更に、具体的な保護基Ｚに依存して、限定するものではないがＰｄ／Ｃ、$Pd(OH)_2$、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$／Et_3SiH及びＲａＮｉが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び／又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

【０１９５】

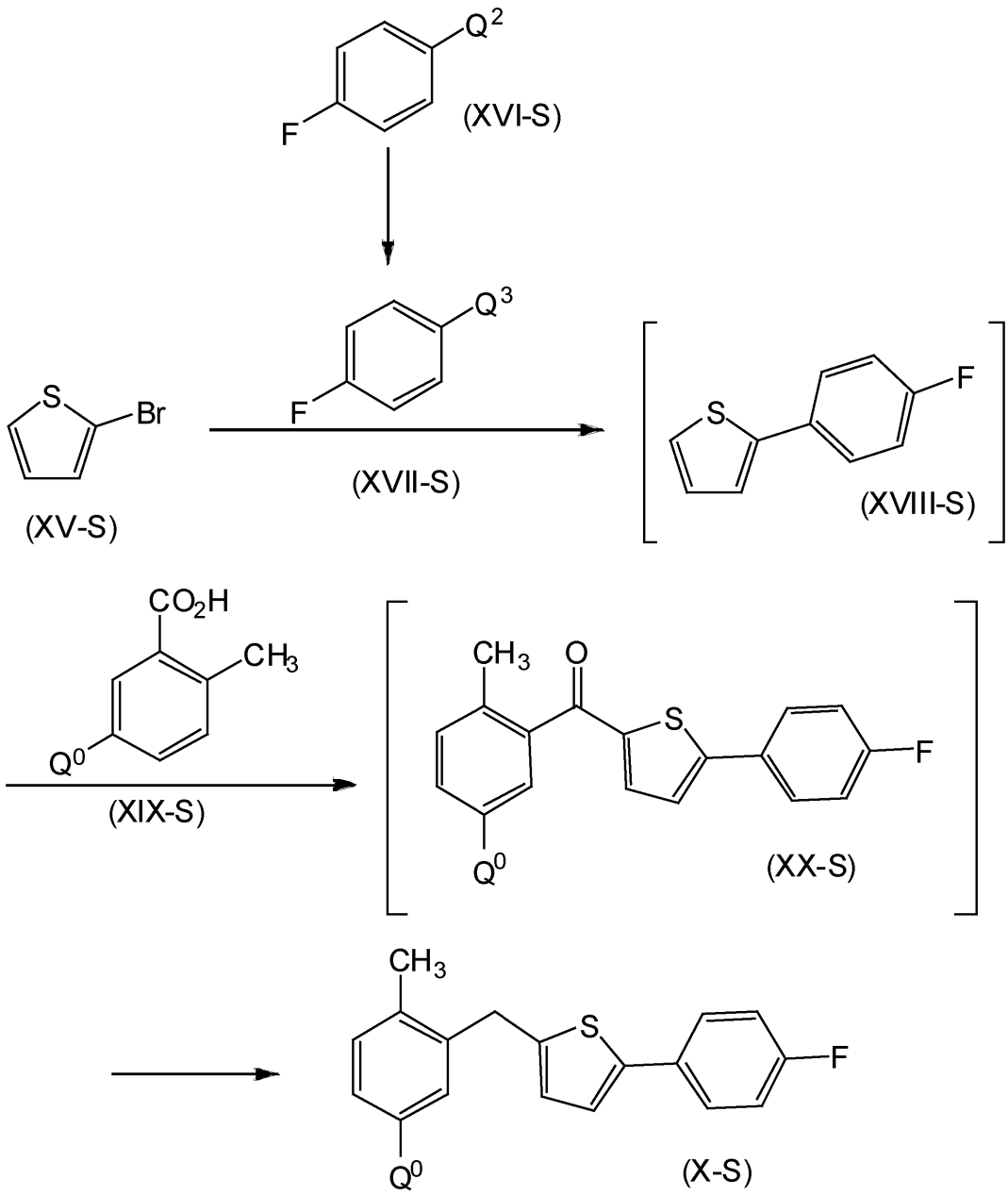
式（Ｉ－Ｋ）の化合物を、好ましくは、既知の方法に従って単離及び／又は再結晶化する。

【０１９６】

一実施形態では、本発明は、以下のスキーム４により詳細に概要を述べるような、式（Ｘ－Ｓ）の化合物の調製プロセスを目的とする。

【０１９７】

【化４４】



スキーム４

【０１９８】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である２－ブロモチオフェンとしても既知の式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、鈴木カップリング条件下で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物（式中、Q^3は－Ｂ（ＯＨ）$_2$である）と反応させて、２－（４－フルオロフェニル）チオフェンとしても既知の、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる。より具体的には、式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、ＤＭＥ及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$及び同様物などの好適に選択されたパラジウム触媒の存在下で、Na_2CO_3、K_3PO_4及び同様物などの好適に選択された塩基の存在下で、好ましくは約６０℃～約８５℃の範囲の温度にて、式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物（式中、Q^3は－Ｂ（ＯＨ）$_2$である）と反応させて（式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量で、より好ましくは約０．９～約１．１モル当量の範囲の量で存在する）、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０１９９】

あるいは、式（ＸＶＩ－Ｓ）の化合物（式中、Q^2はブロモ、クロロ、ヨード及び同様物などであり、好ましくはブロモである）を、ＴＨＦ、２－メチル－ＴＨＦ、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、Ｍｇ、イソプロピルＭｇＣｌ、イソプロピルＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ、ｓｅｃ－ブチルＭｇＣｌ・Ｌｉ、ジ－（ｓｅｃ－ブチル）Ｍｇ、トリ－（ｎ－ブチル）ＭｇＬｉ、及び同様物などの好適に選択されたマグネシウム剤と反応させて、対応するグリニャール誘導体である式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物を生成する（Q^3は、対応するグリニャール種、より具体的には対応するＭｇＢｒ、ＭｇＣｌ、ＭｇＩ、又は対応するＬｉＣｌ付加化合物（ＭｇＢｒ・ＬｉＣｌ、ＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ、ＭｇＩ・ＬｉＣｌ）である）。

【０２００】

次いで式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物を、２－メチル－ＴＨＦ、ＴＨＦ、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、$NiCl_2$（ｄｐｐｅ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｐ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｆ）、Ｎｉ（ＯＡｃ）$_2$／ｄｐｐｅ、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／ｄｐｐｐ、及び同様物などの好適に選択されたＮｉ又はＰｄ触媒の存在下で、好ましくは約０℃～約６０℃の範囲の温度にて、既知の化合物又は既知の方法で調製された化合物である２－ブロモチオフェンとしても既知の式（ＸＶ－Ｓ）の化合物と反応させ（式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量、より好ましくは約０．９～約１．２モル当量の範囲の量で存在する）、２－（４－フルオロフェニル）チオフェンとしても既知の対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０２０１】

好ましくは、式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物は分離されない。

【０２０２】

本発明の一実施形態では、式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物（式中、Q^3はＭｇＢｒ、ＭｇＣｌ、ＭｇＩであるか又は対応するＬｉＣｌ付加化合物（より具体的にはＭｇＢｒ・ＬｉＣｌ、ＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ又はＭｇＩ・ＬｉＣｌ）である）を、好適に選択された溶媒（ＴＨＦ、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、第三級－ブチルメチルエーテル、ジオキサン、キシレン、及びトルエンなど）中で、好適に選択されたＰｄ又はＮｉ触媒（例えばＰｄ（ＯＡｃ）$_2$、ピバル酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタンの複合体、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）－クロロホルム付加化合物、塩化パラジウム（ＩＩ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｅ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｐ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｆ）、Ｎｉ（ＯＡｃ）$_2$／ｄｐｐｅ、$NiCl_2$（PPh_3）$_2$、Ｎｉ（１，１０－フェナントロリン）$_2$、$NiCl_2$（１，１０－フェナントロリン）及びＮｉ（ＣＯＤ）$_2$など）の存在下で（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$は好ましくは約０．０００１モル％～約１０モル％の範囲の量（式（ＸＶ－Ｓ）の化合物の量に基づき）、より好ましくは約０．００１モル％～約１モル％の範囲の量、より好ましくは約０．０１モル％～約０．１モル％の範囲の量である）、所望により、好適に選択された配位子（トリメチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トリル）ホスフィン、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（キサントホス）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、（Ｒ）－（－）－１－［（Ｓ）－２－（ジフェニルホスフィノ）フェロセニル］エチルジシクロヘキシルホスフィン、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）ベンゼン（ｄｐｐベンゼン）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフ

ィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、ビス（２－ジフェニルホスフィノフェニル）エーテル（ＤＰＥｐｈｏｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ）、ｄｐｐｂ、ｄｐｐｅ、ｄｐｐｆ、ｄｐｐｐ又はｔ－Bu_3P・HBF_4、好ましくはｄｐｐｆ、ｄｐｐｐ、ｔ－Bu_3P・HBF_4、キサントホス、トリシクロヘキシルホスフィン、又はキサントホス、より好ましくはｄｐｐｐ又はキサントホスなど）の存在下で（配位子は好ましくは約０．０００１モル％～約１０モル％（式（ＸＶ－Ｓ）の化合物の量に基づいて）の範囲の量で、より好ましくは約０．００１モル％～約１モル％の範囲の量で、より好ましくは約０．０１モル％～約０．１モル％の範囲の量で存在する）、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度、好ましくは約－２０℃～約１５０℃の範囲の温度、より好ましくは約３０℃～約８０℃の範囲の温度、より好ましくは約４０℃～約６０℃の範囲の温度にて、２－ブロモチオフェンとしても既知である式（ＸＶ－Ｓ）の化合物と反応させて、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を生成させる（式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物は約０．８～約３．０モル当量の範囲の量で、好ましくは約１．０～約２．０モル当量の範囲の量で、より好ましくは約１．０５～約１．２モル当量の範囲の量で存在する）。

【０２０３】

好ましくは、式（ＸＶＩＩ－Ｓ）の化合物を、好適に選択された溶媒中の式（ＸＶ－Ｓ）の化合物、触媒及び配位子の混合物にゆっくりと加える（例えば１２０００を下回る、好ましくは２０００を下回るＴＯＦ速度で）。

【０２０４】

式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、及び同様物などの好適に選択された溶媒中で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式（ＸＩＸ－Ｓ）の化合物（式中、Q^0はブロモ又はヨードであり、好ましくはヨードである）と反応させ、対応する式（ＸＸ－Ｓ）の化合物を生成させる（式（ＸＶＩＩＩ－Ｓ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量で存在し、より好ましくは約０．９～約１．１モル当量の範囲の量で存在する）。好ましくは式（ＸＸ－Ｓ）の化合物は分離されない。

【０２０５】

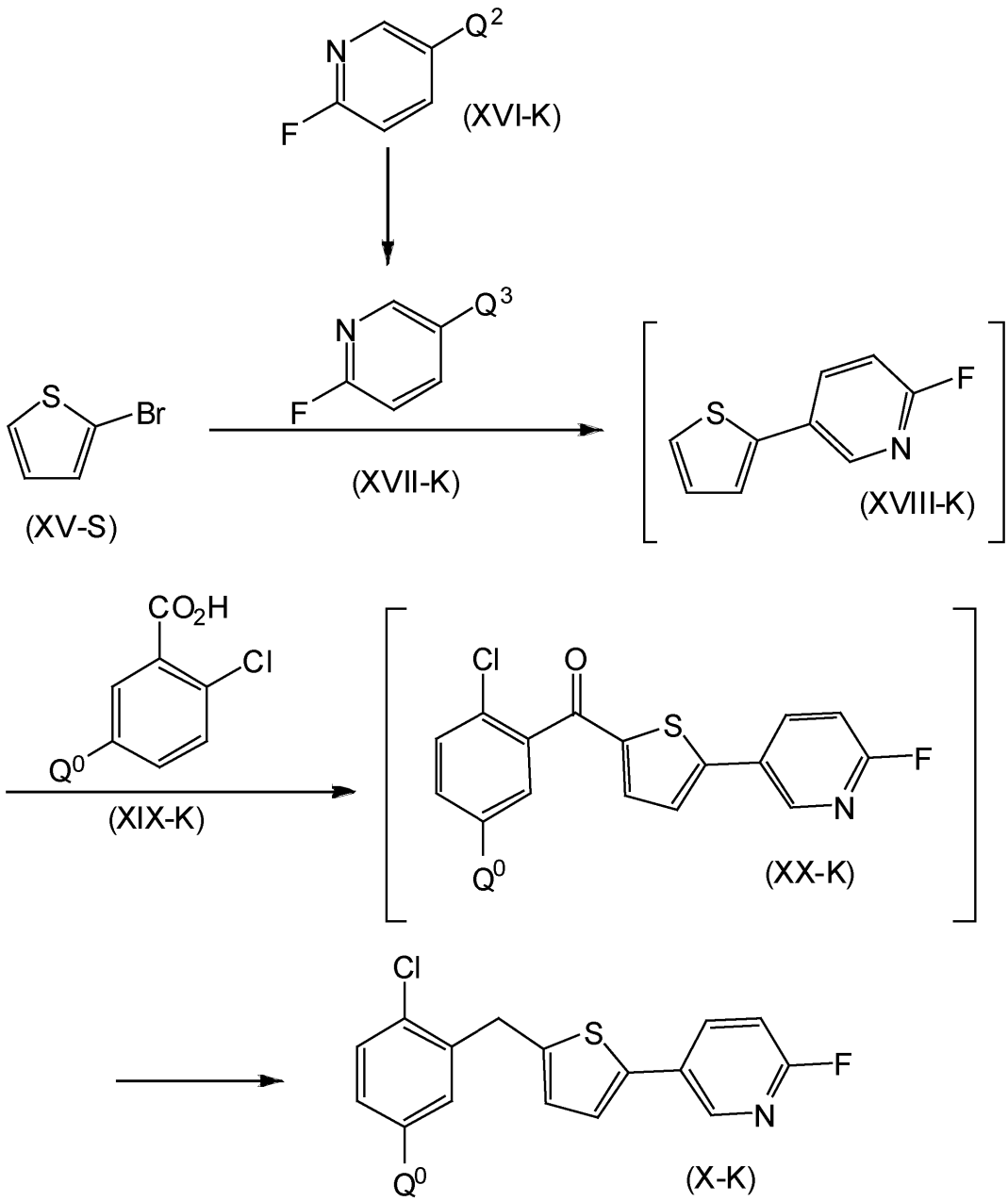
式（ＸＸ－Ｓ）の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、及び同様物又はそれらの混合物などの好適に選択された溶媒中で、BF_3・Et_2O、BF_3・ＴＨＦ、$AlCl_3$、$ZnCl_2$、$FeCl_3$、及び同様物などのルイス酸の存在下で、Et_3SiH、テトラメチルジシロキサン、$NaBH_4$、及び同様物などの好適に選択された還元剤と反応させて、対応する式（Ｘ－Ｓ）の化合物を生成させる。

【０２０６】

他の実施形態では、本発明は、以下のスキーム５により詳細に概要を述べるような、式（Ｘ－Ｋ）の化合物の調製プロセスを目的とする。

【０２０７】

【化４５】



スキーム５

【０２０８】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により製造される化合物である２－ブロモチオフェンとしても既知の式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、鈴木カップリング条件下で、既知の化合物又は既知の方法により製造される化合物である式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^3は－Ｂ（ＯＨ）$_2$である）と反応させて、２－（４－フルオロフェニル）チオフェンとしても既知の、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。より具体的には、式（ＸＶ－Ｓ）の化合物を、ＤＭＥ及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$、及び同様物などの好適に選択されたパラジウム触媒の存在下で、Na_2CO_3、K_3PO_4、及び同様物など好適に選択された塩基の存在下で、好ましくは約６０℃～約８５℃の範囲の温度にて式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^3は－Ｂ（ＯＨ）$_2$である）と反応させて（式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量で、より好ましくは約０．９～約１．１モル当量の範囲の量で存在する）、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０２０９】
あるいは式（ＸＶＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^2はブロモ、クロロ、ヨード、及び同様物などであり、好ましくはブロモである）を、ＴＨＦ、２－メチル－ＴＨＦ、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、Ｍｇ、イソプロピルＭｇＣｌ、イソプロピルＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ、ｓｅｃ－ブチルＭｇＣｌ・Ｌｉ、ジ－（ｓｅｃ－ブチル）Ｍｇ、トリ－（ｎ－ブチル）ＭｇＬｉ、及び同様物などの好適に選択されたマグネシウム剤と反応させて、対応するグリニャール誘導体である式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^3は対応するグリニャール種であり、より具体的には対応するＭｇＢｒ、ＭｇＣｌ、ＭｇＩ又は対応するＬｉＣｌ付加化合物（ＭｇＢｒ・ＬｉＣｌ、ＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ、ＭｇＩ・ＬｉＣｌ）である）を生成させる。

【０２１０】
次いで式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物を、２－メチル－ＴＨＦ、ＴＨＦ、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、$NiCl_2$（ｄｐｐｅ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｐ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｆ）、$Ni(OAc)_2$／ｄｐｐｅ、$Pd(OAc)_2$／ｄｐｐｐ、及び同様物などの好適に選択されたＮｉ又はＰｄ触媒の存在下で、好ましくは約０℃～約６０℃の範囲の温度にて、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である２－ブロモチオフェンとしても既知である式（ＸＶ－Ｓ）の化合物と反応させて（式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量、より好ましくは約０．９～約１．２モル当量の範囲の量で存在する）、２－フルオロ－５－（チオフェン－２－イル）ピリジンとしても既知の、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０２１１】
好ましくは、式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物は分離されない。

【０２１２】
本発明の一実施形態では、式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物（式中、Q^3はＭｇＢｒ、ＭｇＣｌ、ＭｇＩであり、又は対応するＬｉＣｌ付加化合物（より具体的にはＭｇＢｒ・ＬｉＣｌ、ＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ又はＭｇＩ・ＬｉＣｌ）である）を、ＴＨＦ、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、第三級－ブチルメチルエーテル、ジオキサン、キシレン、及びトルエンなどの好適に選択された溶媒中で、例えば$Pd(OAc)_2$、ピバル酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタンの複合体、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）－クロロホルム付加化合物、塩化パラジウム（ＩＩ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｅ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｐ）、$NiCl_2$（ｄｐｐｆ）、$Ni(OAc)_2$／ｄｐｐｅ、$NiCl_2(PPh_3)_2$、$Ni(1,10\text{－フェナントロリン})_2$、$NiCl_2$（１，１０－フェナントロリン）、及び$Ni(COD)_2$などの好適に選択されたＰｄ又はＮｉ触媒の存在下（$Pd(OAc)_2$は好ましくは、約０．０００１モル％～約１０モル％（式（ＸＶ－Ｋ）の化合物の量に基づいて）、より好ましくは約０．００１モル％～約１モル％の範囲の量で、より好ましくは約０．０１モル％～約０．１モル％の範囲の量で存在する）で、所望によりトリメチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トリル）ホスフィン、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（キサントホス）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、（Ｒ）－（－）－１－［（Ｓ）－２－（ジフェニルホスフィノ）フェロセニル］エチルジシクロヘキシルホスフィン、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）ベンゼン（

ｄｐｐベンゼン）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、ビス（２－ジフェニルホスフィノフェニル）エーテル（ＤＰＥｐｈｏｓ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（キサントホス）、ｄｐｐｂ、ｄｐｐｅ、ｄｐｐｆ、ｄｐｐｐ又はｔ－Bu_3P・HBF_4、好ましくはｄｐｐｆ、ｄｐｐｐ、ｔ－Bu_3P・HBF_4、キサントホス、トリシクロヘキシルホスフィン又はキサントホス、より好ましくはｄｐｐｐ又はキサントホスなどの好適に選択された配位子の存在下（好ましくは配位子は約０．０００１モル％～約１０モル％（式（ＸＶ－Ｓ）の化合物の量に基づいて）、より好ましくは約０．００１モル％～約１モル％の範囲の量で、より好ましくは約０．０１モル％～約０．１モル％の範囲の量で存在し）で、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度にて、好ましくは約－２０℃～約１５０℃の範囲の温度、より好ましくは約３０℃～約８０℃の範囲の温度、より好ましくは約４０℃～約６０℃の範囲の温度にて、２－ブロモチオフェンとしても既知の式（ＸＶ－Ｋ）の化合物と反応させて（式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物は約０．８～約３．０モル当量の範囲の量で、好ましくは約１．０～約２．０モル当量の範囲の量で、より好ましくは約１．０５～約１．２モル当量の範囲の量で存在する）、対応する式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０２１３】

好ましくは、式（ＸＶＩＩ－Ｋ）の化合物を、好適に選択された溶媒中の式（ＸＶ－Ｋ）の化合物、触媒及び配位子の混合物にゆっくりと加える（例えば１２０００を下回る、好ましくは２０００を下回るＴＯＦ速度で）。

【０２１４】

式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、及び同様物などの好適に選択された溶媒中で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式（ＸＩＸ－Ｋ）の化合物（式中、Q^0はブロモ又はヨウ素であり、好ましくはブロモである）と反応させ（式（ＸＶＩＩＩ－Ｋ）の化合物は好ましくは約０．５～約２．０モル当量の範囲の量で存在し、より好ましくは約０．９～約１．１モル当量の範囲の量で存在する）、対応する式（ＸＸ－Ｋ）の化合物を生成させる。好ましくは式（ＸＸ－Ｋ）の化合物は分離されない。

【０２１５】

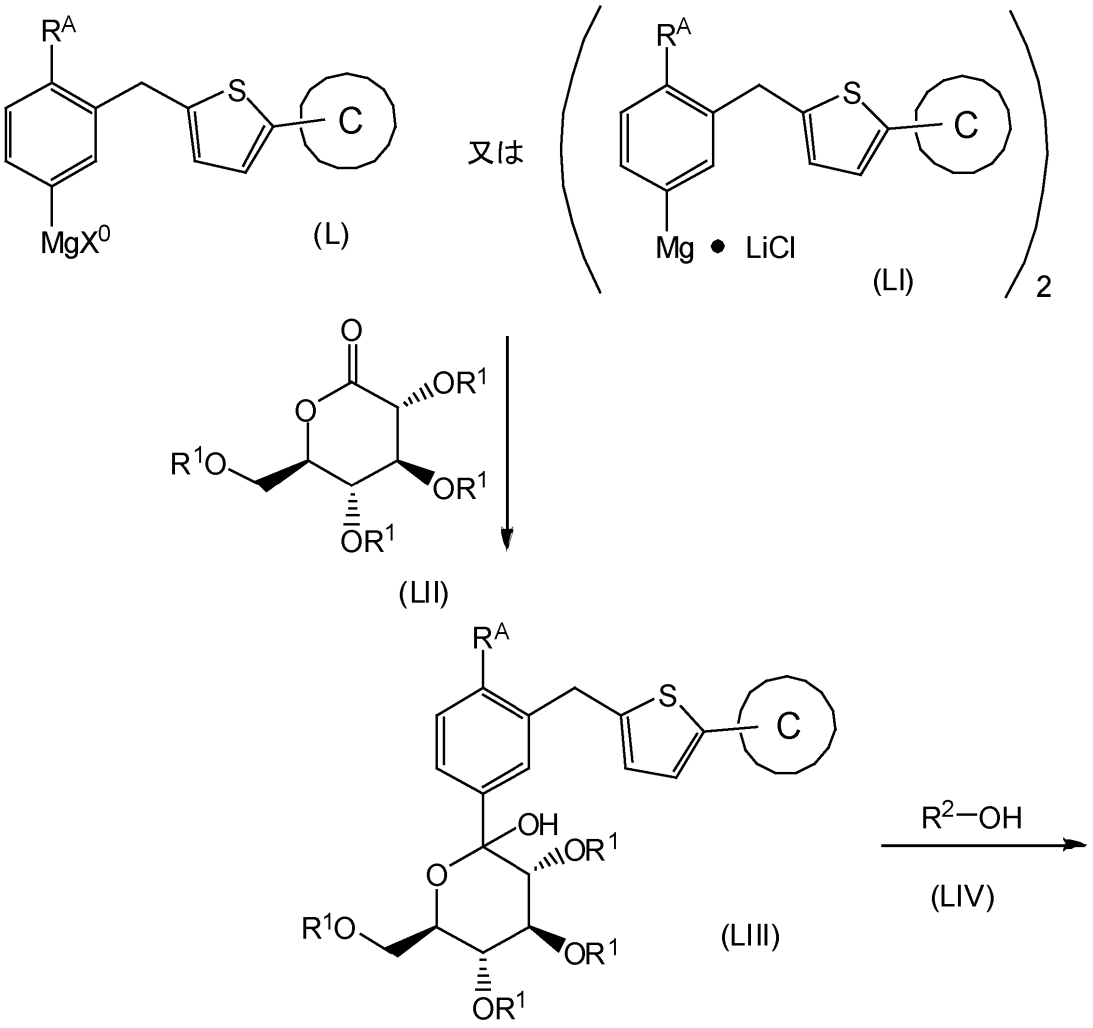
式（ＸＸ－Ｋ）の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、及び同様物又はそれらの混合物などの好適に選択された溶媒中で、BF_3・Et_2O、BF_3・ＴＨＦ、$AlCl_3$、$ZnCl_2$、$FeCl_3$、及び同様物などのルイス酸の存在下で、Et_3SiH、テトラメチルジシロキサン、$NaBH_4$、及び同様物などの好適に選択された還元剤と反応させて、対応する式（Ｘ－Ｋ）の化合物を生成させる。

【０２１６】

更に本発明は、以下のスキーム６に概要を述べるような、式（ＩＡ’）の化合物の調製プロセスを目的とする。

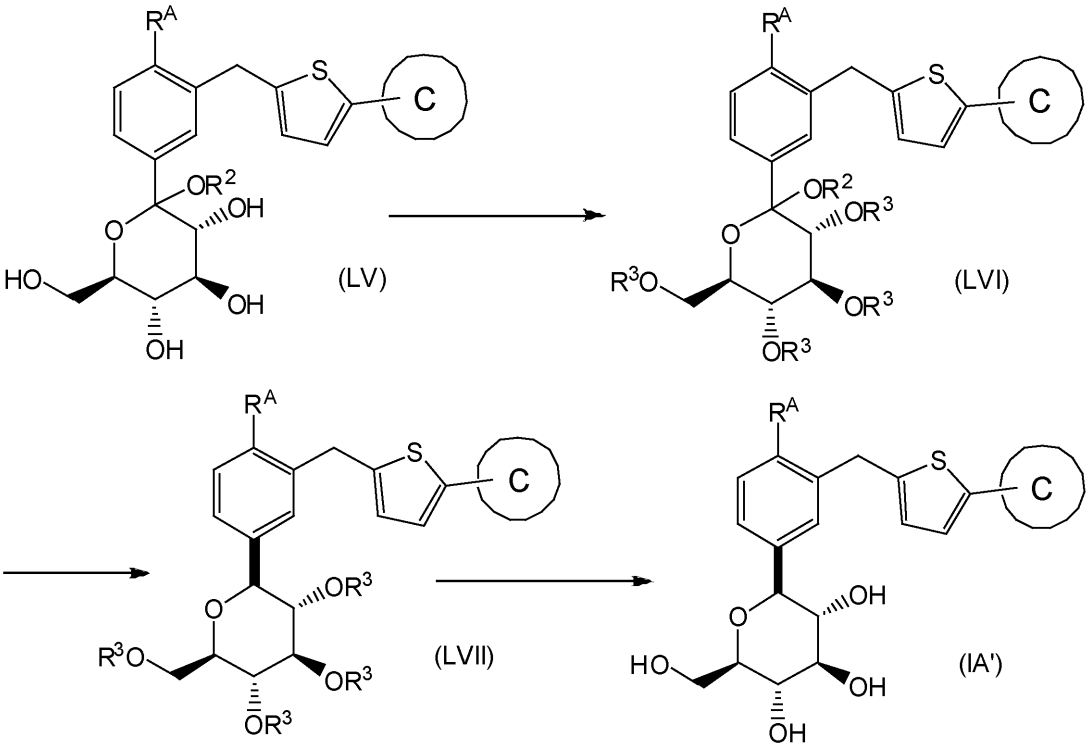
【０２１７】

【化４６】



【０２１８】

【化４７】



スキーム６

【０２１９】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製した化合物である好適に置換された式（Ｌ）の化合物（式中、X^0はＣｌ、Ｂｒ、Ｉ及びＣｌ・ＬｉＣｌからなる群から選択され、好ましくはＣｌ・ＬｉＣｌである）、あるいは既知の化合物又は既知の方法により調製した化合物である好適に置換された式（ＬＩ）の化合物を、好適に選択された溶媒（反応に影響を与えない）中（エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、及び同様物など）、炭化水素（ｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、ｃ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、ｎ－オクタン、及び同様物など）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、及び同様物など）又はこれらの溶媒の混合物など）で、好適に置換された式（ＬＩＩ）の化合物（式中、各R^1はトリメチルシリル、トリエチルシリル、及び同様物などのトリ－低級アルキルシリルであり、好ましくは各R^1は同一でありかつトリメチルシリルである）と反応させて、対応する式（ＬＩＩＩ）の化合物を生成させる。当業者は更に、周囲温度又は周囲温度よりも低い温度でも反応は実施され得るが、極端な低温下にて反応を実施する必要はないことを認識するであろう。例えば、反応は約－４０℃～約２０℃の範囲の温度にて、好ましくは約－２０℃～約１０℃の範囲の温度にて実施することができる。

【０２２０】

式（ＬＩＩＩ）の化合物を、未希釈で、あるいは好適に選択された（反応を妨げない）溶媒（炭化水素（ｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、ｃ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、及び同様物など）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、及び同様物など）、エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物など）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、四塩化炭素及び同様物など）、エステル（酢酸エチル、酢酸メチル及び同様物など）、ケトン（アセトン、２－ブタノン、及び同様物など）、アセトニトリル、又はこれらの溶媒の混合物））中で、好適に選択された酸（塩化水素酸、硝酸、硫酸及び同様物などの無機酸、あるいはｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及び同様物などの有機酸）の存在下で、好適に置換された式（ＬＩＶ）のアルコール（メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、ｉ－プロパノール、ｎ－ブタノール、及び同様物などの、反応に干渉しない低級アルキルアルコール）（式中、R^2は対応する低級アルキル

であり、好ましくはR^2はメチル、エチル又はイソプロピルである）と反応させて、対応する式（ＬＶ）の化合物を生成させる。

【０２２１】

当業者は更に、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度でも反応が実施され得ることを認識するであろう。好ましくは反応は、約－２０℃～約４０℃の範囲の温度にて、より好ましくは約－２０℃～約１０℃の範囲の温度にて実施することができる。

【０２２２】

本発明の一実施形態では、式（ＬＩＶ）のアルコールはメタノール又はエタノールであり、酸はｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸などの有機酸である。本発明の別の実施形態では、式（ＬＩＶ）のアルコールは溶媒として使用され、これにより反応は未希釈で実施される。

【０２２３】

既知の方法に従って式（ＬＶ）の化合物を保護し、対応する式（ＬＶＩ）の化合物を生成させる（式中、各R^3は好適に選択された酸素保護基であり、好ましくは各R^3は同一でありかつアセチルである）。保護は、当業者に周知の従来の方法で実施され得る。保護基及びそれらの使用についての要約に関しては、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅら、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９を参照されたい。保護反応は、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度にて実施され得る。好ましくは、反応は約－１０℃～約１００℃の範囲の温度で、より好ましくは約５℃～約３５℃の範囲の温度で実施される。

【０２２４】

好ましくは、酸素保護基は従来的に酸素保護基として使用されているものから選択される酸素保護基の好適な例としては、アルカノイル（アセチル及び同様物など）、アリールアルキル（ベンジル、トリル、アニシル及び同様物など）、アルキルシリル（トリメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル及び同様物など）が挙げられる。更に酸素保護基は、隣接したヒドロキシル基と共にアセタール又はシリルアセタールを形成し得る。このような保護基の例としては、イソプロピリデン、ｓ－ブチリデン、ベンジリデン、又は例えばジ－ｔｅｒｔ－ブチルシリレンなどのジアルキルシリレン、といった、アルキリデンが挙げられる。

【０２２５】

未希釈で又は好適に選択された溶媒中で、既知の方法に従い、式（ＬＶＩ）の化合物を還元して、対応する式（ＬＶＩＩ）の化合物を生成させる。当業者は更に、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度でも反応が実施され得ることを認識するであろう。好ましくは、還元は約－４０℃～約４０℃の範囲の温度、より好ましくは約０℃～約２５℃の範囲の温度にて実施し、対応する式（ＬＶＩＩ）の化合物を生成させる。

【０２２６】

例えば、式（ＬＶＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（アセトニトリル、ジクロロメタン、アセトニトリルとジクロロメタンの混合物及び同様物など）中で、好適に選択された酸（好適に選択されたルイス酸（三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体、塩化アルミニウム、四塩化チタン及び同様物など）又は好適に選択された有機酸（トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸及び同様物など））の存在下で、好適に選択されたシラン剤（トリ－低級アルキルシラン（トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン及び同様物など）又はポリアルキルシラン（ポリ（メチルヒドロシロキサン）及び同様物など）と反応させることで還元することができる。

【０２２７】

あるいは、式（ＬＶＩ）の化合物は、未希釈で、又は好適な溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物などのエーテル）中で、好適に選択された酸（好適に選択されたルイス酸（三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体、塩化アルミニウム、四塩化チタン及び同様物など）又は好適に選択された有機酸（トリフルオロ酢酸、トリフルオロメ

タンスルホン酸、メタンスルホン酸及び同様物など））の存在下で、好適に選択されたボラン剤（ボラン・テトラヒドロフラン、ピリジン・ボラン、ボランジメチルスルフィド、ｔ－ブチルアミン・ボラン、ボラン・モルホリン及び同様物などの、好適に選択されたボラン複合体）あるいは好適に選択されたホウ化水素（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び同様物など）と反応させることにより還元することができる。

【０２２８】

あるいは、式（ＬＶＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（カルボン酸（酢酸及び同様物など）、アルコール（メタノール、エタノール及び同様物など）、又はエステル（酢酸エチル及び同様物など））中で、水素雰囲気下あるいは好適に選択された還元剤（ギ酸アンモニウム、ギ酸及び同様物など）の存在下で、好適に選択されたパラジウム触媒（パラジウム炭素、水酸化パラジウム及び同様物など）を用いる、触媒的な還元条件下で還元することができる。

【０２２９】

好ましくは、式（ＬＶＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒、より好ましくはアセトニトリル中で、好適に選択された酸、より好ましくはルイス酸、より好ましくは三フッ化ホウ素エーテラートの存在下で、好適に選択されたシラン剤、より好ましくはトリエチルシランと反応させることにより還元され得る。

【０２３０】

式（ＬＶＩ）の化合物を既知の方法に従って脱保護して、対応する式（ＩＡ’）の化合物を生成させる。より詳細には、式（ＬＶＩ）の化合物を反応させることで、還元、加水分解、酸処理又はフッ化物処理により酸素保護基を除去する。当業者は室温より低い温度、室温又は室温より高い温度でも脱保護反応が実施され得ることを認識するであろう。好ましくは、脱保護反応は約－２０℃～約１５０℃の範囲の温度、より好ましくは約２０℃～約５０℃の範囲の温度にて実施される。

【０２３１】

一例では、式（ＬＶＩ）の化合物は、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン及び同様物など）、アルコール（メタノール、エタノール及び同様物など）、水又はこれらの溶媒の混合物）などの好適に選択された溶媒中で、好適に選択された塩基（アルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム及び同様物など）あるいはアルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及び同様物など）など）を反応させることにより脱保護される。

【０２３２】

他の例では、式（ＬＶＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（メタノール、エタノール及び同様物などのアルコール）中で、好適に選択された酸（塩化水素酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及び同様物など）と反応させることにより脱保護される。

【０２３３】

他の例では、式（ＬＶＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（酢酸、例えばメタノール又はエタノールなどのアルコール、アセトニトリルあるいは例えばテトラヒドロフランなどのエーテル）中で、好適に選択されたフッ化物剤（フッ化水素、フッ化水素ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド及び同様物など）と反応させることにより脱保護される。

【０２３４】

本発明の一実施形態では、式（ＬＶＩ）の化合物上のR^3保護基はそれぞれベンジルである。ここで保護基がそれぞれベンジルである式（ＬＶＩ）の化合物では、式（ＬＶＩ）の化合物は（ａ）水素雰囲気下で、好適に選択された溶媒（酢酸メタノール、エタノール、酢酸エチル及び同様物など）中で、好適に選択された金属触媒（パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ロジウム－炭素及び同様物など）を用いる触媒的な還元、（ｂ）好適に選択された溶媒（アセトニトリル、ジクロロメタン及び同様物など）中での、好

適に選択された脱アルキル化剤（三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三塩化ホウ素・ジメチルスルフィド複合体、又はヨードトリメチルシラン）との反応、あるいは（３）好適に選択された溶媒（ジクロロメタン及び同様物など）中での、好適に選択されたルイス酸（三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体及び同様物など）の存在下での、好適に選択された低級アルキルチオール（エタンチオールなど）との反応、により脱保護される。

【０２３５】

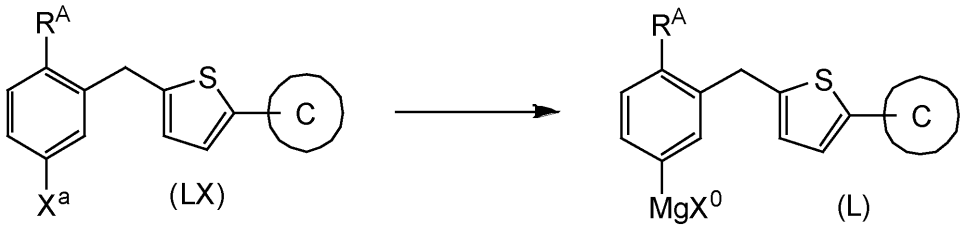
本発明の一実施形態では、R^1はトリメチルシリルであり、R^2はメチル、エチル又はイソプロピルであり、R^3はアセチルである。

【０２３６】

式（Ｌ）の化合物は、既知の化合物又は既知の方法に従って調製された化合物である。一例では、式（Ｌ）の化合物は、以下のスキーム７に概説するように調製することができる。

【０２３７】

【化４８】



スキーム７

【０２３８】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＬＸ）の化合物（式中、X^aはブロモ又はヨード）は、好適に選択された（反応を妨げない）溶媒（好適に選択されたテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及び同様物などのエーテル）中で、好適に選択されたハロゲン化アルキルマグネシウム（メチルマグネシウムクロリド、ｉ－プロピルマグネシウムクロリド、ｓ－ブチルマグネシウムクロリド及び同様物などのアルキルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、ｉ－プロピルマグネシウムブロミド、ｓ－ブチルマグネシウムブロミド及び同様物などのアクリルマグネシウムブロミド、あるいはメチルマグネシウムクロリド、ｉ－プロピルマグネシウムクロリド、ｓ－ブチルマグネシウムクロリド及び同様物などのアルキルマグネシウムヨージド）

あるいは好適に選択されたアルキルマグネシウムクロリド／リチウムクロリド剤（ｉ－プロピルマグネシウムクロリド／リチウムクロリド、ｓ－ブチルマグネシウムクロリド／リチウムクロリド、及び同様物など）と反応させ、対応する式（Ｌ）の化合物を生成させる（ここで、ｉ－プロピルマグネシウムクロリド／リチウムクロリドは式（Ｌ）の化合物の調製のために使用され、式中、X^0はＣｌ・ＬｉＣｌであり、ｉ－プロピルマグネシウムクロリド／リチウムクロリドは好ましくは約０．９５～約１．６モル当量の範囲で、より好ましくは約１．０５～約１．１０モル当量の範囲で存在する）。

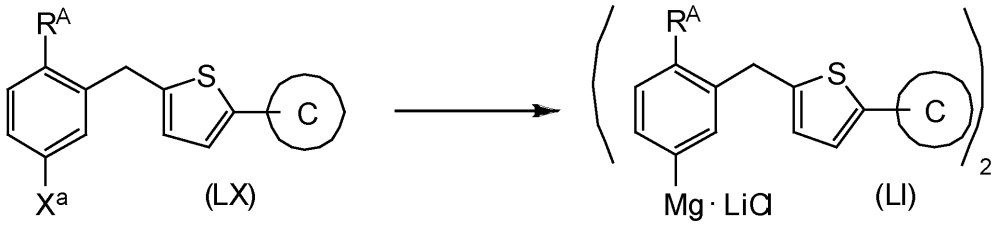
【０２３９】

当業者は、式（ＬＸ）の化合物が室温より低い温度、室温又は室温より高い温度で反応して、対応する式（Ｌ）の化合物を生成する場合があることを認識するであろう。好ましくは反応は約－２０℃～約４０℃の範囲の温度、好ましくは約－１０℃～約１０℃の範囲の温度にて実施される。

【０２４０】

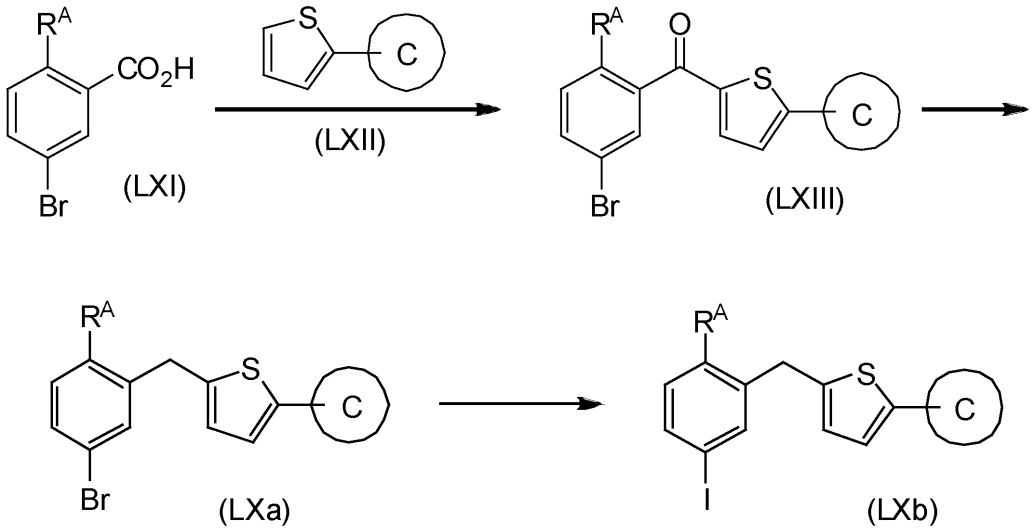
式（ＬＩ）の化合物は、既知の化合物又は既知の方法に従って調製された化合物である。一例では、式（ＬＩ）の化合物は、以下のスキーム８に概説するように調製することができる。

【０２４１】
【化４９】



スキーム８

【０２４２】
これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＬＸ）の化合物（式中、X^aはブロモ又はヨードである）は、好適に選択された溶媒中で、好適に選択されたジアルキルマグネシウム／リチウムクロリド（ジ（ｉ－プロピル）マグネシウムクロリド／リチウムクロリド、ジ（ｓ－ブチル）マグネシウムクロリド／リチウムクロリド、及び同様物など）と反応する。
【０２４３】
当業者は、上記のように調製された式（Ｌ）の化合物及び式（ＬＩ）の化合物は、更に精製することなく使用できることを認識するであろう。
【０２４４】
式（ＬＸ）の化合物は、既知の化合物又は既知の方法に従って調製された化合物である。一例では、式（ＬＸ）の化合物は、以下のスキーム９に概説するように調製することができる。
【０２４５】
【化５０】



スキーム９

【０２４６】
これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＬＸＩ）の化合物は、アシル化条件下で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＬＸＩＩ）の化合物と反応させ、対応する式（ＬＸＩＩＩ）の化合物を生成させる。
【０２４７】
一実施形態では、式（ＬＸＩ）の化合物は、未希釈で又は好適に選択された溶媒（好適に選択されたハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、クロロベンゼン、四塩化炭素及び同様物など））中で、所望により触媒量の好適に選択された活性化剤（ジメチルホルムアミ

ド及び同様物など）の存在下で、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度（例えば約０℃～約５０℃の範囲の温度）にて、好適に選択されたハロゲン化剤（塩化チオニル、塩化オキサリル及び同様物など）と反応し、これに式（ＬＸＩＩＩ）の化合物についての反応が続く。

【０２４８】

他の実施形態では、式（ＬＸＩ）の化合物は、既知のＦｒｉｅｄｅｌ－Ｃｒａｆｔｓアシル化法に従って、好適に選択された溶媒（炭化水素（ｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、ｃ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン及び同様物など）、エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物など）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、四塩化炭素及び同様物など）、エステル（酢酸エチル、酢酸メチル及び同様物など）又はこれらの溶媒の混合物）中で、好適に選択されたルイス酸（$AlCl_3$、$TiCl_4$、$FeCl_3$及び同様物など）の存在下で、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度、好ましくは約０℃～約５０℃の温度にて、好適に置換された式（ＬＸＩＩ）の化合物と反応する。

【０２４９】

式（ＬＸＩＩＩ）の化合物を、既知の方法に従って、好適に選択された還元剤と反応させることで還元して、対応する式（ＬＸａ）の化合物を生成させる。

【０２５０】

式（ＬＸＩＩＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（アセトニトリル、ジクロロメタン、アセトニトリルとジクロロメタンの混合物及び同様物など）中で、好適に選択された酸（好適に選択されたルイス酸（三フッ化ほう素エーテラート複合体、塩化アルミニウム、四塩化チタン及び同様物など）あるいは好適に選択された有機酸（トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸及び同様物など））の存在下で、好適に選択されたシラン剤（トリ－低級アルキルシラン（トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン及び同様物など）又はポリアルキルシラン（ポリ（メチルヒドロシロキサン）及び同様物など）など）と反応させることにより還元することができる。

【０２５１】

あるいは、式（ＬＸＩＩＩ）の化合物は、未希釈で、又は好適な溶媒（エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物など）など）中で、好適に選択された酸（好適に選択されたルイス酸（三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体、塩化アルミニウム、四塩化チタン及び同様物など）あるいは好適に選択された有機酸（トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸及び同様物など）など）の存在下で、好適に選択されたボラン剤（好適に選択されたボラン複合体（ボラン・テトラヒドロフラン、ピリジン・ボラン、ボランジメチルスルフィド及びｔ－ブチルアミン・ボラン、ボラン・モルホリン及び同様物など）又は好適に選択されたホウ化水素（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び同様物など））と反応させることにより還元され得る。

【０２５２】

あるいは、式（ＬＸＩＩＩ）の化合物は、好適に選択された溶媒（カルボン酸（酢酸など）及び同様物など、アルコール（メタノール、エタノール及び同様物など）又はエステル（酢酸エチル及び同様物など））中で、水素雰囲気下又は好適に選択された還元剤（ギ酸アンモニウム、ギ酸及び同様物など）の存在下で、好適に選択されたパラジウム触媒（パラジウム炭素、水酸化パラジウム及び同様物など）を用いる、触媒的な還元条件下で還元され得る。

【０２５３】

式（ＬＸａ）の化合物は更に所望により、好適に選択された溶媒（ジクロロメタン、クロロベンゼン、四塩化炭素及び同様物などのハロゲン化炭化水素）中で、触媒量のヨウ化銅（Ｉ）の存在下で、周囲温度又は高温（例えば約５０℃～約１５０℃の範囲の温度）にて、好適に選択されたヨウ化剤及びアルカリ金属ヨウ化物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム及び同様物など）と反応させて、対応する式（ＬＸｂ）の化合物を生成させることもできる（例えば、Ｋｌａｐａｒｓ，Ａ．ら、「Ｃｏｐｐｅｒ－Ｃａｔａｌｙｚｅｄ Ｈ

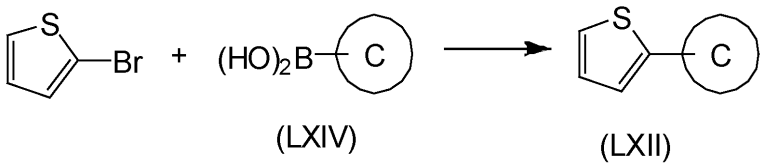
ａｌｏｇｅｎ Ｅｘｃｈａｎｇｅ ｉｎ Ａｒｙｌ Ｈａｌｉｄｅｓ：Ａｎ Ａｒｏｍａｔｉｃ Ｆｉｎｋｅｌｓｔｅｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ」、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，（２００２），１２４（５０），ｐｐ １４８４４～１４８４５を参照されたい）。

【０２５４】

式（ＬＸＩＩ）の化合物は、既知の化合物又は既知の方法に従って調製された化合物である。一例では、式（ＬＸＩＩ）の化合物は、以下のスキーム１０に概説するように調製することができる。

【０２５５】

【化５１】



スキーム１０

【０２５６】

これによると、既知の化合物である２－ブロモチオフェンを、好適に選択された溶媒（芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン及び同様物など）、エーテル（テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン及び同様物など）、アミド（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、Ｎ－メチルピロリドン及び同様物など）、アルコール（メタノール、エチルアルコール、２－プロパノール及び同様物など）、水又はこれらの溶媒の混合物など）中で、好適に選択されたパラジウム触媒（テトラキス（トリフェニル－ホスフィン）パラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタンの複合体、トリス（ジベンジリデン－アセトン）ジパラジウム（０）－クロロホルム付加化合物、塩化パラジウム（ＩＩ）及び同様物など）の存在下で、好適に選択された塩基（アルカリ金属炭酸塩（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び同様物など）、アルカリ金属リン酸塩（三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム及び同様物など）、有機塩基（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及び同様物など）又はアルカリ金属フッ化物（フッ化セシウム、フッ化カリウム及び同様物など）など）の存在下で、所望により好適に選択された配位子（トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（ｏ－トリル）ホスフィン及び同様物など）の存在下で、所望により好適に選択された添加剤（ヨウ化銅（Ｉ）及び同様物など）の存在下で、周囲温度又は高温（例えば約２５℃～約１５０℃の範囲の温度、好ましくは約８０℃～約１５０℃の範囲の温度）にて、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式（ＬＸＩＶ）の化合物と反応させて、対応する式（ＬＸＩＩ）の化合物を生成させる。

【０２５７】

当業者は、更なる出発化合物及び／又は試薬が市販されており、あるいは当業者に周知の従来法に従って容易に調製し得ることを認識するであろう。

【０２５８】

本発明は、更に、薬剤として許容される担体とともに、本明細書に記載の任意の方法に従って調製された化合物を含有する、医薬組成物を含む。有効成分として本明細書に記載する本発明の化合物の１種又は複数の化合物を含有する医薬組成物は、化合物（１種又は複数）を従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合することにより調製することができる。この担体は、所望する投与経路に依存して広い種々の形態（例えば経口、非経口）をとることができる。したがって、懸濁液、エリキシル、及び液剤のような液状経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、香料、防

腐剤、安定化剤、着色剤などが挙げられ；散剤、カプセル、及び錠剤のような固形経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。固体経口調製物は、吸収の主要部位を調節するために、糖のような物質でコートするか、又は腸溶コーティングしてもよい。非経口投与では、担体は通常は滅菌水からなり、そして溶解性を上げるか又は防腐のために他の成分を加えることができる。注入可能な懸濁液又は溶液も、適切な添加剤と一緒に水性担体を使用して調製することができる。

【０２５９】

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として本発明の１つ又は複数の化合物を、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合するが、この担体は、投与に所望される製剤の形態、例えば経口若しくは筋肉内のような非経口により多種多様な形態をとることができる。組成物の経口剤形への調製では、任意の通常の医薬媒質を用いることができる。即ち、懸濁剤、エリキシル剤、及び液剤のような液状経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色剤などが挙げられ；例えば、散剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、及び錠剤のような固形経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。錠剤及びカプセル剤は、投与の容易さから最も都合のよい経口製剤の単位形態を表し、この場合では固形の医薬担体が用いられることは明らかである。所望により、錠剤には、標準的な技術により糖衣をコーティングするか又は腸溶コーティングすることができる。非経口のための担体は、通常、滅菌水を含むが、例えば溶解性を助けるなどの目的のため、又は保存のために他の成分を含んでもよい。注入可能な懸濁剤も調製することもでき、この場合、適切な液状担体、懸濁化剤などを用いることができる。本明細書における医薬組成物は、投薬単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、茶さじ１杯など当たり、上記のような有効用量を送達するために必要な量の有効成分を含有する。本明細書の医薬組成物は、投薬量単位（例えば錠、カプセル、粉末、注射、坐剤、茶さじ及び同様物など）当たり約０．０１～約１０００ｍｇ又はこの中の任意の量若しくは範囲を含有し得、約０．０１～約３００ｍｇ／ｋｇ／日、又はこの中の任意の量若しくは範囲、好ましくは約０．１～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、又はこの中の任意の量若しくは範囲の投薬量で与えてもよい。しかしながら、投与量は、患者の要求量、治療されている病状の重篤度、及び使用される化合物に応じて変動し得る。連日投与又は断続的（post-periodic）投与の使用のいずれかを用いることができる。

【０２６０】

好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸投与、又は吸入若しくは送気による投与のための、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒、無菌非経口溶液又は懸濁液、定量エアゾル又は液体噴霧剤、ドロップ、アンプル、自動注入装置又は坐薬などの単位剤の形態である。あるいは組成物は、週に１回若しくは月に１回の投与に適当な形態で与えることができ、例えば、デカン酸塩のような、活性化合物の不溶性の塩を筋肉内注射用のデポー製剤を提供するために適応させることができる。錠剤のような固形組成物を製造するために、主要有効成分を医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウム若しくはガムのような通常の錠剤成形成分及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して本発明の化合物若しくはその薬剤として許容される塩の均質な混合物を含有する固形の予配合組成物を生成する。これらの予配合組成物を均質と呼ぶ場合、組成物を錠剤、丸剤及びカプセル剤のような同等に有効な剤形に容易に再分割することができるように、有効成分が組成物の全体にわたって均一に分散していることを意味する。この固形の予配合組成物は、次に０．１～約５００ｍｇの本発明の活性成分を含む、上述した種類の単位剤形に分割される。新規な組成物の錠剤又は丸剤は、持続性作用の利点を与える剤形を提供するためにコーティングするか又はそれ以外の方法で配合することができる。例えば錠剤若しくは丸剤は、内部投与成分及び外部投与成分を含むことができ、後者は前者を包む形態である。２つの成分は、胃での崩壊を阻止し、また内部成分を無傷で十二

指腸内まで通過させる、又は放出を遅延させることができる腸溶性の層により分離することができる。様々な物質をそのような腸溶性の層又はコーティングに用いることができ、そのような物質には、シェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質と共に多数のポリマー酸が包含される。

【０２６１】

経口投与又は注入投与用に本発明の新規組成物を組み込み得る液体形としては、水性液剤、好適に香味付けされたシロップ剤、水性又は油性懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油又はピーナッツ油のような食用油を含む香味付けされたエマルション、並びにエリキシル剤及び同様の医薬賦形剤が挙げられる。水性懸濁剤の適当な分散剤若しくは懸濁化剤としては、合成及び天然のガム、例えば、トラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル－ピロリドン、若しくはゼラチンが挙げられる。

【０２６２】

本発明に記載される処置方法はまた、本明細書に定義される任意の化合物、及び薬剤として許容される担体を含む医薬組成物を用いて実施してもよい。医薬組成物は、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇの又はこの中の任意の量若しくは範囲の化合物、好ましくは約１０～５００ｍｇの又はこの中の任意の量若しくは範囲の化合物を含んでもよく、選択される投与様式に好適な任意の形態に構成することができる。担体は結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、着香剤、甘味剤、保存剤、染料、及びコーティングが挙げられるがこれらに限定されない必要かつ不活性な医薬賦形剤を含む。経口投与用に好適な組成物は丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤（それぞれ、迅速放出、時限放出及び持続放出製剤を含む）、顆粒、及び散剤などの固体形態、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、及び懸濁剤などの液体形態を含む。非経口投与用に有用な形態は、無菌溶液、乳液、及び懸濁液を含む。

【０２６３】

有利には、本発明の化合物は１日に１回の用量で投与することができ、又は１日の全投薬用量を１日当たり２、３、又は４回の用量に分割して投与してもよい。更に、本発明の化合物は、当業者に周知な適切な鼻内賦形剤の局所的使用を介して、又は経皮的な皮膚パッチを介して鼻に投与することができる。経皮的送達系の状態で投与するためには、投薬はもちろん投薬計画を通して断続的ではなく連続的である。

【０２６４】

例えば、錠剤若しくはカプセル剤の形態の経口投与には、活性薬剤成分をエタノール、グリセロール、水などのような経口用の無毒の薬剤として許容される不活性担体と合わせることができる。更に、所望若しくは必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、及び着色剤もまた、混合物に包含することができる。適当な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコース又はベーターラクトースのような天然の糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント、又はオレイン酸ナトリウムのような天然及び合成ガム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６５】

液体は、合成及び天然のガム、例えば、トラガカント、アカシア、メチルセルロースなどのような適当に風味を加えた懸濁化剤若しくは分散剤中に形成する。非経口投与には、滅菌懸濁剤及び液剤が望ましい。静脈内投与が所望される場合、適当な防腐剤を一般に含有する等張製剤を用いる。

【０２６６】

本発明の医薬組成物を製造するには、活性成分として本明細書に記載の任意の方法に従って製造される化合物を、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体とともにしっかりと混合するが、その担体は、投与（例えば、経口又は非経口）に場合される製剤の形態に応じ

て、非常に様々な形態をとることができる。薬剤として許容される好適な担体は、当技術分野にて周知である。これらの薬剤として許容される担体のいくつかの説明は、米国薬剤師会（American Pharmaceutical Association）及び英国薬剤師会（Pharmaceutical Society of Great Britain）出版の「Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ」に見出すことができる。

【０２６７】

医薬組成物を配合する方法は、例えば、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ」（Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｒｅｖｉｓｅｄ　ａｎｄ　Ｅｘｐａｎｄｅｄ，Ｖｏｌｕｍｅｓ　１～３，ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら）、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ　Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ」（Ｖｏｌｕｍｅｓ　１～２，ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ａｖｉｓら）及び「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」（Ｖｏｌｕｍｅｓ　１～２，ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら；ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ　ｂｙ　Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ）などの多数の出版物に記載されている。

【０２６８】

本発明の化合物は、本明細書に記載した疾病の処置が必要な際にはいつでも、任意の前述の組成物で、当技術分野にて確立された投与レジメンに従って投与することができる。

【０２６９】

投与する最適投薬量は、当業者により容易に決定されることができ、そして使用する特定の化合物、投与の形態、調製物の強度、投与の様式、及び疾患症状の進展で変動する。更に、患者の年齢、体重、食事、及び投与時期を含め、治療する特定の患者と関連する因子が、投薬量を調整する必要性をもたらす。

【０２７０】

当業者は、適切な既知の、及び一般的に受け入れられている細胞及び／又は動物モデル使用したインビボ及びインビトロ試験の両方で、上記障害を処置し、又は防止するための試験化合物の能力が予測されることを認識している。

【０２７１】

当業者は更に、健康な受診者及び／又は上記障害に罹患している患者を対象としたヒト初回投与（first-in-human）、用量範囲及び効力試験を含むヒトの臨床試験を、臨床及び医学分野で周知な方法に従い行うことができることを認識している。

【０２７２】

以下の実施例は本発明の理解を助ける目的で説明され、そして添付する特許請求の範囲で説明される本発明をどのようにも限定するものと解釈されるべきではない。

【０２７３】

以下の実施例において、いくつかの合成生成物は、残留物として単離されたものとして列挙されている。当業者は、用語「残留物」が、生成物が単離された物理的状態を限定するものではなく、例えば、固体、油、発泡体、ゴム、シロップなどを含み得ることを理解するであろう。特に断りの無い限り、実施例１～６で調製された製品の同一性及び／又は精製度はＨＰＬＣにより判定してある。

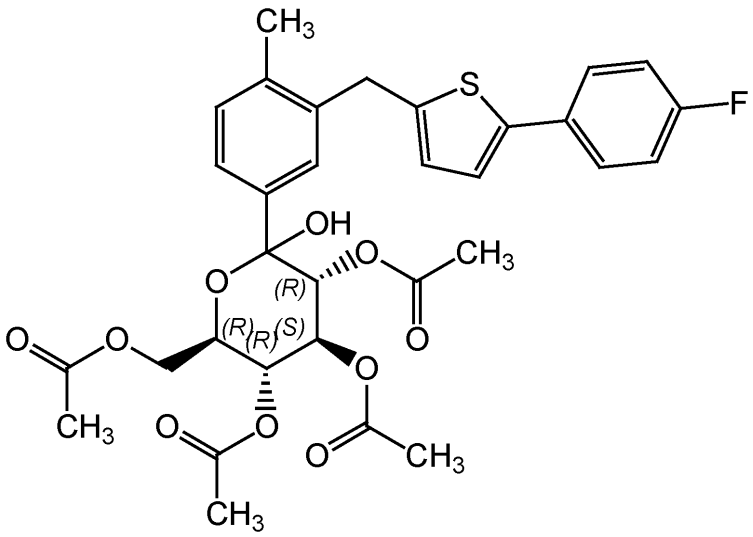
【実施例】

【０２７４】

実施例１：３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸

【０２７５】

【化５２】



【０２７６】

工程Ａ：グリニャール試薬の調製

周囲温度にてトルエン（０．７５Ｌ／モル）に２－（４－フルオロ－フェニル）－５－（５－ヨード－２－メチル－ベンジル）－チオフェン（１２２．４８ｇ、０．３モル）を加えて撹拌し、次いで－１０℃へと冷却した次いで得られた混合物に、アルゴン下で、－５℃～－７℃にて約４５分かけて滴加漏斗を介してｓｅｃ－ブチルＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中約１５％；２６９．７０ｇ、０．３６モル）を加え、得られる暗緑色の溶液を－５℃～０℃の間で１時間にわたって撹拌した。

【０２７７】

工程Ｂ：

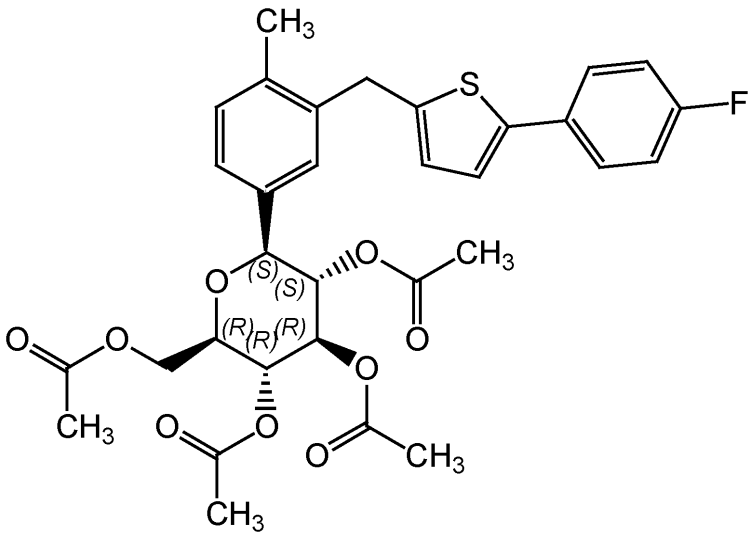
３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－オキソ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（トルエン中約５０％、０．３９モル）をＴＨＦ（０．２５Ｌ／モル）で希釈して、得られた溶液を－３５℃に冷却した。次いで混合物に、アルゴン下で約１時間以上かけて約－３５℃未満で、上記工程Ａで調製した溶液を注射器／滴加漏斗を介して加えた。－３５℃での１５分間の撹拌後、酢酸（２３ｍＬ）と水（２２５ｍＬ）の混合物を、約５分かけて加えた。次いで得られた混合物２５℃に加温した。得られた２相の混合物の層を分離し、上部の有機層を水（１００ｍＬ）で２回洗浄した。次いで溶媒を蒸留させることにより有機層を濃縮したところ、残留物が生成した。次いで残留物にアセトニトリル（４２０ｍＬ）を加え、得られた混合物をメチルシクロヘキサン（３００ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物は、素早く分離する２つの有機層からなった。表題化合物を含有するアセトニトリル溶液を、表題化合物を更に精製あるいは単離することなく次工程で使用した。

【０２７８】

実施例２：３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリアセトキシ－６（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸

【０２７９】

【化５３】



【０２８０】

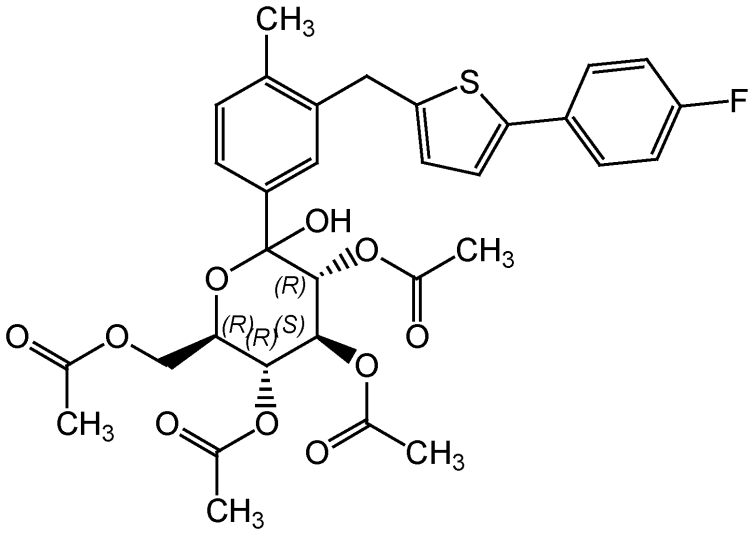
トリエチルシラン（８７．２ｇ、０．７５モル）を、３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸を含有しているアセトニトリル溶液（上記の実施例１の通りに調製、０．３０モル）に加え、得られた褐色の溶液を２℃に冷却した。次いで三フッ化ホウ素エーテラート（４６．８４ｇ、０．３３モル）を、約３０分かけて注射器を介して加え、得られた混合物を氷水浴中で１時間にわたって撹拌した。得られた混合物には次いで滴加漏斗を介して１０％　ｗ／ｗのNa_2CO_3水溶液（３３０ｍＬ）を約２０分かけて加えた。次いで得られた混合物を、完全な溶解が観察されるまで約４５℃にて加熱した。得られる３層の混合物の層を分離し、中央の有機層を１６時間にわたって撹拌しながら周囲温度へと冷却した。この時間を通して結晶化が観察された。次いで得られた混合物を氷浴中で２℃に冷却し、更に４時間にわたって撹拌した。沈殿を濾過し、メタノール（７５ｍＬ）で１回、次いでメタノール（３０ｍＬ）で２回洗浄した。得られたオフホワイトの沈殿物を減圧下で５０℃にて乾燥させたところ、表題化合物を生成した。

【０２８１】

実施例３：３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸

【０２８２】

【化５４】

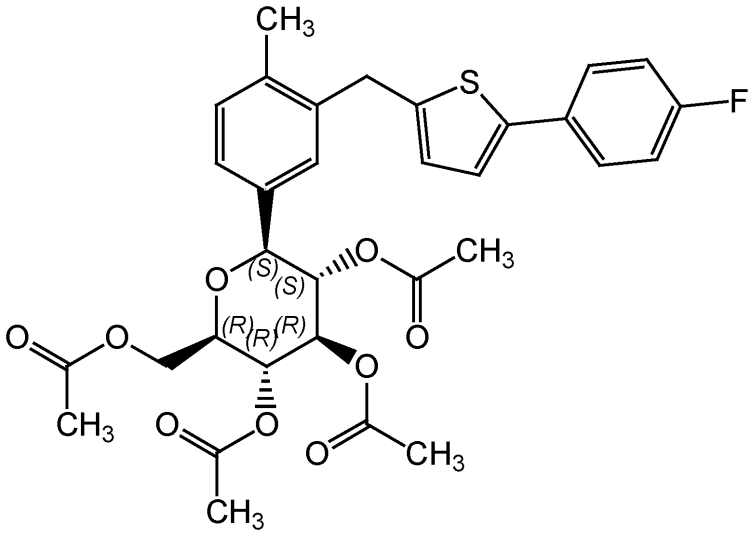


【０２８３】
工程Ａ：グリニャール試薬の調製
周囲温度にて２－（４－フルオロ－フェニル）－５－（５－ヨード－２－メチル－ベンジル）－チオフェン（２０４．１４ｇ、０．５モル）をトルエン（０．３Ｌ／モル）でスラリー化し、得られた混合物を２℃に冷却した。２～５℃にてｓｅｃ－ブチルＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中約１５％；１．２モル／モル－純度ＬＲ）を滴加漏斗を介して１時間以上かけて加えた。次いで得られた暗褐色の溶液を、２℃にて２時間にわたって撹拌した。
【０２８４】
工程Ｂ：
３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－オキソ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（トルエン中約５０％、０．６５モル）をＴＨＦ（０．２Ｌ／モル）で希釈し、得られた混合物を－４０℃に冷却した。次いで－３５°～－４０℃にて、混合物に注射器を介して１／２時間かけて上記の工程Ａで調製した混合物を加えた。次いで得られた混合物を－４０℃に冷却し、３０分にわたって撹拌した。次いでＨＣｌ（５９．８ｍＬ）と水（１００ｍＬ）の混合物を、－４０℃にて１０分間かけて加えた。得られた混合物を１５分以上２０℃に加温し、次いで更に水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた二相性の混合を分離し、トルエン（１００ｍＬ）を有機層に加えた。次いで有機層を水（２５０ｍＬ）で洗浄し、５ｋＰａ（５０ｍｂａｒ）の最低圧力下で７０℃にてロータリーエバポレーターで層を分離し、有機層を濃縮して、表題化合物が残留物として生成した（この残留物は更に精製することなく次の合成工程に使用した）。
【０２８５】
調製した化合物サンプルを重水素化したクロロホルムに溶解させ、１Ｈ及び１３Ｃ　ＮＭＲスペクトルを記録した。Ｂｒｕｋｅｒの５ｍｍ　ＢＢＯ　４００ＭＨｚＺ－勾配高解像プローブを装備し、ＴＯＰＳＰＩＮ　２．０ソフトウェアを実行しているＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ－４００ＭＨｚ　ＮＭＲスペクトロメーターを使用して、１次元プロトン及びカーボンスペクトルを収集した。
【０２８６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　ｐｐｍ　１．８２（ｓ，３Ｈ）１．９６（ｓ，３Ｈ）２．０５（ｓ，３Ｈ）２．０７（ｓ，３Ｈ）２．３１（ｓ，３Ｈ）３．１３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）４．１１（ｄ，Ｊ＝３．０２Ｈｚ，２Ｈ）４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１２．３４，２．５２Ｈｚ，１Ｈ）４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３４，４．２８Ｈｚ，１Ｈ）４．３８～４．４３（ｍ，１Ｈ）５．０８（ｄ，Ｊ＝９．８２Ｈｚ，１Ｈ）５．２７（ｔ，Ｊ＝９．８２Ｈｚ，１Ｈ）５．５９（ｔ，Ｊ＝９．８２Ｈｚ，１Ｈ）６．５９（ｄ，Ｊ＝３．５３Ｈｚ，１Ｈ）６．９８～７．０５（ｍ，３Ｈ）７．１８（ｄ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ，１Ｈ）７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．８１，２．０１Ｈｚ，１Ｈ）７．３９（ｄ，Ｊ＝１．７６Ｈｚ，１Ｈ）７．４４～７．４８（ｍ，２Ｈ）
【０２８７】
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　ｐｐｍ　１９．２３（ｓ，１Ｃ）２０．３５（ｓ，１Ｃ）２０．５９（ｓ，１Ｃ）２０．６１（ｓ，１Ｃ）２０．７３（ｓ，１Ｃ）３４．１１（ｓ，１Ｃ）６２．２４（ｓ，１Ｃ）６８．６４（ｓ，１Ｃ）６８．８０（ｓ，１Ｃ）７１．６０（ｓ，１Ｃ）７３．５９（ｓ，１Ｃ）９７．１１（ｓ，１Ｃ）１１５．７０（ｄ，Ｊ＝２２．０１Ｈｚ，２Ｃ）１２２．６５（ｓ，１Ｃ）１２４．１２（ｓ，１Ｃ）１２５．９０（ｓ，１Ｃ）１２６．７３（ｓ，１Ｃ）１２７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，２Ｃ）１３０．６６（ｓ，１Ｃ）１３０．７２（ｓ，１Ｃ）１３７．６８（ｓ，１Ｃ）１３７．８０（ｓ，１Ｃ）１３８．０８（ｓ，１Ｃ）１４１．６２（ｓ，１Ｃ）１４２．９５（ｓ，１Ｃ）１６２．０８（ｄ，Ｊ＝２４６．４９Ｈｚ，１Ｃ）１６８．９６（ｓ，１Ｃ）１６９．６１（ｓ，１Ｃ）１７０．１６（ｓ，１Ｃ）１７０．８２（ｓ，１Ｃ）
【０２８８】

実施例４：３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリアセトキシ－６（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸

【０２８９】

【化５５】



【０２９０】

トリエチルシラン（１３２．２７ｇ、１．１４モル）を、３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（上記の実施例３の通りに調製、０．４５５モル）を含有しているアセトニトリル溶液に加え、得られた溶液を２２℃で撹拌した。三フッ化ホウ素－ＴＨＦ複合体（７６．３９ｇ、０．５５モル）を、約３分かけて滴加漏斗を介して加えたところ、均質な暗褐色の混合物を生成した。次いで混合物を４０℃に加温し、４０℃で２．５時間にわたって強く撹拌した後、２０℃に冷却した。得られた混合物に１５分かけてメタノール（９１０ｍＬ）を加え、混合物を２０℃で０．５時間にわたって撹拌した。得られた混合物に水酸化アンモニウム（３１．８ｍＬ）を加え（≦２０℃にて，ｐＨ７．２まで）、次いで２０℃で１６時間にわたって撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール（３×１１４ｍＬ）で洗浄し、減圧下６０℃にて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

【０２９１】

調製した化合物サンプルを重水素化したＤＭＳＯに溶解させ、１Ｈ及び１３Ｃ　ＮＭＲスペクトルを記録した。Ｂｒｕｋｅｒ　５ｍｍ　ＢＢＯ　ＣＰＤＵＬ　１Ｈ／２Ｈ－１３Ｃ　Ｚ－ＧＲＤ勾配高解像プローブを装備し、ＸＷＩＮ－ＮＭＲ　３．５．６ソフトウェアを実行しているＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ－４００ＭＨｚ　ＮＭＲスペクトロメーターを使用して、１次元プロトン及びカーボンスペクトルを収集した。

【０２９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　１．７２（ｓ，３Ｈ）１．９３（ｓ，３Ｈ）１．９９（ｓ，３Ｈ）２．０２（ｓ，３Ｈ）２．２６（ｓ，３Ｈ）４．０４～４．０９（ｍ，２Ｈ）４．１０～４．１６（ｍ，３Ｈ）４．６５（ｄ，Ｊ＝９．８２Ｈｚ，１Ｈ）４．９８（ｔ，Ｊ＝９．６３Ｈｚ，１Ｈ）５．０６（ｔ，Ｊ＝９．６３Ｈｚ，１Ｈ）５．３６（ｔ，Ｊ＝９．６３Ｈｚ，１Ｈ）６．７６（ｄ，Ｊ＝３．４０Ｈｚ，１Ｈ）７．１７（ｓ，３Ｈ）７．２０（ｔ，Ｊ＝８．６９Ｈｚ，２Ｈ）７．２９（ｄ，Ｊ＝３．７８Ｈｚ，１Ｈ）７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．５０，５．４８Ｈｚ，２Ｈ）

【０２９３】

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　１８．８１（ｓ，１Ｃ）２０．１２（ｓ，１Ｃ）２０．３０（ｓ，１Ｃ）２０．４２（ｓ，１Ｃ）２０．５２（

ｓ，１Ｃ）３３．１４（ｓ，１Ｃ）６２．３４（ｓ，１Ｃ）６８．４８（ｓ，１Ｃ）７２．３７（ｓ，１Ｃ）７３．４４（ｓ，１Ｃ）７４．５４（ｓ，１Ｃ）７７．９０（ｓ，１Ｃ）１１５．９１（ｄ，Ｊ＝２０．８６Ｈｚ，２Ｃ）１２３．４２（ｓ，１Ｃ）１２５．３７（ｓ，１Ｃ）１２６．４１（ｓ，１Ｃ）１２６．８９（ｄ，Ｊ＝８．７８Ｈｚ，２Ｃ）１２８．４０（ｓ，１Ｃ）１３０．２９（ｓ，１Ｃ）１３０．４８（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，１Ｃ）１３４．７６（ｓ，１Ｃ）１３６．２１（ｓ，１Ｃ）１３７．９７（ｓ，１Ｃ）１４０．３６（ｓ，１Ｃ）１４３．３２（ｓ，１Ｃ）１６１．３９（ｄ，Ｊ＝２４４．８０Ｈｚ，１Ｃ）１６８．４２（ｓ，１Ｃ）１６９．４０（ｓ，１Ｃ）１６９．６２（ｓ，１Ｃ）１７０．０８（ｓ，１Ｃ）

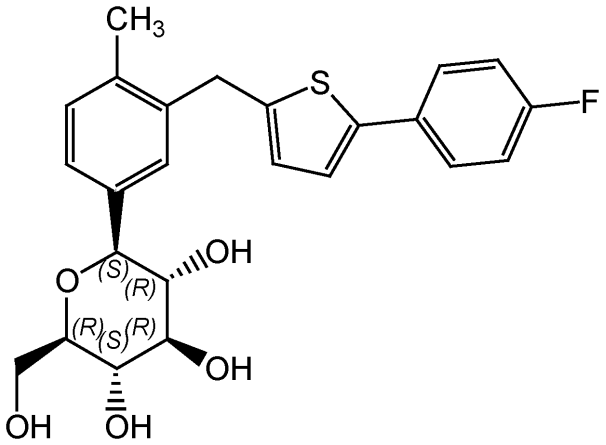
融点＝１６１．８℃

【０２９４】

実施例５：２（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６（Ｒ）－ヒドロキシメチル－テトラヒドロ－ピラン－３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリオール

【０２９５】

【化５６】



【０２９６】

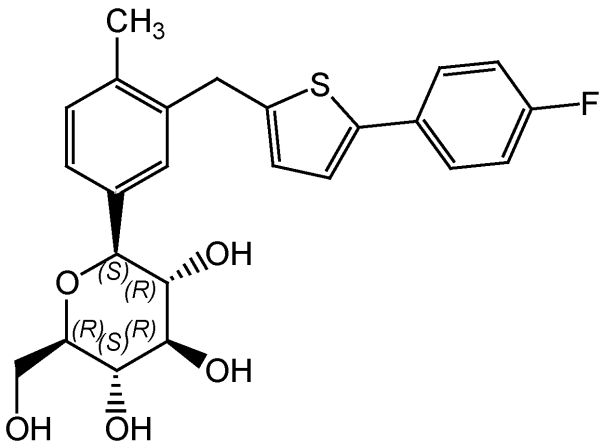
３口丸底フラスコにメタノール（２４４．８０ｍＬ、３Ｌ／モル－純度－ＬＲ）、ナトリウム・メトキシド（１５．３１ｍＬ，８１．６０ｍモル）及び３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリアセトキシ－６（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（例えば上記の実施例４のように調製；４９．９９ｇ、８１．６０ｍモル）を加え、得られた粘稠な均質の混合物を２０～２５℃で１時間にわたって撹拌した。次いで得られた混合物を還流温度に加熱し、約８２ｍＬの溶媒を蒸留して次いで３０分以上にわたって２℃に冷却した。得られた混合物に酢酸（４．６８ｍＬ、８１．６０ｍモル）を加えた。次いで冷却しながら水（１１４ｍＬ）を約１５分かけて加え、得られた混合物を２２℃に加温した。得られた混合物に先ほど調製した材料（３００ｍｇ）を加え、次いで２２℃で１９時間にわたって撹拌した。追加の水（４９ｍＬ）を２．５時間以上かけて加え（メタノール：水の比が５０：５０になるように）、得られた混合物を１５分以上０℃に冷却し、次いで０℃にて２時間にわたって撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をメタノール：水が５０：５０の混合物（総量２０ｍＬ）で洗浄し、次いで真空下で１８時間にわたって５０℃にて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

【０２９７】

実施例６：２（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６（Ｒ）－ヒドロキシメチル－テトラヒドロ－ピラン－３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリオールの再結晶化

【０２９８】

【化５７】



【０２９９】

３口丸底フラスコに２（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６（Ｒ）－ヒドロキシメチル－テトラヒドロ－ピラン－３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリオール（２５．０ｇ、５５．１５ｍモル）と、酢酸イソプロピル（１－メチルエチルエステル酢酸としても既知；１１０ｍＬ）と、水（１．２５ｍＬ、６９．３９ｍモル）を加え、得られた混合物を６５℃に加熱した。次いで得られた混合物に炭（１　ＮＯＲＩＴ　Ａ　ＳＵＰＲＡ（登録商標）、０．５ｇ）を加え、混合物を６０～６５℃で１５分間にわたって撹拌した。炭を濾過し、次いで酢酸イソプロピル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を５０℃に冷却し、先ほど調製した材料（０．２５ｇ）を加え、次いで５０℃にて４時間にわたって撹拌した。得られた混合物を１２時間以上にわたって０℃に冷却し、次に０℃にて２時間にわたって撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を酢酸イソプロピルで洗浄し、次いで真空下で５０℃にて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

【０３００】

調製した化合物サンプルを重水素化したＤＭＳＯに溶解させ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ及び^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを記録した。Ｂｒｕｋｅｒ　５　ｍｍ　ＣＰＤＵＬ　１Ｈ／２Ｈ－１３Ｃ　Ｚ－ＧＲＤ勾配高解像プローブを装備し、ＸＷＩＮ－ＮＭＲ　３．５．６ソフトウェアを実行しているＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ－６００　ＭＨｚ　ＮＭＲスペクトロメーターを使用した。

【０３０１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　２．２７（ｓ，３Ｈ）３．１４～３．１７（ｍ，１Ｈ）３．１７～３．１９（ｍ，１Ｈ）３．２０～３．２４（ｍ，１Ｈ）３．２５～３．２９（ｍ，１Ｈ）３．４２～３．４７（ｍ，１Ｈ）３．６８～３．７３（ｍ，１Ｈ）３．９７（ｄ，Ｊ＝９．４４Ｈｚ，１Ｈ）４．０７～４．１７（ｍ，２Ｈ）４．４４（ｔ，Ｊ＝６．０４Ｈｚ，１Ｈ）４．７３（ｄ，Ｊ＝５．６７Ｈｚ，１Ｈ）４．９３（ｄ，Ｊ＝４．９１Ｈｚ，２Ｈ）６．８０（ｄ，Ｊ＝３．７８Ｈｚ，１Ｈ）７．１２（ｄ，Ｊ＝７．５５Ｈｚ，１Ｈ）７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．５５，１．５１Ｈｚ，１Ｈ）７．２０（ｔ，Ｊ＝８．６９Ｈｚ，２Ｈ）７．２３（ｄ，Ｊ＝１．１３Ｈｚ，１Ｈ）７．２８（ｄ，Ｊ＝３．４０Ｈｚ，１Ｈ）７．５７～７．６１（ｍ，２Ｈ）

【０３０２】

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　１８．８１（ｓ，１Ｃ）３３．４４（ｓ，１Ｃ）６１．４３（ｓ，１Ｃ）７０．４２（ｓ，１Ｃ）７４．６７（ｓ，１Ｃ）７８．４８（ｓ，１Ｃ）８１．２１（ｓ，１Ｃ）８１．３２（ｓ，１Ｃ）１１５．８８（ｄ，Ｊ＝２１．９６Ｈｚ，２Ｃ）１２３．３９（ｓ，１Ｃ）１２６．２５（ｓ，１Ｃ）１２６．３６（ｓ，１Ｃ）１２６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６８Ｈｚ，２Ｃ）１２９．０６（ｓ，１Ｃ）１２９．６５（ｓ，１Ｃ）１３０．５２（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，１Ｃ）１３４．９３（ｓ，１Ｃ）１３７．３６（ｓ，１Ｃ）１３８．２４（ｓ，１Ｃ）１４

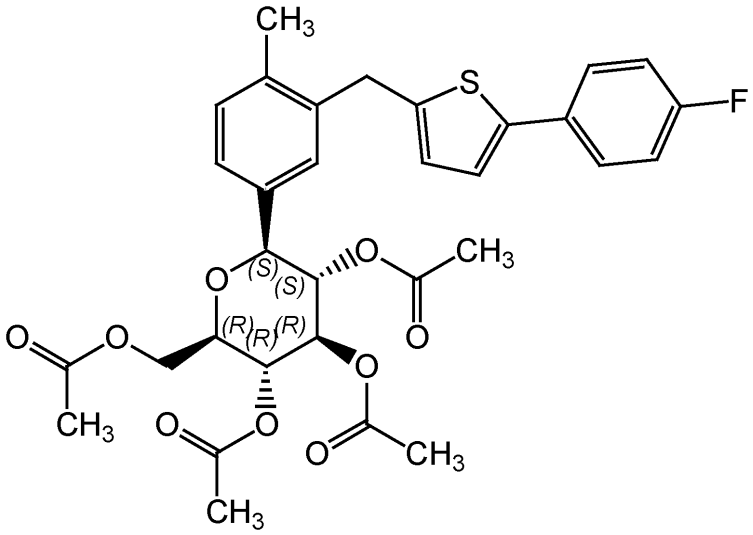
０．２２（ｓ，１Ｃ）１４３．６３（ｓ，１Ｃ）１６１．３７（ｄ，Ｊ＝２４３．７０Ｈｚ，１　Ｃ）

【０３０３】

実施例７：３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリアセトキシ－６（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸

【０３０４】

【化５８】



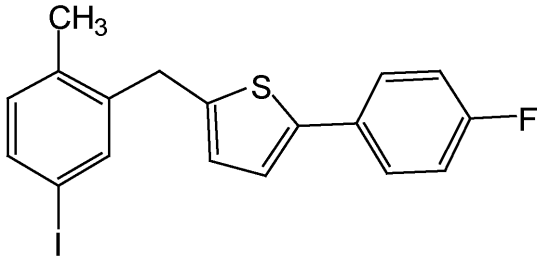
【０３０５】

窒素雰囲気下で、アセトニトリル（１１２．５０ｍＬ、８８．１２ｇ）を２℃に冷却した。三塩化アルミニウム（１３．３３ｇ）を一度に加え、得られた混合物を１５分にわたって撹拌して１５℃に冷却した。１５℃にて（（CH_3）$_2$ＳｉＨ）$_2$Ｏ（２２．１３ｍＬ，１６３７９ｇ）を一度に加え、得られた混合物を１５分にわたって撹拌した。次いで混合物に、１５℃にて約３時間以上にわたって３（Ｒ），４（Ｓ），５（Ｒ）－トリアセトキシ－６－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－６－ヒドロキシ－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（１．０当量、１４６．４６ｍＬ（１４５．２６ｇ、アセトニトリル中５４．１０％　ｗ／ｗ））を加えた。添加に続いて、得られた混合物を１５℃にて１５分にわたって撹拌し、次いで約３０分以上にわたって４５℃に加温した。得られた混合物に、４－メチル－２－ペンタノン（３２．９２ｍＬ、２６．２９ｇ）を約１５分以上にわたって加え、これを次いで５０℃に加温し、５０℃にて１時間にわたって撹拌した。次いで滴加漏斗を介してNH_4Clを加え、得られた混合物を約１５分以上にわたって６５℃に加温し、次いで１５分にわたって６５℃にて撹拌した。得られた層は分離し、有機層と水層の間の無色の層が上方の有機層を保持した。有機層を６５℃にて水（２０．００ｍＬ）中塩化アンモニウム（３．２１ｇ）溶液で洗浄し、得られた３層を分離した。有機層を約１５分以上にわたって６５℃に加熱し、１５分以上にわたって５５℃に冷却し、次いで３（Ｒ），４（Ｒ），５（Ｓ）－トリアセトキシ－６（Ｓ）－｛３－［５－（４－フルオロ－フェニル）－チオフェン－２－イルメチル］－４－メチル－フェニル｝－テトラヒドロ－ピラン－２（Ｒ）－イルメチルエステル酢酸（１．１５ｇ）を加えた。得られた混合物を６時間にわたって５５℃にて撹拌し、約１５時間以上にわたって１℃に冷却し、次いで５時間にわたって１℃にて撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール（２×１１４ｍＬ）で洗浄し、次いで減圧下６０℃にて乾燥したところ、表題化合物が固体として生成した。

【０３０６】

実施例８：２－（４－フルオロフェニル）－５－（５－ヨード－２－メチルベンジル）チオフェン

【０３０７】
【化５９】



【０３０８】
以下の反応はアルゴン雰囲気下で実施した。
【０３０９】
工程Ａ：４－フルオロ－フェニルマグネシウムブロミド
２－Ｍｅ－ＴＨＦ（８０ｍＬ、０．１Ｌ／モル）をＭｇ（１９．４４ｇ、０．８モル）に加え、得られた混合物を低速で撹拌した。１－ブロモ－４－フルオロ－ベンゼン（１４２．８ｇ、０．８１６モル）を２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２００ｍＬ、０．２５Ｌ／モル）に溶解し、この溶液をＭｇ混合物に２５ｍＬ加えた。得られた混合物を約４３℃に加熱し、残りの１－ブロモ－４－フルオロベンゼン溶液を約４０分かけて加えつつ、混合物を還流温度に維持した。１－ブロモ－４－フルオロベンゼンを加えるのに使用した滴加漏斗を２－メチル－ＴＨＦ（４０ｍＬ）ですすぎ、このすすぎ液を加えた。得られた混合物を１時間にわたって９０℃にて撹拌し、次いで２０℃に冷却したところ、４－フルオロ－フェニルマグネシウムブロミドを含有している茶色－緑色溶液が生成した。
【０３１０】
工程Ｂ：２－（４－フルオロフェニル）チオフェン
２－ブロモチオフェン（１３０．４ｇ、０．８モル）を２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２４０ｍＬ、０．３Ｌ／モル）に溶解させ、得られた混合物を２℃に冷却した。$NiCl_2$（ｄｐｐｅ）（２．１１ｇ、４．０ｍモル）を添加した後に、上記の工程Ａの通りに調製した４－フルオロ－フェニルマグネシウムブロミド溶液を約４０分以上にわたって、≦３０℃にて加えたところ、暗赤色の溶液が生成した。この溶液を次いで２２℃にて１．５時間にわたって撹拌した。次いで水（２４０ｍＬ、０．３Ｌ／モル）中酢酸（９１．７ｍＬ、１．６モル）溶液を加え、得られた混合物を１５分にわたって強く撹拌した。得られた層を分離し、有機層を水（８０ｍＬ、０．１Ｌ／モル）で洗浄し、次いで減圧下で７５℃にて濃縮したところ、２－（４－フルオロフェニル）チオフェンが茶色の油として生成した。
【０３１１】
工程Ｃ：２－（４－フルオロフェニル）－５－（５－ヨード－２－メチルベンジル）チオフェン
ＤＣＭ（３５０ｍＬ、１Ｌ／モル）を９１．７ｇの５－ヨード－２－メチル安息香酸（９１．７ｇ、０．３５モル）に加え、得られた不均質な混合物を２２℃にて撹拌した。次いで得られた混合物に滴加漏斗を介して塩化チオニル（４２．５ｇ、０．３５モル）を加えた。得られた混合物をゆっくりと還流温度に加温し（加温時間を通して混合物は無色の溶液になり、ガスの発生が観察された）、次いで１時間にわたって撹拌し、次いで２℃に冷却した。得られた混合物に塩化アルミニウム粒（５６．０ｇ、０．４２モル）を加え、次いで２℃にて１５分にわたって撹拌した。次いで滴加漏斗を介して２－（４－フルオロフェニル）チオフェン（０．３５モル，８９．７％　ｗ／ｗ）のＤＣＭ（０．５Ｌ／モル）溶液を１０分かけて加え、添加時に温度を１０℃に上昇させた。得られた混合物を２０℃にて２時間にわたって撹拌し、次いで２℃に冷却した。追加の塩化アルミニウム粒（１０７．３ｇ、０．８０５モル）を加え、得られた混合物を１５分にわたって撹拌した。滴加漏斗を介してアセトニトリル（２１０ｍＬ、０．６Ｌ／モル）を≦２０℃にて２０分かけて加えた。次いで滴加漏斗を介してテトラメチルジシロキサン（１３１．６ｇ、０．９８モル）を５分かけて加えた。得られた混合物をゆっくりと還流温度（４２℃）に加温し

、還流温度にて３時間維持し、２２℃に冷却し、次いで１６時間にわたって撹拌した。T≦３５℃にて３０分かけて水（４２０ｍＬ、１．２Ｌ／モル）を加え、得られた混合物を１５分にわたって強く撹拌した。得られた層を分離し、有機層を水（７０ｍＬ、０．２Ｌ／モル）で洗浄し、次いで減圧下５０℃にて濃縮したところ、表題化合物が残留物として生成した。

【０３１２】

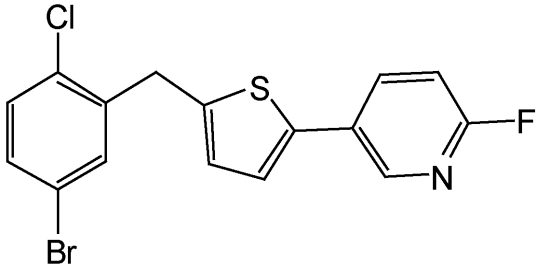
残留物（６２．０ｇ、理論上０．１モル）を、酢酸エチル（４０ｍＬ）と２－プロパノール（５０ｍＬ）の混合液中に懸濁した。得られた混合物に炭（１．２ｇ）を加え、得られた混合物を還流温度に加熱し、次いで１５分にわたって撹拌した。得られた混合物を、濾過助剤上で加温濾過し、フィルタを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、濾液と洗浄液を混合して、１６時間にわたって２℃に冷却した。冷却時間を通して自然性の結晶化が観察された。沈殿物を濾過し、２－プロパノール（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で６０℃にて乾燥させたところ、２－（４－フルオロフェニル）－５－（５－ヨード－２－メチルベンジル）チオフェンが固体として生成した。

【０３１３】

実施例９：５－（５－（５－ブロモ－２－クロロベンジル）チオフェン－２－イル）－２－フルオロピリジン

【０３１４】

【化６０】



【０３１５】

工程Ａ：（６－フルオロピリジン－３－イル）マグネシウムブロミド

窒素雰囲気下で、５－ブロモ－２－フルオロピリジン（８．８ｇ、５０ｍモル）を脱水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させた。得られた混合物に、次いでｓｅｃ－ブチルＭｇＣｌ・ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中１５％、１．５当量）を室温にて約３０分かけて加え、得られた混合物を室温にて２時間にわたって撹拌した。

【０３１６】

工程Ｂ：２－フルオロ－５－（チオフェン－２－イル）ピリジン

別個の反応槽に、窒素雰囲気下で$NiCl_2$（ｄｐｐｐ）（０．０２当量、０．６０ｇ）とＴＨＦ（５０ｍＬ）を加えた。２－ブロモチオフェン（８．１ｇ、４．８１ｍＬ、５０ｍモル、１当量）を加え、得られた溶液を２分にわたって撹拌した。次いで、得られた混合物に、上記の工程Ａで調製した混合物を０℃にて約３０分かけて加え、次いで撹拌しながら室温へと加温した。次いで得られた混合物にジエチルエーテルを加え、次いで０℃に冷却し、１ＮのＨＣｌで処理した得られた混合物をジエチルエーテルで抽出し（３Ｘ）、層を分離し、有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、次いで濾過し、濾液を濃縮して、２－フルオロ－５－（チオフェン－２－イル）ピリジンを液体残留物として得た。

【０３１７】

工程Ｃ：（５－ブロモ－２－クロロフェニル）（５－（６－フルオロピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）メタノン

窒素雰囲気下で、ＤＣＭ（３０ｍＬ）と１滴のＤＭＦの混合物に、５－ブロモ－２－クロロ安息香酸（５．２６ｇ、２２．３ｍモル）を加えた。得られた混合物に次いで塩化オキサリル（４．２６ｇ、２．９３ｍＬ、３３．５ｍモル、１．５当量）を加え、次いで２時間にわたって撹拌した。得られた混合物を残留物へと濃縮した。残留物にＤＣＭ（３０

ｍＬ）を加え、混合物を濃縮した。このＤＣＭの添加操作を２回繰り返した。得られた残留物に次いでＤＣＭ（４０ｍＬ）中のＡｌＣｌ$_3$（３．６ｇ、１．２当量）を滴加し、得られた混合物を室温で２時間にわたって攪拌した。次いで反応を水でクエンチし、得られた層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。混合した有機画分をK_2CO_3で洗浄し、次いで$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮したところ、（５－ブロモ－２－クロロフェニル）（５－（６－フルオロピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）メタノンが残留物として生成した。

【０３１８】

工程Ｄ：５－（５－（５－ブロモ－２－クロロベンジル）チオフェン－２－イル）－２－フルオロピリジン

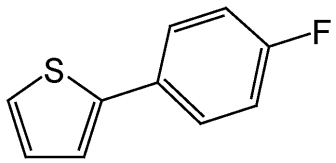
窒素雰囲気下で、（５－ブロモ－２－クロロフェニル）（５－（６－フルオロピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）メタノン（１．９６ｇ、４．９ｍモル）をＤＣＭ（１２．５ｍＬ）に溶解した。次いで得られた混合物にアセトニトリル（１２．５ｍＬ）とEt_3SiH（２．２９ｍＬ、１４．３ｍモル、２．９当量）を加え、黄色い懸濁液の形成を得た。懸濁液を０℃に冷却し、次いでBF_3・OEt_2（１３．８ｍモル、１．７５ｍＬ、２．８当量）を滴加して処理した。得られた混合物を一晩室温へと加温した。飽和Na_2CO_3（６ｍＬ）を加え、得られた混合物をクロロホルムで抽出し、得られた相を分離して、有機層を$MgSO_4$上で乾燥させて濃縮したところ、残留物が生成した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、次いでメタノールで処理したところ、結果として沈殿物が形成され、これを濾過したところ、５－（５－（５－ブロモ－２－クロロベンジル）チオフェン－２－イル）－２－フルオロピリジンが固体として生成した。

【０３１９】

実施例１０：２－（４－フルオロフェニル）チオフェン

【０３２０】

【化６１】



【０３２１】

２－ブロモチオフェン（２３３．０ｇ、１．４３モル）と、４－フルオロフェニルボロン酸（２００．０ｇ、１．４３モル）と、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１０．０ｇ、１４．２ｍモル）と、Na_2CO_3（４５４．５ｇ，１．５ＬのH_2O中４．３モル）水溶液の、１，２－ジメトキシエタン（２Ｌ）溶液を７５～８０℃（内部温度）にて２時間にわたって撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、次いで一晩攪拌した。固体を分離し、廃棄した。液体を水で洗浄した（２×５００ｍＬ）。混合した水層をジエチルエーテルで抽出した（２×５００ｍＬ）。混合した有機層を次いでＮａＣｌ上で乾燥させ、濃縮し、フラスコ蒸留により精製したところ、表題化合物が白色の固体として精製した。

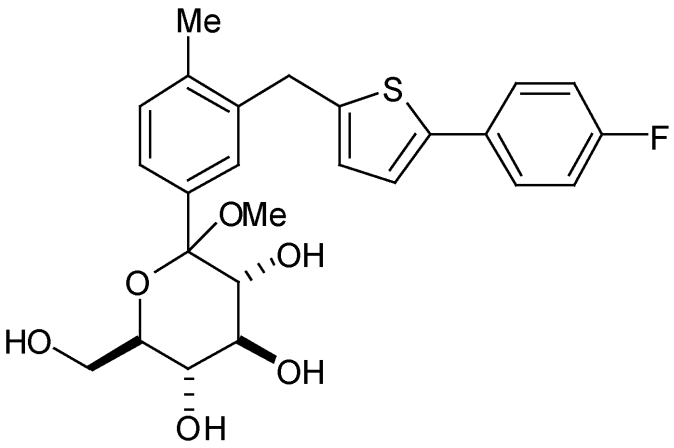
【０３２２】

実施例１１

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（３－（（５－（４－フルオロフェニル）チオフェン－２－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－６－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリオール

【０３２３】

【化６２】



【０３２４】

２－（５－ヨード－２－メチルベンジル）－５－（４－フルオロフェニル）チオフェン（４０．０ｇ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、N_2下、０～５℃にて、ｉ－プロピルマグネシウムクロリド／塩化リチウムのＴＨＦ（１４．５ｗｔ％、７６．４ｇ）溶液を滴加した。混合物を同様の温度にて１時間にわたって攪拌し、次いで０～５℃にて混合物を２，３，４，６－テトラキス－Ｏ－（トリメチルシリル）－Ｄ－グルコピラノ－１，５－ラクトン（５４．９ｇ；米国特許第６，５１５，１１７号を参照されたい）の無水ＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に滴加した。反応混合物を２時間にわたって撹拌し、冷却下でメタンスルホン酸（１１．３ｇ）のメタノール（４００ｍＬ）溶液でクエンチした。完全に添加してから、冷却下で混合物を２時間にわたって撹拌し、次いで室温へと加温し、４時間にわたって撹拌した。冷却下で、混合物を$NaHCO_3$（４．１２ｇ）のH_2O（４００ｍＬ）溶液中でクエンチした。混合物を室温へと加温し、次いで混合物にｎ－ヘプタンを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルとトルエンで抽出した。混合した有機層を５％$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過したところ、メチル１－Ｃ－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルコピラノシドの酢酸エチル及びトルエン溶液を得た（ＨＰＬＣによるアッセイ収率は８０％；カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８　４．６ｍｍ×１５０ｍｍ；移動相：相Ａ、H_2O中０．１％　ＴＦＡ；相Ｂ、CH_3CN中０．１％　ＴＦＡ）。

【０３２５】

ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ），４４３（M^+－ＭｅＯＨ）。

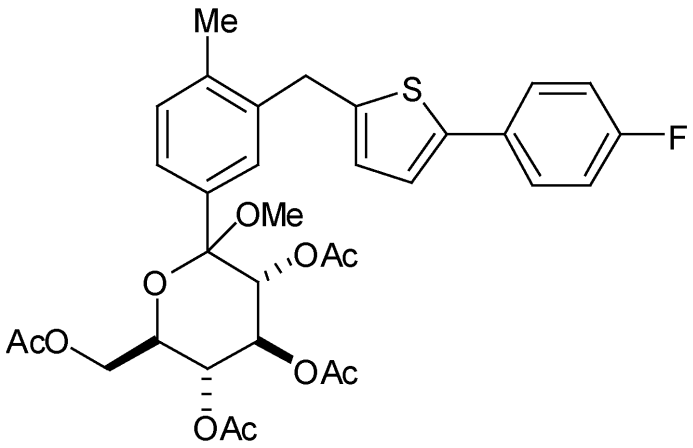
【０３２６】

実施例１２

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）－２－（３－（（５－（４－フルオロフェニル）チオフェン－２－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリル三酢酸

【０３２７】

【化６３】



【０３２８】

撹拌した、メチル１－Ｃ－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルコピラノシド（正味重量１０．５４ｇ）のトルエン及び酢酸エチル溶液に、室温にてＮ－メチルモルホリン（１１．９ｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（２１７ｍｇ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、１５℃未満で無水酢酸（５２．７ｍＬ）を滴加した。反応混合物を室温へと加温し、１５時間にわたって撹拌した。混合物を２８％のNH_3水溶液（約３１．６ｍＬ）でクエンチしながら、ｐＨ範囲は６～７に維持した。水を混合物に加え、分離した。有機層を水とブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１－Ｃ－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルコピラノシド（１７．５９ｇ）を黄色い油として得た。

【０３２９】

ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ）６６０（$M^+ + NH_4$）。

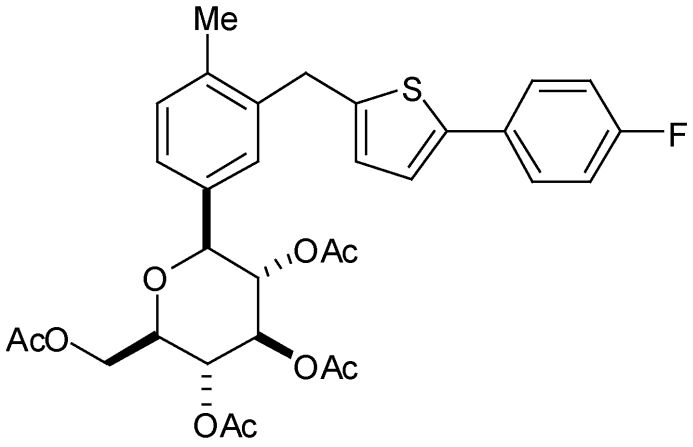
【０３３０】

実施例１３

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－２－（アセトキシメチル）－６－（３－（（５－（４－フルオロフェニル）チオフェン－２－イル）メチル）－４－メチルフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリル三酢酸

【０３３１】

【化６４】



【０３３２】

撹拌した、上記化合物（正味重量１４．２５ｇ）のアセトニトリル（１１４ｍＬ）溶液に、室温にてトリエチルシラン（７．７４ｇ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、三フッ化ホウ素エーテラート（９．４５ｇ）を１０分にわたって滴加した。この反応混合物を０℃

にて４時間にわたって攪拌した。混合物を、冷却下で１０％のK_2CO_3水溶液（１５６．８ｍＬ）でクエンチした。この混合物を室温に加温し、１５分にわたって攪拌した。分離後、水と酢酸エチルを有機層に加えた。有機層をブラインで洗浄し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をエタノールに懸濁し、濃縮した（２回）。残留物にエタノールを加え、得られた混合物を５０℃にて３０分にわたって撹拌し、次いで氷浴で冷却した。沈殿物を濾過し、エタノールで２回洗浄し、次いで乾燥したところ、（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルシトール（１１．１２ｇ）を白色の結晶として得た。

【０３３３】

ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ）６３０（M^+＋NH_4）；融点１６０～１７０℃。

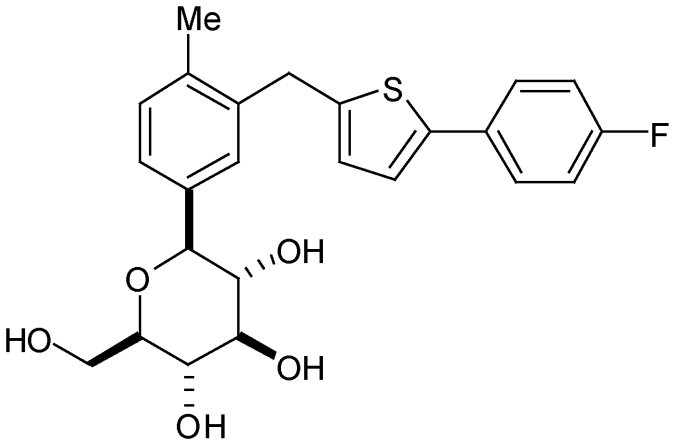
【０３３４】

実施例１４

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（３－（（５－（４－フルオロフェニル）チオフェン－２－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリオール

【０３３５】

【化６５】



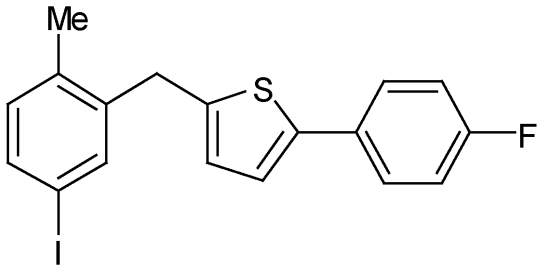
【０３３６】

（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルシトール（５ｇ）を室温にてメタノール（３５ｍＬ）とテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）に溶解させた。ＬｉＯＨ水和物（１９２ｍｇ）の水（１０ｍＬ）中溶液を、２０～２４℃にて３０分にわたって混合物に滴加した。混合物を室温にて１９時間にわたって攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（２５ｍＬ）に分画し、１５分にわたって撹拌し、次いで層を分離した。有機層を水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、活性炭プレコートフィルタを用いて濾過し、濃縮した。得られた残留物を４０℃にて酢酸エチル（１１．１ｍＬ）に溶解し、同様の温度にて水（２４１ｍＬ）を混合物に加えた。ｎ－ヘプタン（５．６ｍＬ）を４０℃にて混合物に加え、次いで同様の温度にて混合物に微量の（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルシトールを加えた。３５℃にて１時間にわたる撹拌の後、ｎ－ヘプタン（２．６ｍＬ）を混合物にゆっくりと加えた。得られた混合物を冷却した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンで洗浄し、次いで乾燥させたところ、（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（３－｛［５－（４－フルオロフェニル）－２－チエニル］メチル｝－４－メチルフェニル）－Ｄ－グルシトール（２．９３ｇ）の半水化物が白色の結晶として得た。

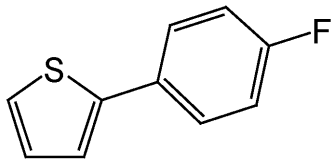
【０３３７】

ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ）４６２（M^+＋NH_4）；融点１０６～１０７℃

【０３３８】
実施例１５
２－（４－フルオロフェニル）－５－（５－ヨード－２－メチルベンジル）チオフェン
【０３３９】
【化６６】



【０３４０】
２－（５－ブロモ－２－メチルベンジル）－５－（４－フルオロフェニル）チオフェン（１００ｇ）；（Ｎｏｍｕｒａ　Ｓ．ら、ＰＣＴ公開，国際公開第２００５／０１２３２６（Ａ１）号（２００５年２月１０日公開）を参照されたい）を、N_2雰囲気下で室温にてトルエン（３００ｍＬ）に溶解させた。ヨウ化ナトリウム（８３ｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．６４ｇ）とＮ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（２．９４ｍＬ）と、ジグリム（５０ｍＬ）を室温にて混合物に加えた。反応混合物を還流温度に加熱して、３６時間にわたって撹拌した。４０℃にて混合物に酢酸エチル（３００ｍＬ）を加え、活性炭プレコートフィルタを用いて混合物を濾過した。濾液を５％のNH_3水溶液（１００ｍＬ）で２回洗浄した。有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで濃縮した。得られた残留物を、還流温度にて７５分にわたってメタノール（４２６ｍＬ）に懸濁した。得られたスラリーを２５℃に冷却し、１時間にわたって撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで洗浄し、次いで減圧下で５０℃にて乾燥させたところ、２－（５－ヨード－２－メチルベンジル）－５－（４－フルオロフェニル）チオフェン（９４．９ｇ）が白色の結晶として得られた。
【０３４１】
ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ），４０９（M^+＋Ｈ）；融点１０９～１１０℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）；δ　７．５４（ｄ，$^4J_{HH}$＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｄ，$^3J_{HH}$＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，$^3J_{HH}$＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）。
【０３４２】
実施例１６：２－（４－フルオロフェニル）チオフェン
【０３４３】
【化６７】



【０３４４】
撹拌した、２－ブロモチオフェン（１００ｇ、６１３．３モル）の脱水ＴＨＦ（２２０ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下５０℃にてＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（１３．８ｍｇ、０．０６ｍモル）と１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２５．３ｍｇ、０．０６ｍモル）を加えた。５分後に、ＴＨＦ（６１３ｍＬ）中の１．０５Ｍの４－フルオロフェニルマグネシウムブロミドを６．０時間かけて加えた（ＴＯＦ＝１７５０）。得られた混合物を６０℃にて１時間にわたって撹拌し、次いで３０℃に冷却し、氷浴中の２ＭのＨＣｌ水溶液（６００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ込んだ。ＤＣＭ（３００ｍＬ）を加え、得られた混合

物を分離し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄した。$MgSO_4$（２０ｇ）と活性炭（１０ｇ）を加え、得られた混合物を撹拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮したところ、表題化合物が残留物として生成し、これを更に精製することなく使用した。

【０３４５】

実施例１７：

経口固形製剤－予想される実施例（Prophetic Example）

経口組成物の具体的な実施形態として、上記実施例５又は実施例６で調製した化合物１００ｍｇを、十分な微粉乳糖と共に配合して、５８０～５９０ｍｇの合計量を達成し、サイズＯの硬質ゲルカプセル剤に充填した。

【０３４６】

前述の明細書は、例示を目的として提供される実施例と共に、本発明の原理を教示するが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内に含まれる全ての通常の変形、改作及び／又は修正を包含することが理解されるであろう。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号　12/578,934
(32)優先日　平成21年10月14日(2009.10.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(72)発明者　ウオルター・フエルデイナンド・マリア・フイリアーズ
ベルギー・ビー－２３４０ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(72)発明者　ルデイ・ローラン・マリア・ブロークス
ベルギー・ビー－２３４０ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(72)発明者　パトリク・ユベール・ジエイ・ニースト
ベルギー・ビー－２３４０ビールセ・トウルンホウトセベーク３０
(72)発明者　初田　正典
大阪市中央区北浜２－６－１８
(72)発明者　吉永　雅彦
大阪市中央区北浜２－６－１８
(72)発明者　矢田　光宏
大阪市中央区北浜２－６－１８
(72)発明者　クリストフアー・テレハ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９４７７スプリングハウス・ウエルシユアンドマツキーンローズ

審査官　三木　寛

(56)参考文献　国際公開第２００２／０２６７０６（WO，Ａ１）
特開２００７－２３０９９９（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１８３６４（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５１０５１８（ＪＰ，Ａ）
特表平０３－５０３２８０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／０１２３２６（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０８０９９０（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０５５８７０（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０２００１１（WO，Ａ１）
AN 159:515763, AN 159:515607, AN 159:515312, AN 159:515252, AN 159:58988, AN 157:491854, AN 157:491785, AN 157:491784, AN 157:491693, AN 156:10992, CASREACT(STN)，２０１５年　3月　4日

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　３３３／１２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）