

## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年1月31日 (31.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/013277 A1

## (51) 国際特許分類:

C07H 19/01 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/7056 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/064802

(22) 国際出願日: 2007年7月27日 (27.07.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2006-205242 2006年7月27日 (27.07.2006) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大竹 義仁 (OHTAKE, Yoshihito) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 西本 昌弘 (NISHIMOTO, Masahiro) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka

(JP). 江村 岳 (EMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 小林 孝光 (KOBAYASHI, Takamitsu) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 山口 真里奈 (YAMAGUCHI, Marina) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 高見 京子 (TAKAMI, Kyoko) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

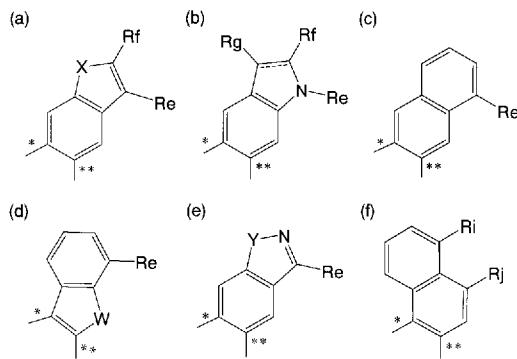
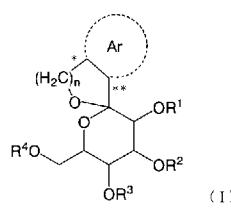
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

/ 続葉有 /

(54) Title: FUSED RING SPIROKETAL DERIVATIVE AND USE THEREOF AS DRUG FOR TREATING DIABETES

(54) 発明の名称: 縮合環スピロケタール誘導体、およびその糖尿病治療薬としての使用



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of any of them. Also disclosed are a pharmaceutical product, a pharmaceutical composition and the like, each containing the compound. [In the formula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> independently represent one selected from a hydrogen atom, an optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl group, an optionally substituted C<sub>7-14</sub> aralkyl group and -C(=O)R<sub>x</sub>; n represents an integer selected from 1 and 2; and ring Ar represents a group selected from the groups represented by the following formulae(a)-(f).]

(57) 要約: 本発明により、式(I) [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、および-C(=O)R<sub>x</sub>から選択され; nは1および2から選択される整数を示し; 環Arは、下記式(a)～(f)で表される基から選択される]で表される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩で表される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの薬理学的に許容される塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

### 縮合環スピロケタール誘導体、およびその糖尿病治療薬としての使用技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用な縮合環スピロケタール誘導体、そのプロドラッグ、およびそれらの薬理学的に許容される塩に関する。本発明は、特にNa<sup>+</sup>グルコース共輸送体2(SGLT2)を阻害することによりインスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)などの糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として有用な縮合環スピロケタール誘導体およびそのプロドラッグおよびそれらの塩に関する。

### 背景技術

[0002] 食生活の欧米化、慢性的な運動不足などにより、近年糖尿病患者が増大している。糖尿病患者においては、慢性的な高血糖によりインスリン分泌およびインスリン感受性の低下が観察され、これがさらに血糖値を上昇させ症状の悪化の原因となる。これまでに糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されており、現在、これらとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が切に望まれている。

[0003] 天然由来のグルコース誘導体であるフロリジンが、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2(SGLT2)を阻害することで、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害、グルコース排泄を促進し、血糖降下作用を示すことが報告されている(非特許文献1を参照のこと)。それ以来現在に至るまで、SGLT2阻害に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われている。

[0004] 例えば、特開2000-080041号公報(特許文献1)、国際公開第01/068660号(特許文献2)、国際公開第04/007517号(特許文献3)などにおいて、SGLT2の阻害剤として用いられる化合物が報告されている。しかしながら、フロリジンおよび上記の特許出願に記載の化合物は、経口投与されると小腸に存在するグリコシダーゼ

などにより容易に加水分解を受け、薬理作用が速やかに消失することが問題視されている。また、フロリジンの場合、アグリコン部であるフロレチンが促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害すると報告されており、例えばラット静脈にフロレチンを投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪影響が報告されている(例えば、非特許文献2を参照のこと)。

[0005] そこでこのような分解を防ぎ吸收効率を向上させる目的で、化合物をプロドラッグ化する試みが行われている。しかし、プロドラッグを投与する場合は標的とする器官内またはその近傍で的確に代謝され活性化合物に変化することが望ましいが、生体にはさまざまな代謝酵素が存在し、また個体差も多く、安定した作用を発現することは困難な場合が多い。また、化合物のグリコシド結合を炭素－炭素結合に変換する試みもなされている(特許文献4～21を参照のこと)が、活性および代謝安定性などを含む医薬品としての特性について一層の向上が求められている。

特許文献1:特開2000-080041号公報

特許文献2:国際公開第01／068660号パンフレット

特許文献3:国際公開第04／007517号パンフレット

特許文献4:米国特許出願公開第2001／041674号

特許文献5:米国特許出願公開第2002／137903号

特許文献6:国際公開第01／027128号パンフレット

特許文献7:国際公開第02／083066号パンフレット

特許文献8:国際公開第04／013118号パンフレット

特許文献9:国際公開第03／099836号パンフレット

特許文献10:国際公開第04／080990号パンフレット

特許文献11:米国特許出願公開第2005／0209166号

特許文献12:国際公開第05／085237号パンフレット

特許文献13:国際公開第05／085265号パンフレット

特許文献14:国際公開第05／012318号パンフレット

特許文献15:国際公開第05／012326号パンフレット

特許文献16:米国特許出願公開第2006／0063722号

特許文献17:米国特許出願公開第2006／0035841号

特許文献18:米国特許出願公開第2006／0074031号

特許文献19:国際公開第06／002912号パンフレット

特許文献20:国際公開第06／008038号パンフレット

特許文献21:国際公開第06／010557号パンフレット

非特許文献1:J. Clin. Invest.、第93巻、第397頁、1994年

非特許文献2:Stroke、第14巻、第388頁、1983年

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、医薬品として好ましい特性を有する縮合環スピロケタール誘導体を提供することである。本発明の目的は、特に、血糖降下作用を有し、さらに薬効持続性、代謝安定性または安全性などの医薬品として好ましい特性を有する縮合環スピロケタール誘導体を提供することである。さらに本発明の目的は、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)などの糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患の予防または治療のために用いられる医薬組成物を提供することである。

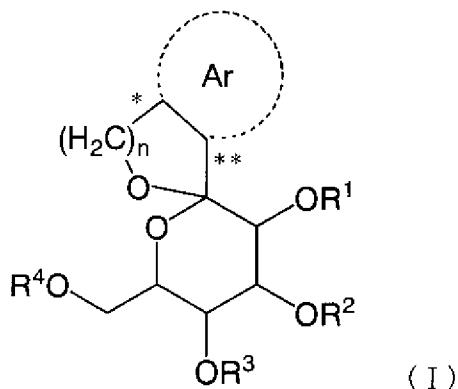
### 課題を解決するための手段

[0007] 上記目的を達成するために本発明者が鋭意検討を行った結果、式(I)で表される縮合環スピロケタール誘導体が優れたSGLT2阻害活性を有するという知見を得て本発明の完成に至った。

[0008] すなわち、本発明の1つの側面によれば、下記の化合物またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。

[0009] (1)式(I):

[0010] [化1]



[0011] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、および-C(=O)Rxから選択され； Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、または1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり； nは1および2から選択される整数であり； Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から選択され； Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていても

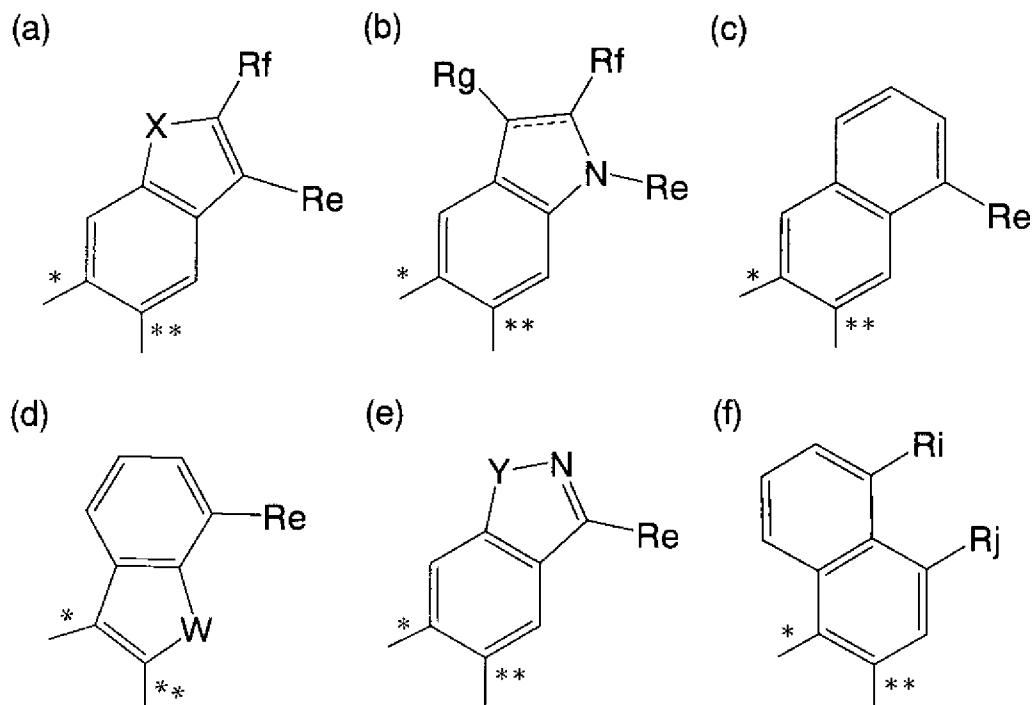
よいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキカルボニル基、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

Rdはそれぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

環Arは、下記式(a)～(f)：

[0012] [化2]



[0013] で表される基から選択され；ここで

Xは、N—Rh、OまたはSであり；

Reは1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり；

RfとRgは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、およびC<sub>1-6</sub> アルキル基から選択され；

Wは、N—Rh、OまたはSであり；

Yは、N—Rh、OまたはSであり；

Rhは水素原子またはC<sub>1-6</sub> アルキル基であり；

Ri及びRjは水素原子、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり；

ただしRiまたはRjのいずれか一方が必ず水素原子であり；

RiとRjが共に水素原子である場合を除き；

[0014] [化3]

-----

[0015] は単結合または二重結合を表し、\*および\*\*はそれぞれ結合位置を表す】

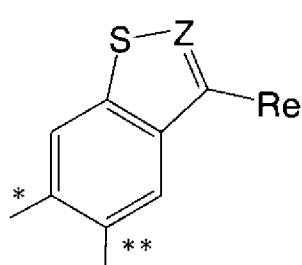
で表される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩

。

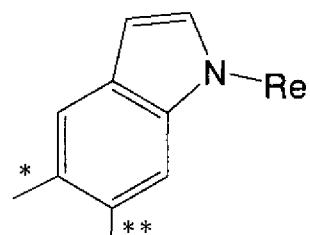
[0016] (2) 環Arが下記式(g)～(i)：

[0017] [化4]

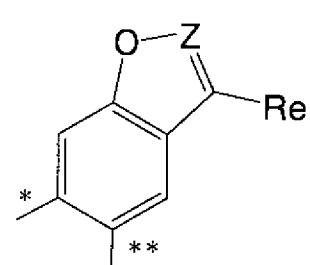
(g)



(h)



(i)



[0018] [式中、ZはCHまたはNであり；

Reは、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基である】

で表される基である、上記(1)に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[0019] (3) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、水素原子および-C(=O)Rxから選択され、Rxが1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、または1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である、上記(1)または(2)のいずれかに記載の化合物。

[0020] (4) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が水素原子である、上記(3)に記載の化合物。

[0021] (5)nが1である上記(1)～(4)のいずれかに記載の化合物。

[0022] (6)nが2である上記(1)～(4)のいずれかに記載の化合物。

[0023] (7)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-8-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチルースピロ[2-オキサ-9-チアーフルオレン-1, 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-3-[ (4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-スピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-3-[ (4-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]-スピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-フルオロフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
 (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-シクロプロピルフェニル)メチル]-6'-

ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3-[ (4-メチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3-[ (4-イソプロピルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (5-エチルチオフェン-2-イル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-2-クロロ-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-(4-エチルフェニル)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 6'R, 7S)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-1-[ (4-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]ースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 6'R, 7S)-1-[ (4-フルオロフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H)

), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロ—1—[(4—トリフルオロメチルフェニル)メチル]—スピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—6'—ヒドロキシメチル—1—[(4—メチルフェニル)メチル]—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(4—シクロプロピルフェニル)メチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—6'—ヒドロキシメチル—1—[(4—n—プロピルフェニル)メチル]—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(5—エチルチオフェン—2—イル)メチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—6'—ヒドロキシメチル—1—[(4—イソプロピルフェニル)メチル]—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(5—フルオロベンゾチオフェン—2—イル)メチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(ベンゾチオフェン—2—イル)メチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[2—(4—エチルフェニル)エチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-3-クロロ-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチル-8-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-スピロ[2-オキサ-9-チア-フルオレン-1, 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチル-8-[(4-メチルフェニル)メチル]-スピロ[2-オキサ-9-チアーフルオレン-1, 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インダゾール-5(1H, 7H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール-5(7H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾール-5(7H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

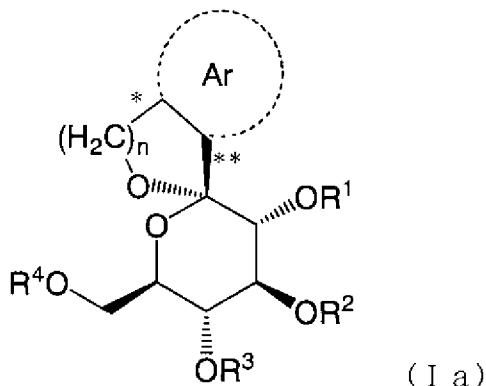
(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ-3(1H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 8S)-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, g]ナフタレン-8(6H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

から選択される化合物またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[0024] (8) 式(Ia):

[0025] [化5]



[0026] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、および-C(=O)Rxから選択され；  
 Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、または1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；  
 nは1および2から選択される整数であり；  
 Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から選択され；  
 Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ]

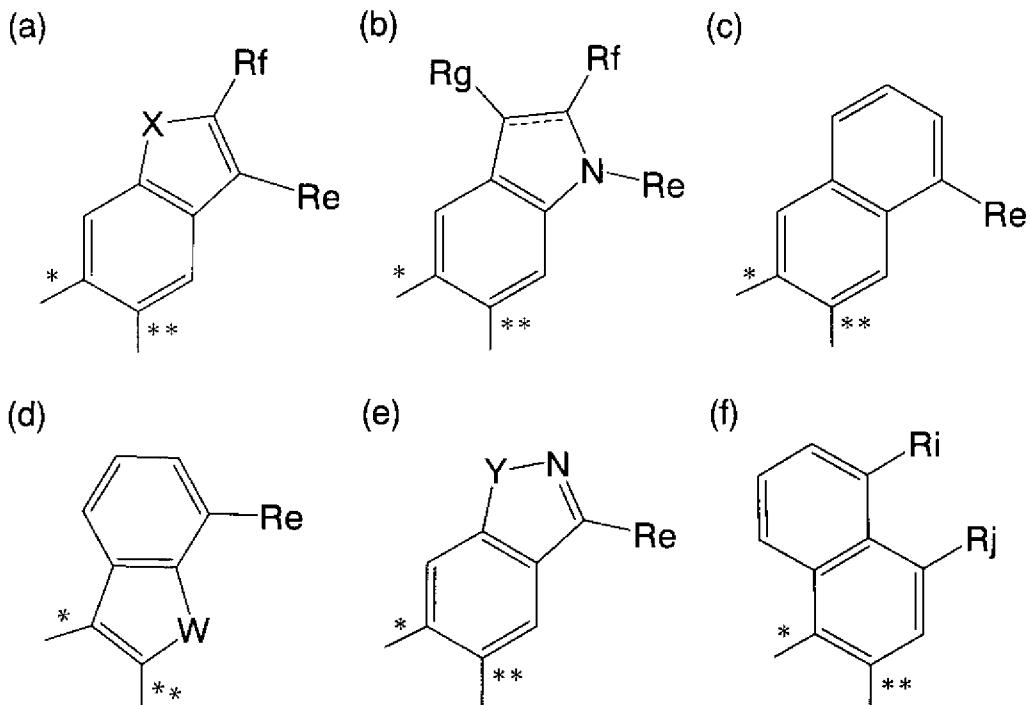
基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキカルボニル基、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

環Arは、下記式(a)～(f)：

[0027] [化6]



[0028] で表される基から選択され; ここで

Xは、N—Rh、OまたはSであり;

Reは1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり;

RfとRgは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、およびC<sub>1-6</sub> アルキル基から選択され;

Wは、N—Rh、OまたはSであり;

Yは、N—Rh、OまたはSであり;

Rhは水素原子またはC<sub>1-6</sub> アルキル基であり;

Ri及びRjは水素原子、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり;

ただしRiまたはRjのいずれか一方が必ず水素原子であり;

RiとRjが共に水素原子である場合を除き;

[0029] [化7]

=====

[0030] は単結合または二重結合を表し、\*および\*\*はそれぞれ結合位置を表す]

で表される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩

。

[0031] また、本発明の1つの側面によれば、下記の医薬組成物が提供される。

[0032] (9)  $\text{Na}^+$ —グルコース共輸送体阻害剤として使用される、上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[0033] (10) 糖尿病、高血糖症、それらに起因する糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療のために使用される、上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[0034] (11) 糖尿病がインスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)である、上記(10)に記載の医薬組成物。

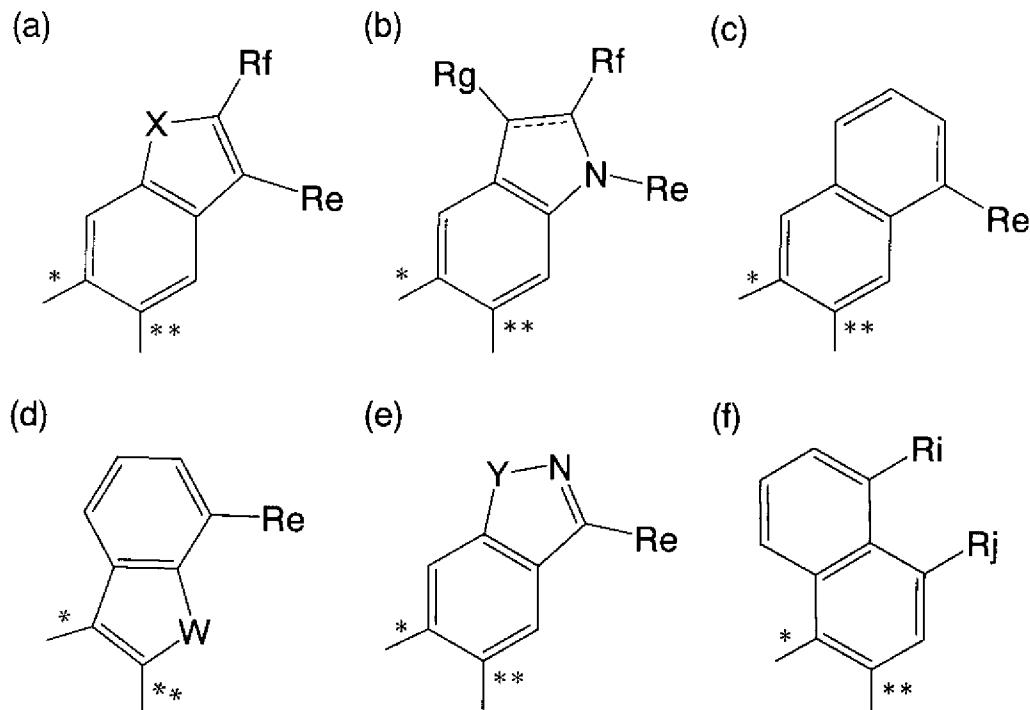
[0035] 本発明のさらに別の側面によれば、糖尿病(例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病))、または高血糖症、もしくはそれらに起因する糖尿病性合併症、肥満症の予防または治療のために使用される、上記式(I)または(Ia)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

[0036] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)または(Ia)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩の有効治療量を患者に投与することを含む糖尿病(例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病))、高血糖症に起因する糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療方法が提供される。

[0037] 前記式(I)および(Ia)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ で示される基には、例えば水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-14}$ アラルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{7-14}$ アラルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル基が含まれる。これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基および置換アミノ基から各々独立に選択される1以上の置換基により置換されていてよい。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ としては、水素原子が特に好ましい。

[0038] 前記式(I)および(Ia)において、環Arは、下記式(a)～(f)：

[0039] [化8]



[0040] で表される基から選択されるが、このうち、式(a)で示される基としては、例えば、3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基、3-[  
 (4-メチルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基、3-[  
 (4-メトキシフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基  
 、3-[  
 (4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基、3-[  
 (4-イソプロピルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基、3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]-2-  
 メチルベンゾチオフェニル基、2-クロロ-3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基、3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-メチルフェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-メトキシフェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-イソプロピルフェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]-2-  
 メチルベンゾフラニル基、2-クロロ-3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]ベンゾフラニル基、3-[  
 (4-エチルフェニル)メチル]インドリル基、3-[  
 (4-メチルフェニル)メチル]インドリル基、3-[  
 (4-メトキシフェニル)メチル]インドリル基、3-[  
 (4-(メチルチオ)フェニル)メチル]インドリル基、3-[  
 (4-イソプロピルフェニル)メチル]

ル]インドリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]-2-メチルインドリル基、2-クロロ-3-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-メチルインドリル基、3-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-メチルインドリル基、3-[(4-メチルチオ)フェニル)メチル]-1-メチルインドリル基、3-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-1-メチルインドリル基、1,2-ジメチル-3-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリル基、2-クロロ-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-メチルインドリル基であることが好ましく、特にXがSである化合物が好ましく、具体的には、3-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基が好ましい。また、Rfはそれぞれ独立にH、CH<sub>3</sub>、Clであることが好ましい。さらにReは4-エチルフェニルメチル基であることが好ましい。

[0041] また、式(b)で示される基としては、例えば1-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリル基、1-[(4-メチルフェニル)メチル]インドリル基、1-[(4-メトキシフェニル)メチル]インドリル基、1-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]インドリル基、1-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]インドリル基、1-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリニル基、1-[(4-メチルフェニル)メチル]インドリニル基、1-[(4-メトキシフェニル)メチル]インドリニル基、1-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]インドリニル基、1-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]インドリニル基、1-[(4-エチルフェニル)メチル]-2-メチルインドリル基、1-[(4-メチルフェニル)メチル]-2-メチルインドリル基、1-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]-2-メチルインドリル基、1-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-2-メチルインドリル基、2-クロロ-1-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリル基、2-クロロ-1-[(4-メチルフェニル)メチル]インドリル基、2-クロロ-1-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]インドリル基、2-クロロ-1-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]インドリル基であることが好ましく、具体的には1-[(4-エチルフェニル)メチル]インドリル基が好ましい。特にRfとRgはそれぞれ独立にH、CH<sub>3</sub>、Clであることが好ましい。さらにReは4-エチルフェニルメチル基であり、

[0042] [化9]

-----

[0043] は二重結合であることが好ましい。

[0044] また、式(c)で示される基としては、例えば8-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基、5-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基、8-[ $(4-\text{メトキシフェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基、8-[ $(4-(\text{メチルチオ})\text{フェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基、8-[ $(4-\text{イソプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基であることが好ましく、具体的には8-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]ナフチル基が好ましい。

[0045] また、式(d)で示される基としては、例えば7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-\text{メトキシフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-(\text{メチルチオ})\text{フェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-\text{イソプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-2-メチルベンゾチオフェニル基、2-クロロ-7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾチオフェニル基、7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾフラニル基、7-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾフラニル基、7-[ $(4-\text{メトキシフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾフラニル基、7-[ $(4-\text{イソプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]ベンゾフラニル基、7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、7-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、7-[ $(4-\text{メトキシフェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、7-[ $(4-(\text{メチルチオ})\text{フェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、7-[ $(4-\text{イソプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-1-メチルインドリル基、7-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]-1-メチルインドリル基、7-[ $(4-(\text{メチルチオ})\text{フェニル})\text{メチル}$ ]-1-メチルインドリル基、7-[ $(4-\text{イソプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]-1-メチルインドリル基、1, 2-ジメチル-7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]インドリル基、2-クロロ-7-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-1-メチルインドリル基であることが好ましく、特にWがSである化合物が好ましく、具体的に

は、7-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾチオフェニル基が好ましい。さらに、Reは4-エチルフェニルメチル基であることが好ましい。

[0046] また、式(e)で示される基としては、例えば3-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-メチルフェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-メトキシフェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-メチルフェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-メトキシフェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]インダゾリル基、3-[(4-メチルフェニル)メチル]インダゾリル基、3-[(4-メトキシフェニル)メチル]インダゾリル基、3-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]インダゾリル基、3-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]インダゾリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾイソキサゾリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]ベンゾイソチアゾリル基、3-[(4-エチルフェニル)メチル]インダゾリル基が好ましい。

[0047] また、式(f)で示される基としては、例えば5-[(4-エチルフェニル)メチル]ナフチル基、5-[(4-メチルフェニル)メチル]ナフチル基、5-[(4-メトキシフェニル)メチル]ナフチル基、5-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ナフチル基、5-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-エチルフェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-メチルフェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-メトキシフェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-(メチルチオ)フェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]ナフチル基であることが好ましく、具体的には5-[(4-エチルフェニル)メチル]ナフチル基、4-[(4-エチルフェニル)メチル]ナフチル基が好ましい。

[0048] 本明細書において「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチ

ル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。好ましいC<sub>1-6</sub>アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～3のものが挙げられ、メチル、エチルが特に好ましい。

- [0049] 本明細書において「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは炭素数2～6も直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、プロペーン-2-イル、3-ブテニル(ホモアリル)、などが含まれる。
- [0050] 本明細書において「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは炭素数2～6も直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニル、などが含まれる。
- [0051] 本明細書において「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。
- [0052] 本明細書において「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシなどが含まれる。
- [0053] 本明細書において「C<sub>7-14</sub>アラルキル基」とはアリール基を含む炭素数が7～14のアリールアルキル基を意味し、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが含まれる。
- [0054] 本明細書において「C<sub>5-12</sub>ヘテロアリールアルキル基」とは、1以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択されるヘテロ原子を含み、炭素数が5～12のアリールアルキル基を意味し、例えば、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、2-ベンゾチオフェニルメチル基、2-ベンゾフラニルメチル基、

2-インドリルメチル基、5-ベンゾチオフェニルメチル基、6-ベンゾチオフェニルメチル基、3-キノリニルメチル基、3-イソキノリニルメチル基、6-キノリニルメチル基、7-キノリニルメチル基、6-イソキノリニルメチル基、7-イソキノリニルメチル基などが含まれる。

- [0055] 本明細書において「アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族炭化水素環を有するアリール基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどが含まれる。
- [0056] 本明細書において「ヘテロアリール基」とは、1以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、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、チアジリル、イソチアジリル、オキサジアジリル、チアジアジリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルなどが含まれる。好ましいヘテロアリール基は、チエニル基、ベンゾチオフェニル基である。
- [0057] 本明細書において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシおよび2-ナフトキシなどが含まれる。
- [0058] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアジリルオキシ、イソチアジリルオキシ、オキサジアジリルオキシ、チアジアジリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。好ましいヘテロアリールオキシ基は、5～6員ヘテロアリールオキシ基である。
- [0059] 本明細書において「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチ

ルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシリルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0060] 本明細書において「ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基」とは、2つのアルキル部分として炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なっていてもよい。当該「ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれる。

[0061] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシリチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

[0062] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基」とは、アルキル部分として炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルフィニル基(=SO- $C_{1-6}$  アルキル)を意味し、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、i-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、i-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、3-メチルブチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、1-メチルブチル

スルフィニル、1-エチルプロピルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル、4-メチルペニチルスルフィニル、3-メチルペニチルスルフィニル、2-メチルペニチルスルフィニル、1-メチルペニチルスルフィニル、3-エチルブチルスルフィニル、および2-エチルブチルスルフィニルなどが含まれる。

[0063] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、i-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、n-ペニチルスルホニル、3-メチルブチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、1-メチルブチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、4-メチルペニチルスルホニル、3-メチルペニチルスルホニル、2-メチルペニチルスルホニル、1-メチルペニチルスルホニル、3-エチルブチルスルホニル、および2-エチルブチルスルホニルなどが含まれる。

[0064] 本明細書において「-C(=O)-Rx」には、例えば、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{7-14}$  アラルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル基などが含まれる。

[0065] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基」とは、式-C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> アルキルを意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基などが含まれる。好ましい「 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル基が挙げられる。

[0066] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基」とは、式-(C=O)-C<sub>1-6</sub> アルキルを意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基などが含まれる。好ましい「 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基」としては、例えばアセチル基が挙げられる。

[0067] 本明細書において「 $C_{1-6}$  アルコキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、式-C<sub>1-6</sub> アルキル-O-C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-エトキシメチル基などが含まれる。好ましい「 $C_{1-6}$  アルコキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル基」としては、例えばメトキシメチル基が挙げられる。

- [0068] 本明細書において「 $C_{7-14}$  アラルキルカルボニル基」とは、例えばベンジルカルボニル基、ナフチルメチルカルボニル基などが含まれる。好ましい「 $C_{7-14}$  アラルキルカルボニル基」としては、例えばベンジルカルボニル基が挙げられる。
- [0069] 本明細書において「 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基などが含まれる。好ましい「 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。
- [0070] 本明細書においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。
- [0071] 本明細書において「 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基」とは、式—O—(C<sub>1-3</sub> アルキレン)—O—で表される2価の基であり、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基などが含まれる。
- [0072] 本明細書において「ヘテロシクリル基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環基を意味し、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。
- [0073] 本明細書において「ヘテロシクリルオキシ基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環に結合したオキシ基を意味し、例えば、アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、イミダゾリニルオキシ、ピラゾリルオキシ、ピラゾリニルオキシ、オキサゾリニルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、ピリジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニル

オキシ、ヘキサメチレンイミノオキシ、フリルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チエニルオキシ、テトラヒドロチエニルオキシ、ジオキソラニルオキシ、オキサチオラニルオキシ、ジオキサニルオキシなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0074] また本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

[0075] 本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；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、エタンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基と形成する塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩；リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩およびアンモニウム塩が挙げられる。

[0076] 更に、本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。

[0077] なお、本発明化合物は後述する実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、上記式(I)で示されるスピロケタール誘導体およびその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

[0078] また、本発明には、生体内において代謝されて上記式(I)に変換される化合物、およびその製薬学的に許容される塩に変換される化合物である、いわゆるプロドラッグも含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 第5巻、第2157－2161頁(1985年)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻(分子設計)、163～198頁に記載されている基が挙げられる。

[0079] 本発明化合物は、その基本骨格または置換基の種類に基づく特徴に応じて、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、この官能基を原料または中間体の段階で適当な保護基で保護することが製造技術

上好ましい場合があり、後の工程において当該保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。製造工程において保護が必要な官能基としては、例えば水酸基やカルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)およびウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基を挙げることができる。使用する保護基、ならびに保護基の導入および除去の際の反応条件についても、上記文献などの公知の技術に基づいて適宜選択される。

- [0080] 本発明化合物は、腎臓におけるグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体2(SGLT2)(J. Clin. Invest.、第93巻、第397頁、1994年)の阻害活性を有する。SGLT2の阻害により、糖の再吸収が抑制され余分な糖を体外に排泄されることにより、膵臓の $\beta$ 細胞に負荷を与えずに高血糖を是正することによる糖尿病の治療効果およびインスリン抵抗性の改善効果がもたらされる。
- [0081] したがって本発明の1つの側面によれば、SGLT2の活性を阻害することで改善しうる疾患または状態、例えば、糖尿病、糖尿病関連疾患および糖尿病合併症を予防または治療するための医薬が提供される。
- [0082] ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。また、「糖尿病関連疾患」には、例えば肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが含まれる。
- [0083] また、「糖尿病合併症」には、急性合併症および慢性合併症のいずれもが含まれる。「急性合併症」としては、例えば高血糖(ケトアシドーシスなど)、感染症(皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など)などが挙げられ、「慢性合併症」としては、細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など)、神経障害(感覺神経、運動神経、自律神経など)、足壊症などが挙げられる。主要な糖尿病合併症として、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害が挙げられる。
- [0084] また、本発明化合物はSGLT2活性阻害薬以外の異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬等と併用して使用す

ることもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

[0085] 併用可能な「糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、インスリン感受性増強薬(PPAR  $\gamma$ アゴニスト、PPAR  $\alpha$  /  $\gamma$ アゴニスト、PPAR  $\delta$ アゴニスト、PPAR  $\alpha$  /  $\gamma$  /  $\delta$ アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ促進薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、糖新生阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドログナーゼ阻害薬、グルコキナーゼ活性化薬、D-カイロイノシトール、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、1 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドログナーゼ阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、IKK  $\beta$ 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、TAR-428などが挙げられる。

[0086] 糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

[0087] 「ビグアナイド薬」として塩酸メトフォルミン、フェンフォルミン等が挙げられる。

[0088] 「インスリン分泌促進薬」のうちスルホニルウレア系としては、例えばグリブリド(グリベンクラミド)、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド等が、非スルホニルウレア系としてはナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

[0089] 「インスリン製剤」は、遺伝子組換えヒトインスリンと動物由来インスリンを含む。また、

作用時間によって3種類に分類され、即効型(ヒトインスリン、ヒト中性インスリン)、中間型(インスリン—ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒト中性インスリン—ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒトイソフェンアセチル化インスリン水性懸濁)、持続型(ヒト結晶性インスリンアセチル化インスリン)等が挙げられる。

- [0090] 「グリコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。
- [0091] 「インスリン感受性増強薬」のうち、PPAR  $\gamma$  アゴニストとしては、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等が、PPAR  $\alpha$  /  $\gamma$  デュアルアゴニストとしては、MK-767(KRP-297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501等が、PPAR  $\delta$  アゴニストとしては、GW-501516等が挙げられる。
- [0092] 「トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬」としてはUCL-139等が挙げられる。
- [0093] 「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」としてはNVP-DPP728A、LAF-237、MK-0431、P32/98、TSL-225等が挙げられる。
- [0094] 「アルドース還元酵素阻害薬」としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレstatt、エパルレstatt、フィダレstatt、ソルビニール、ポナルレstatt、リサレstatt、ゼナレstatt等が挙げられる。
- [0095] 「 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト」としては、トピラマート等が挙げられる。
- [0096] 「ナトリウムチャンネルアンタゴニスト」としては、塩酸メキシレチン等が挙げられる。
- [0097] 「転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬」としては、dexlipotam等が挙げられる。
- [0098] 「脂質過酸化酵素阻害薬」としてはメシル酸チリラザド等が挙げられる。
- [0099] 「N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase阻害薬」としては、GPI-5693等が挙げられる。
- [0100] 「カルニチン誘導体」としては、カルニチン、レバセカルニン塩酸等が挙げられる。
- [0101] 併用可能な「高脂血症治療薬、高血圧治療薬」としては、例えば、ヒドロキシメチルグルタルリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、AMPK活性化薬、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害

剤、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル輸送蛋白阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬、食欲抑制薬、ACE阻害薬、アディポネクチン受容体アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト等を挙げることができる。

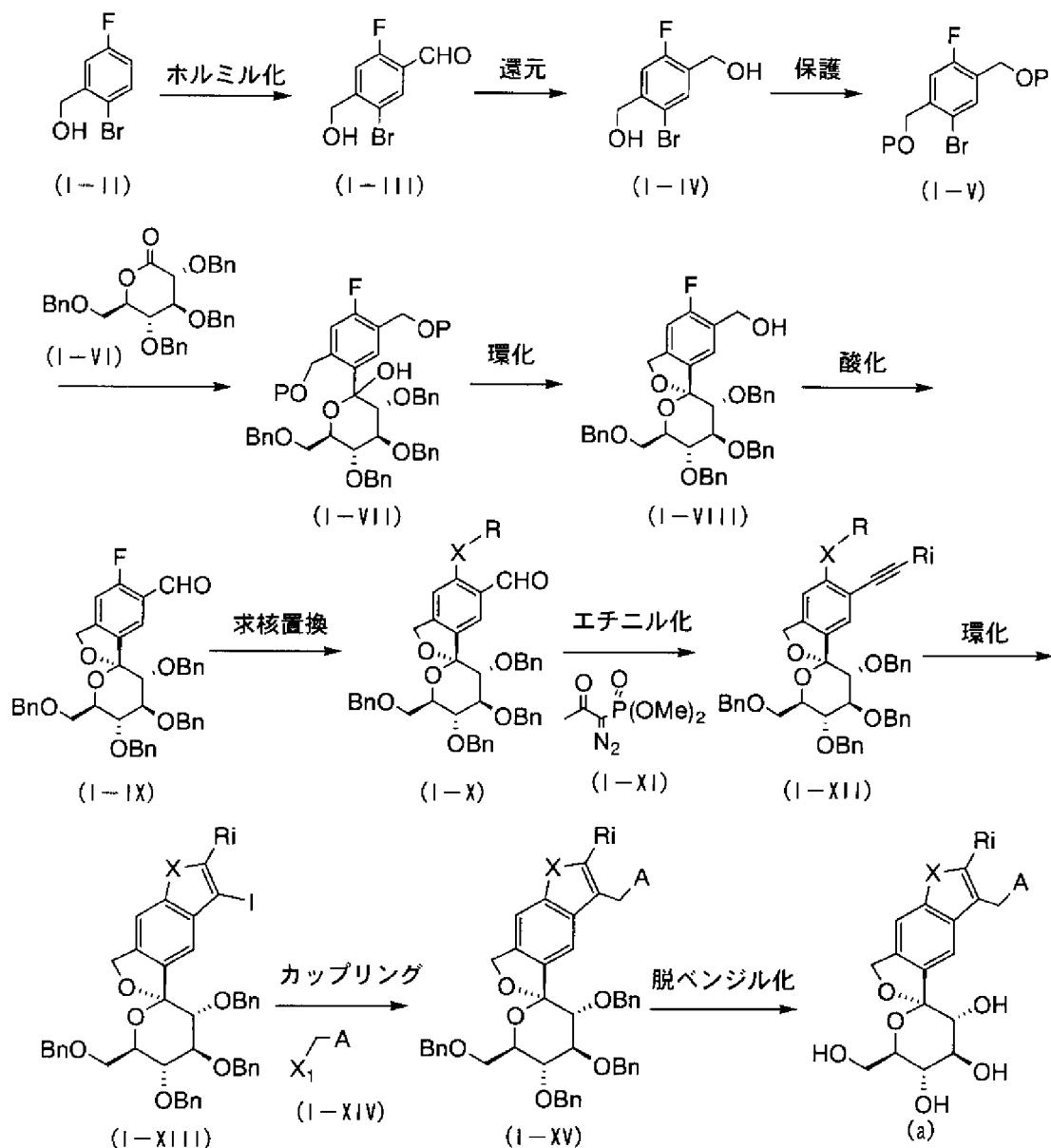
- [0102] 高脂血症治療薬、高血圧治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。
- [0103] 「ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬」としては、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン等が挙げられる。
- [0104] 「フィブラー系化合物」としては、ベザフィブラー、ベクロブラー、ビニフィブラー等が挙げられる。
- [0105] 「スクアレン合成酵素阻害薬」としては、TAK-475、 $\alpha$ -ホスホノスルホネート誘導体(米国特許第5712396号明細書)等が挙げられる。
- [0106] 「アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬」としては、CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129等が挙げられる。
- [0107] 「低比重リポタンパク受容体促進薬」としては、MD-700、LY-295427等が挙げられる。
- [0108] 「ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤(MTP阻害剤)」として、米国特許第5739135号明細書、米国特許第5712279号明細書、米国特許第5760246号明細書等に記載の化合物が挙げられる。
- [0109] 「食欲抑制薬」としては、アドレナリン・ノルアドレナリン作動薬(Mazindol、エフェドリン等)、セロトニン作動薬(選択的セロトニン再取込み阻害薬、例えば、Fluvoxamine等)、アドレナリン・セロトニン作動薬(Sibutramine等)、メラノコルチソン4受容体(MC4R)アゴニスト、 $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MCH)、レプチン、cocaine

— and amphetamine-regulated transcript (CART) 等が挙げられる。

- [0110] 「甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」としては、リオチロニンナトリウム、レポチロキシンナトリウム等が挙げられる。
- [0111] 「コレステロール吸収阻害薬」としては、エゼチミブ等が挙げられる。
- [0112] 「リバーゼ阻害薬」としてはオルリストット等が挙げられる。
- [0113] 「カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬」としては、エトモキシル等が挙げられる。
- [0114] 「ニコチン酸誘導体」としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニコランジル等が挙げられる。
- [0115] 「胆汁酸吸着薬」としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム等が挙げられる。
- [0116] 「アンジオテンシン変換酵素阻害薬」としては、カプトリル、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、シラザブリル等が挙げられる。
- [0117] 「アンジオテンシンII受容体拮抗薬」としては、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン等が挙げられる。
- [0118] 「エンドセリン変換酵素阻害薬」としては、CGS-31447、CGS-35066等が挙げられる。
- [0119] 「エンドセリン受容体アンタゴニスト」としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874等が挙げられる。
- [0120] 例えば、糖尿病等の治療において、本発明化合物とインスリン感受性増強薬 (PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト、PPAR $\delta$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤およびジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。
- [0121] または、本発明化合物とヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラーート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシリコエンザイムA:コレステロールアシリル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤および食欲抑制薬からなる群より選択される

少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

- [0122] 本発明の医薬は、全身的または局所的に経口または直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。
- [0123] 本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、およびその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリヤーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、增量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、または水性もしくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製することができる。賦形剤、增量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。
- [0124] また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ もしくは $\gamma$ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。
- [0125] 本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、好ましくは0.1—1000mg/kg体重/日であり、より好ましくは0.1—200mg/kg体重/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。
- [0126] 本発明の化合物は、例えば以下に示す製造法によって合成することができる。
- [0127] 環Arが式(a)である化合物は、以下のスキーム1に示す方法により合成することができる：
- スキーム1
- [0128] [化10]



[0129] [式中、Aは置換基を有していてよい芳香環であり、Pは水酸基の保護基であり、Riは水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>のアルキル基、または置換基を有していてよいシリル基を表し、Rはメチル基またはエチル基を表し、Xは酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を表し、X<sub>1</sub>はハロゲン原子、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]。

[0130] 化合物(I-II)から化合物(I-III)への反応は、適当な溶媒中、適当な二級アミンと適当なアルキルリチウムを作用させ、芳香環上のフッ素原子のオルト位に選択的にリチオ化を行い、適当な求電子剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ジメキシエタン、ジ

エトキシエタン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはTHF、ジメトキシエタンが挙げられる。適當な二級アミンとしては、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、テトラメチルビペリジンなどが挙げられ、好ましくはテトラメチルビペリジンが挙げられる。適當なアルキルリチウムとしては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムが挙げられる。適當な求電子剤としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン、N-ホルミルビペリジンなどが挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)で行われ、好ましくは約-78°C～約0°Cにて、約10分間から約2時間、好ましくは約30分間で実施することができる。なお、化合物(I-II)は、例えば文献(J. Org. Chem., 第70号、第756頁、2005年)に記載の方法により合成することができる。

[0131] 化合物(I-III)から化合物(I-IV)への反応は、適當な溶媒中、ホルミル基を適當な還元剤で還元することで達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが上げられる。適當な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、ボラン-THFコンプレックス、ボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスなどが挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)で行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)で、約10分間～約1時間、好ましくは約10分間で実施することができる。

[0132] 化合物(I-IV)から化合物(I-V)への反応は、適當な溶媒中、適當な保護基導入試薬と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。適當な保護基導入試薬としては、トリチルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド、メトキシメチルクロリド、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、2-メトキシプロペンなど酸性条件で除去が可能な保護基導入試薬が挙げられ、好ましくは2-メトキシプロペンが挙げられる。前記反応は、通常、約-20°C～

約50°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)で、約10分間～5時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

- [0133] 化合物(I-V)から化合物(I-VII)への反応は、適當な溶媒中、適當なアルキルリチウム試薬と反応させ、その後、化合物(I-VI)と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHF、トルエンが挙げられる。適當なアルキルリチウム試薬としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)で行われ、約10分間～約2時間、好ましくは約1時間で実施することができる。なお、化合物(I-VI)は、例えば文献(Carbohydr. Res., 第260号, 第243頁, 1994年)に記載の方法により合成することができる。
- [0134] 化合物(I-VII)から化合物(I-VIII)への反応は、適當な溶媒中、適當な酸触媒と反応させることにより、脱保護工程とともに達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられ、好ましくはTHFおよびメタノールの混合溶媒が挙げられる。適當な酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、カンファースルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、好ましくはp-トルエンスルホン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約60°Cにて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。なお、この工程において、環化と同時にスピロ部分の異性化が起こり、目的とする立体配置の化合物が单一生成物として得られる。
- [0135] 化合物(I-VIII)から化合物(I-IX)への反応は、適當な溶媒中、適當な酸化剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適當な酸化剤としては、Dess-Martin試薬、TPAP-NMO、DMSO-無水酢酸、DMSO-オキザリルクロリド、二酸化マンガン、クロム酸-硫酸、SO<sub>3</sub>-ピリ

ジンなどが挙げられ、好ましくは二酸化マンガンが挙げられる。前記反応は、通常、約−78°C～約40°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

- [0136] 化合物(I−IX)から化合物(I−X)への反応は、適當な溶媒中、適當な求核試薬と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N−ジメチルホルムアミド、N, N−ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、1, 2−ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられ、好ましくはN, N−ジメチルホルムアミド、N, N−ジメチルアセトアミドが挙げられる。適當な求核試薬としては、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムメトキシドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約120°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約5時間、好ましくは約30分間で実施することができる。
- [0137] 化合物(I−X)から化合物(I−XII)への反応は、適當な溶媒中、適當な塩基と適當なエチニル化試薬との反応により達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2−ジクロロエタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHFとメタノールの混合溶媒が挙げられる。適當な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。適當なエチニル化試薬としては、ジメチル(1−ジアゾ−2−オキソプロピル)ホスホネート(I−XI)が挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約120°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約5時間、好ましくは約30分間で実施することができる。なお、エチニル化試薬(I−XI)は、例えば文献(Eur. J. Org. Chem., 第821頁, 2003年)に記載の方法により合成することができる。
- [0138] 化合物(I−XII)から化合物(I−XIII)への反応は、適當な溶媒中、ヨウ素と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2−ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。前記反応は、通常、約−20°C～約50°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約4時間、好ましくは約15分間で実施することができる。
- [0139] 化合物(I−XIII)から化合物(I−XV)への反応は、適當な溶媒中、適當な遷移金

属触媒および適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、適当なアルキル化剤(I—XIV)と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、塩化コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dp pb)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-5-ノネン(DBN)、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当なアルキル化剤としては、アルキルホウ酸またはアルキルホウ酸エステル、アルキルマグネシウムハライド、ジアルキル亜鉛、アルキルリチウム、アルキル錫、アルキルシランなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約200°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約100°Cにて、約10分～約24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。

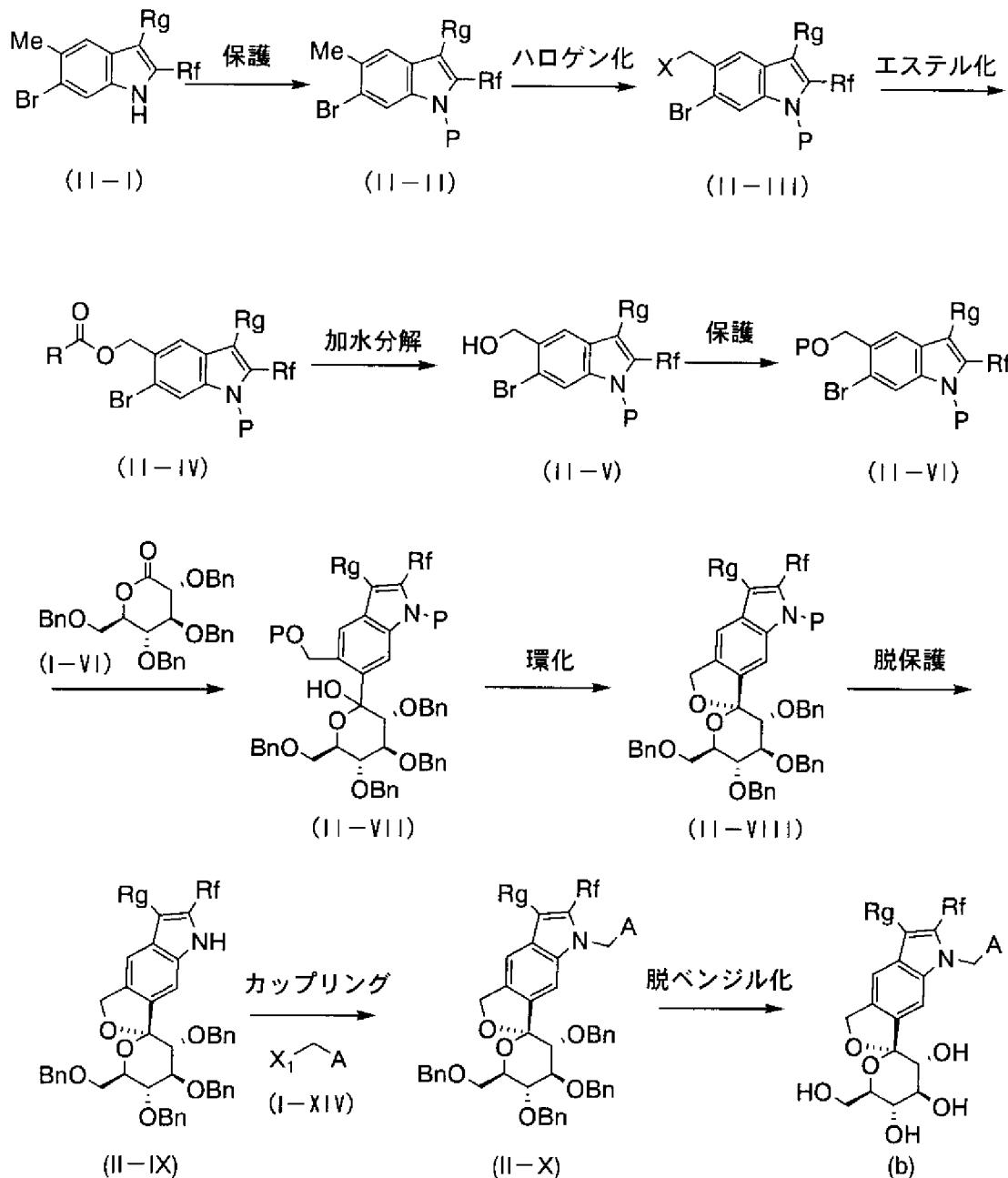
[0140] 化合物(I—XV)から環Arが式(a)である化合物への反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、パラジウム-炭素と水素ガス、水酸化パラジウムと水素ガス、ラネーニッケルと水素ガス、三塩化ボラン、三臭化ボラン、エタンチオールナトリウム塩、トリメチルシリルヨージドなどが挙げられ、好ましくはパラジウム-炭素と水素ガス、三塩化ボランが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約100°Cで行われ、好ましくは-78°C～室温にて、約1時間～24時間、好ましくは約3時間で実施するこ

とができる。

[0141] 環Arが式(b)である化合物は、以下のスキーム2の方法で製造することができる：

スキーム2

[0142] [化11]



[0143] [式中、Aおよび $X_1$ は前記と同意義であり、Pは適切な保護基を表し、RfとRgはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアリール基を表し、Xはハロゲン原子を表す]

化合物(II—I)から化合物(II—II)への反応は、適当な溶媒中、適当な保護基導入試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N—ジメチルホルムアミド、N, N—ジメチルアセトアミド、DMSO、1, 2—ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、ベンゼンスルホニルクロリド、p—トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられ、好ましくはベンゼンスルホニルクロリドが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間で実施することができる。なお、化合物(II—I)は、例えば文献(Synlett, 第10号、第1594頁、1999年)に記載の方法により合成することができる。

[0144] 化合物(II—II)から化合物(II—III)への反応は、適当な溶媒中、適當なラジカル開始剤存在下、適當なハロゲン化試薬と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2—ジクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン、ニトロベンゼン、ヘプタンなどが挙げられ、好ましくは四塩化炭素が挙げられる。適當なラジカル開始剤としては、2, 2'—アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)、過酸化ベンゾイル、過酸化tert—ブチル、トリエチルボランなどが挙げられ、好ましくはAIBNが挙げられる。適當なハロゲン化試薬としては、N—クロロコハク酸イミド(NCS)、N—ブロモコハク酸イミド(NBS)、1, 3—ジクロロ—5, 5—ジメチルヒダントイン、1, 3—ジブロモ—5, 5—ジメチルヒダントインなどが挙げられ、好ましくはNBSが挙げられる。前記反応は、通常、約−78°C～約100°Cで行われ、好ましくは約80°Cにて、約10分間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0145] 化合物(II—III)から化合物(II—IV)への反応は、適當な溶媒中、適當なカルボン酸の金属塩と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N—ジメチルホルムアミド、N, N—ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1, 2—ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはN, N—ジメチルホルムアミドが挙げられる。適當なカルボン酸の金属塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、安息香酸ナトリウム、安息香酸カリウムなどが挙げられ、好ましくは酢

酸ナトリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約80°Cにて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

- [0146] 化合物(II—IV)から化合物(II—V)への反応は、適當な溶媒中、適當な塩基類と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適當な塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、テトラブチルアンモニウムハイドロキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、0°C～室温で行われ、好ましくは室温にて、約10分間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。
- [0147] 化合物(II—V)から化合物(II—VI)への反応は、先述した化合物(I—IV)から化合物(I—V)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0148] 化合物(II—VI)から化合物(II—VII)への反応は、先述した化合物(I—V)から化合物(I—VII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0149] 化合物(II—VII)から化合物(II—VIII)への反応は、先述した化合物(I—VII)から化合物(I—VIII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0150] 化合物(II—VIII)から化合物(II—IX)への反応は、適當な溶媒中、窒素原子上の保護基に応じた適當な脱保護試薬と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHFとエタノールの混合溶媒が挙げられる。適當な脱保護試薬としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられ、好ましくは水酸化カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約50°Cにて、約10分間～約24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。
- [0151] 化合物(II—IX)から化合物(II—X)への反応は、適當な溶媒中、適當な塩基と適

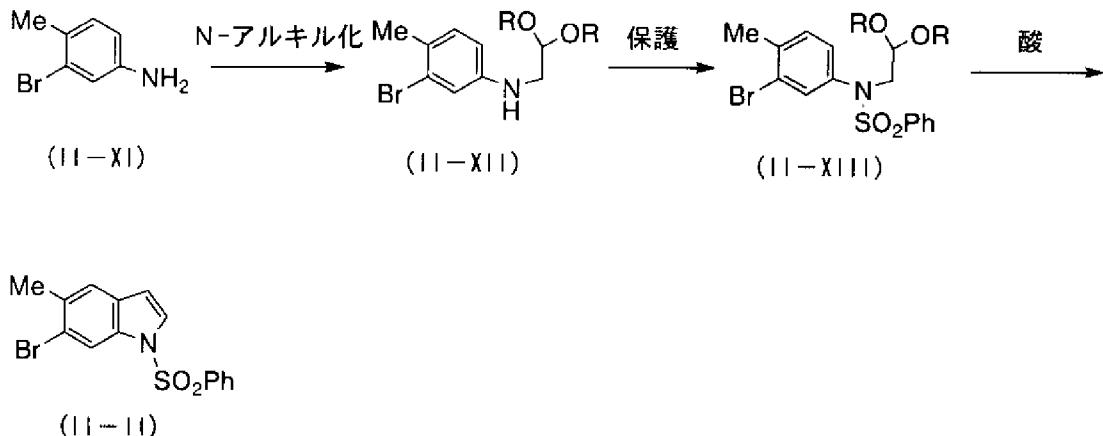
当なベンジルハライド誘導体との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。適当な塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムが挙げられる。適当なベンジルハライド誘導体としては、パラ置換ベンジルブロミド、パラ置換ベンジルクロリド、メタ置換ベンジルブロミド、メタ置換ベンジルクロリド、オルト置換ベンジルブロミド、オルト置換ベンジルクロリドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約12時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0152] 化合物(II-X)から環Arが式(b)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0153] スキーム2の合成中間体(XVII:RfおよびRgは水素原子であり、Pはベンゼンスルホニル基である)は、以下のスキーム2' の方法で製造することもできる。

## スキーム2'

[0154] [化12]



[0155] [式中、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す]

化合物(II-XI)から化合物(II-XII)への反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なハロアセトアルデヒドジアルキルアセタールとの反応により達成することができ

る。適當な溶媒としては、エタノール、メタノール、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DM SO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはエタノールが挙げられる。適當な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが挙げられる。適當なハロアセトアルデヒドジアルキルアセタールとしては、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール、クロロアセトアルデヒドジメチルアセタール、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール、クロロアセトアルデヒドジエチルアセタール、2-プロモメチル-1,3-ジオキソラン、2-クロロメチル-1,3-ジオキソランなどが挙げられ、好ましくはプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約170°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約150°Cにて、約1時間～約24時間で実施することができる。

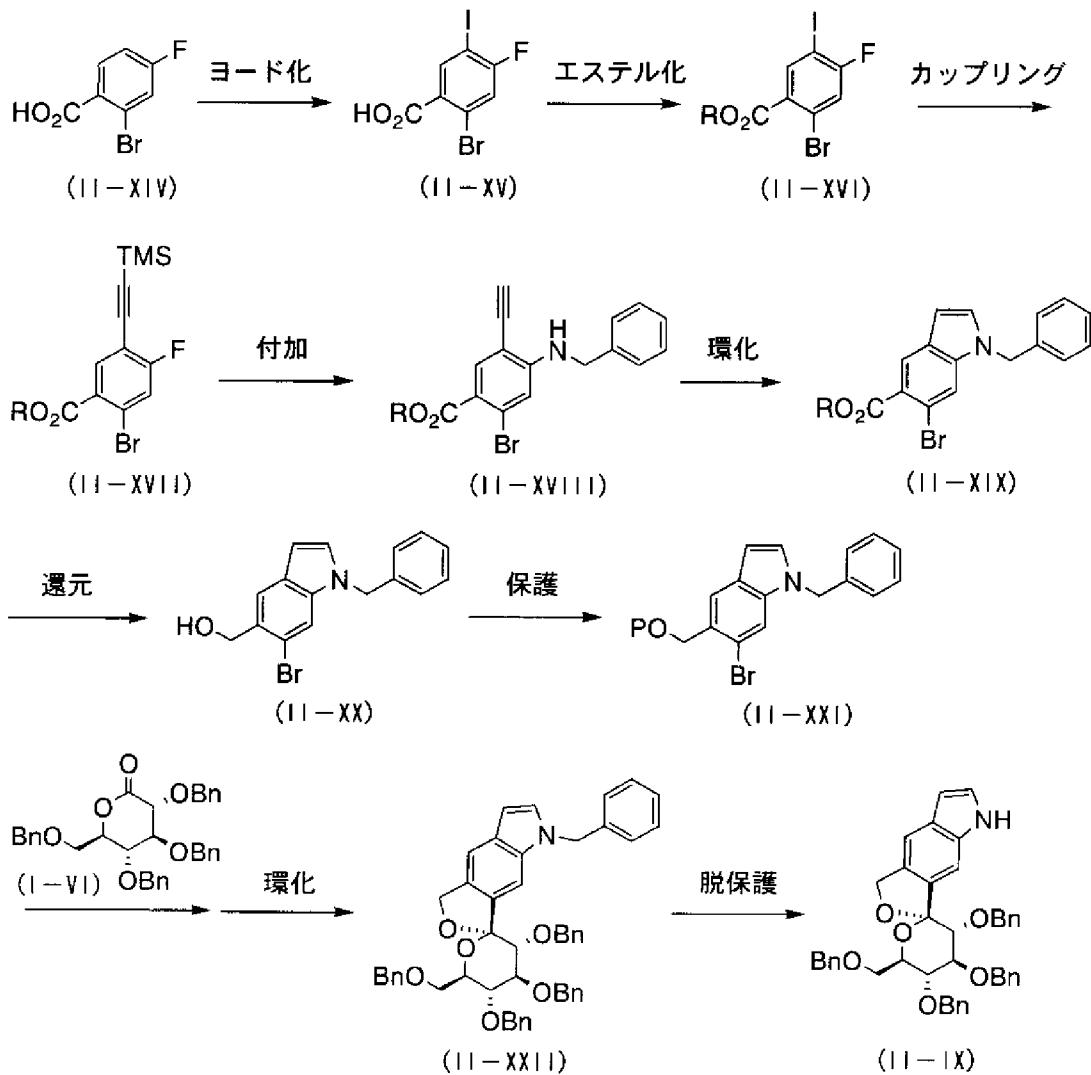
[0156] 化合物(II-XII)から化合物(II-XIII)への反応は、適當な溶媒中、適當な塩基とベンゼンスルホニルクロリドとの反応により達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適當な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられ、好ましくはピリジンが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約24時間で実施することができる。

[0157] 化合物(II-XIII)から化合物(II-II)への反応は、適當な溶媒中、適當な酸で処理することにより達成することができる。適當な溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはトルエンが挙げられる。適當な酸としては、四塩化チタン、塩化アルミニウム、四塩化錫、ポリリン酸などが挙げられ、好ましくは四塩化チタンが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約150°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約130°Cにて、約10分間～約12時間で実施することができる。

[0158] スキーム2の合成中間体(II-XI:RfおよびRgは水素原子である)は、以下のスキーム2”的方法で製造することもできる：

スキーム2”

[0159] [化13]



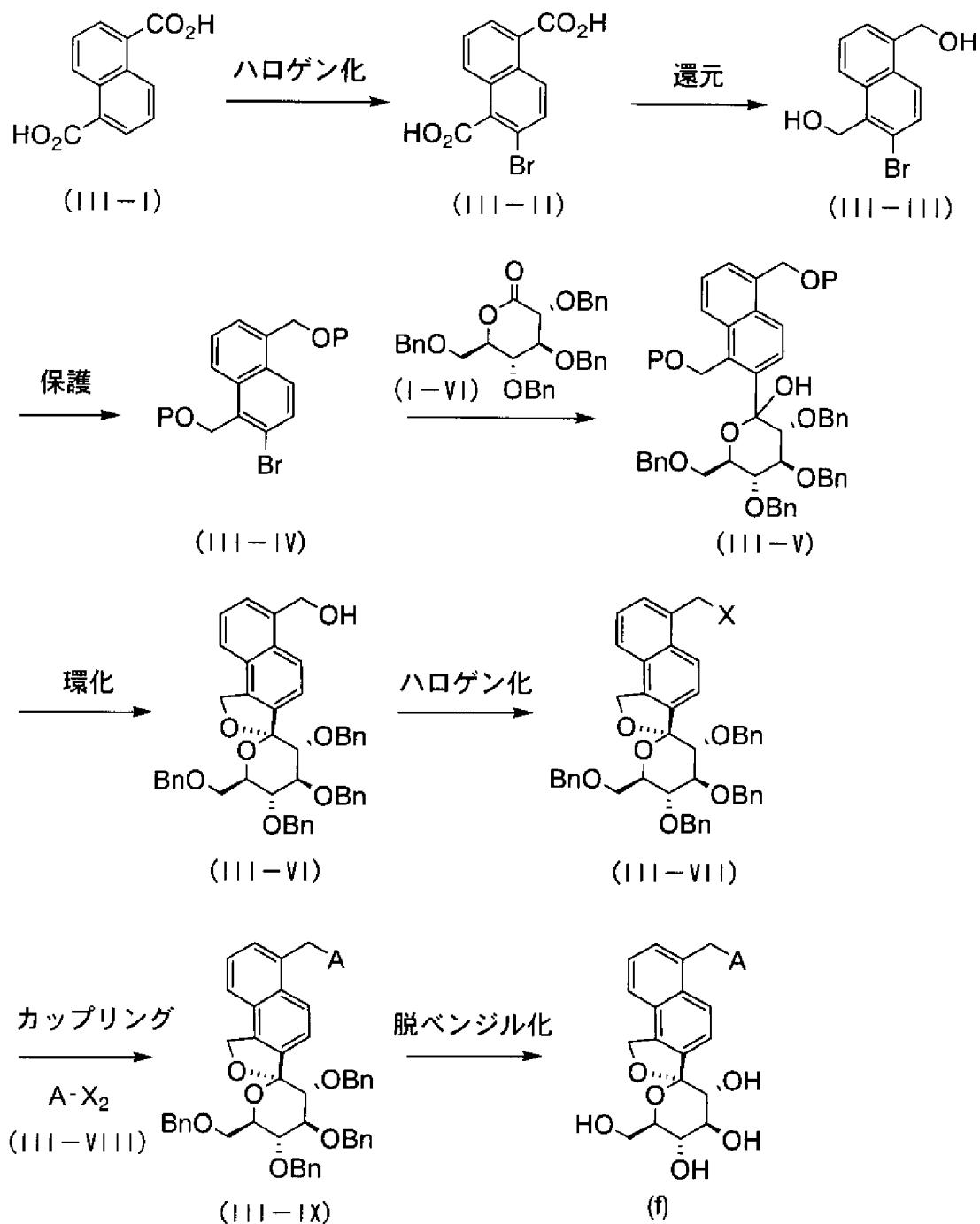
[0160] [式中、Pは適切な保護基を表し、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す]

化合物(II-XIV)から化合物(II-XV)への反応は、適当な酸の存在下に、適当なヨード化剤と反応させることにより達成することができる。適当な酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、発煙硫酸などが挙げられ、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸が挙げられる。適当なヨード化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、ヨウ素などが挙げられ、好ましくはN-ヨードコハク酸イミドが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約30分間

～約12時間で、好ましくは約1時間～約4時間実施することができる。

- [0161] 化合物(II-XV)から化合物(II-XVI)への反応は、適當なアルコール溶媒中、適當な酸と反応させることにより達成することができる。適當なアルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、2-ブロパノール、シクロヘキサノールなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適當な酸としては、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸などが挙げられ、このましくは硫酸が挙げられる。前記反応は、通常、約25°C(室温)～約100°Cで行われ、好ましくは約50°C～約80°Cにて、約30分間～約12時間、好ましくは約2時間～約5時間で実施することができる。
- [0162] 化合物(II-XVI)から化合物(II-XVII)への反応は、適當な溶媒中、適當な触媒と適當なアミン塩基の存在下に、エチニルトリメチルシランと反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適當な触媒としては、ジクロロビス[トリフェニルホスフィン]パラジウムと塩化銅(I)の組合せなどが挙げられる。適當なアミン塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約25°C(室温)～約100°Cで行われ、約1時間～約6時間で実施することができる。
- [0163] 化合物(II-XVII)から化合物(II-XVIII)への反応は、適當な溶媒中、適當なアミン塩基の存在下に、ベンジルアミンと反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、アセトニトリル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはアセトニトリルが挙げられる。適當なアミン塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約60°C～約150°Cで行われ、約30分間～約24時間で実施することができる。
- [0164] 化合物(II-XVIII)から化合物(II-XIX)への反応は、適當な溶媒中、適當な触媒の存在下に反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられる。適當な触媒としては、酢酸銅(II)などが挙げられる。前記反応は、通常、約25°C(室温)～約130°Cで行われ、約30分間～約24時間で実施することができる。

- [0165] 化合物(II-XIX)から化合物(II-XX)への反応は、適当な溶媒中、適当な還元剤で還元することで達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当な還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)にて、約30分間～約12時間、好ましくは約1～3時間で実施することができる。
- [0166] 化合物(II-XX)から化合物(II-XXII)までの反応は、スキーム2の化合物(II-V)から化合物(II-VII)までの反応と同様の方法により達成することができる。
- [0167] 化合物(II-XXII)から化合物(II-IX)への反応は、ジメチルスルホキシドとカリウムtert-ブトキシド／THF溶液と混合した後、室温にて攪拌しながら酸素ガスを連續注入することにより達成することができる。前記反応は、通常、約25°C(室温)にて、約5分間～約1時間で実施することができる。なお、本反応は、文献(Tetrahedron Lett. , 第43号、第399頁、2002年)を参考にして実施することができる。
- [0168] 環Arが式(f)である化合物は、以下のスキーム3の方法で製造することもできる：
- スキーム3
- [0169] [化14]



[0170] [式中、Aは前記と同意義であり、Pは水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、 $\text{X}_2$ は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(III-I)から化合物(III-II)への反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なハロゲン化剤との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キ

シレンなどが挙げられる。適當な塩基としては、n-ブチルリチウムとtert-ブトキシカリウムの組み合わせが挙げられる。適當なハロゲン化剤としては、1, 2-ジブロモテトラクロロエタン、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約0°Cで行われ、好ましくは約-78°C～約-50°Cにて、約1時間～約5時間、好ましくは約3時間で実施することができる。なお、化合物(III-I)は、例えば文献(Bull. Chem. Soc. Jpn., 第71号、第1285頁、1998年)に記載の方法により合成することができる。また、この反応は文献(Chem. Lett., 第34号、第446頁、2005年)に記載の方法を参考にして行うこともできる。

- [0171] 化合物(III-II)から化合物(III-III)への反応は、適當な溶媒中、二つのカルボキシリ基を適當な還元剤で還元することで達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメタキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが上げられる。適當な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムとボラントリフルオリド-ジエチルエーテル複合体の組み合わせ、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、ボラン-THFコンプレックス、ボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスなどが挙げられ、好ましくはボラン-THFコンプレックスが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約60°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)で、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。
- [0172] 化合物(III-III)から化合物(III-IV)への反応は、先述した化合物(I-IV)から化合物(I-V)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0173] 化合物(III-IV)から化合物(III-V)への反応は、先述した化合物(I-V)から化合物(I-VII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0174] 化合物(III-V)から化合物(III-VI)への反応は、先述した化合物(I-VII)から化合物(I-VIII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0175] 化合物(III-VI)から化合物(III-VII)への反応は、適當な溶媒中、適當なハロゲン化剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、四塩化炭素などが挙げられる。適當なハロゲン化剤としては、四塩化炭素とトリフェニルホスフィン、四臭化炭素とトリフェニルホスフィ

ン、スルホニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、三臭化リンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約-20°C～約50°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約1時間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

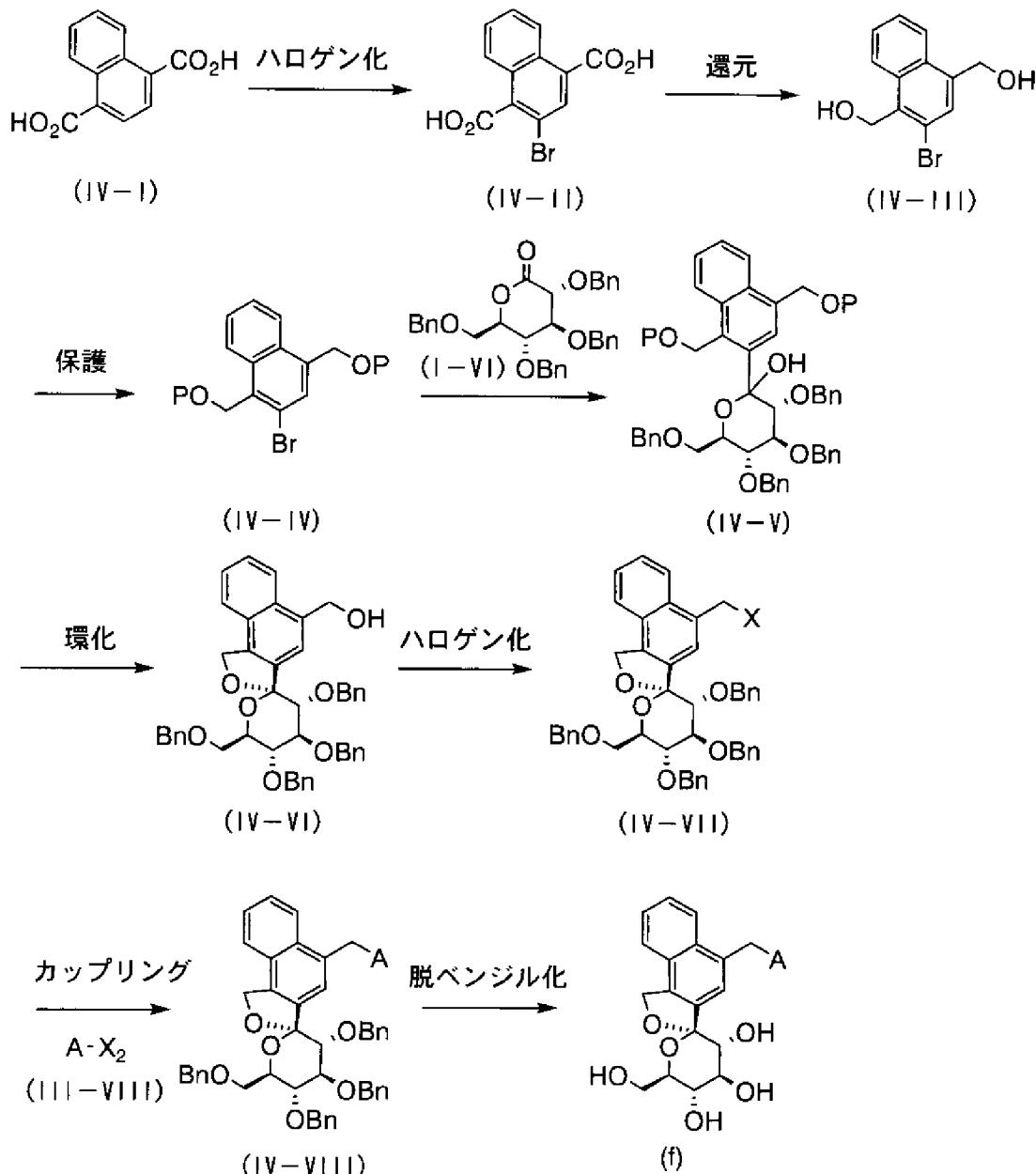
[0176] 化合物(III-VII)から化合物(III-IX)への反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒および適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、適当なアリール化剤(III-VIII)と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、ナトリウムtert-ブロトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当なアリール化剤としては、アリールホウ酸、アリールマグネシウムハライド、アリール亜鉛、アリールリチウム、アリール錫、アリールシランなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約200°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約100°Cにて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0177] 化合物(III-IX)から環Arが式(f)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0178] 環Arが式(f)である化合物は、以下のスキーム4の方法で製造することもできる：

#### スキーム4

[0179] [化15]



[0180] [式中、Aは前記と同意義であり、Pは水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、X<sub>2</sub>は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(IV-I)から化合物(IV-II)への反応は、先述した化合物(III-I)から化合物(III-II)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0181] 化合物(IV-II)から化合物(IV-III)への反応は、先述した化合物(III-I)から化合物(III-II)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0182] 化合物(IV-III)から化合物(IV-IV)への反応は、先述した化合物(I-IV)から

化合物(I-V)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

- [0183] 化合物(IV-V)から化合物(IV-V)への反応は、先述した化合物(I-V)から化合物(I-VII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0184] 化合物(IV-V)から化合物(IV-VI)への反応は、先述した化合物(I-VII)から化合物(I-VIII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

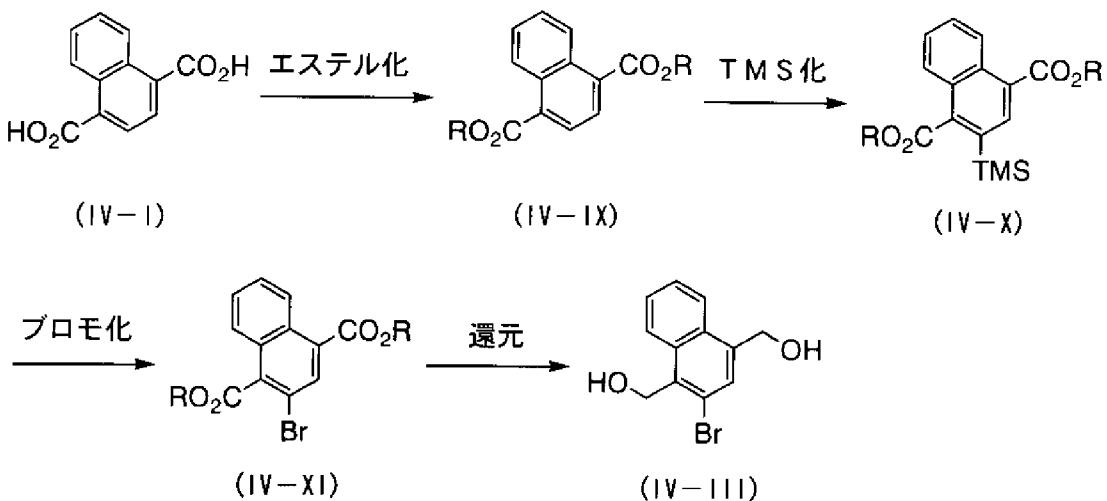
[0185] 化合物(IV-VI)から化合物(IV-VII)への反応は、先述した化合物(III-VI)から化合物(III-VII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0186] 化合物(IV-VII)から化合物(IV-VIII)への反応は、先述した化合物(III-VII)から化合物(III-IX)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0187] 化合物(IV-VIII)から環Arが式(f)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0188] スキーム4の合成中間体(IV-III)は、以下のスキーム4'の方法で製造することもできる：

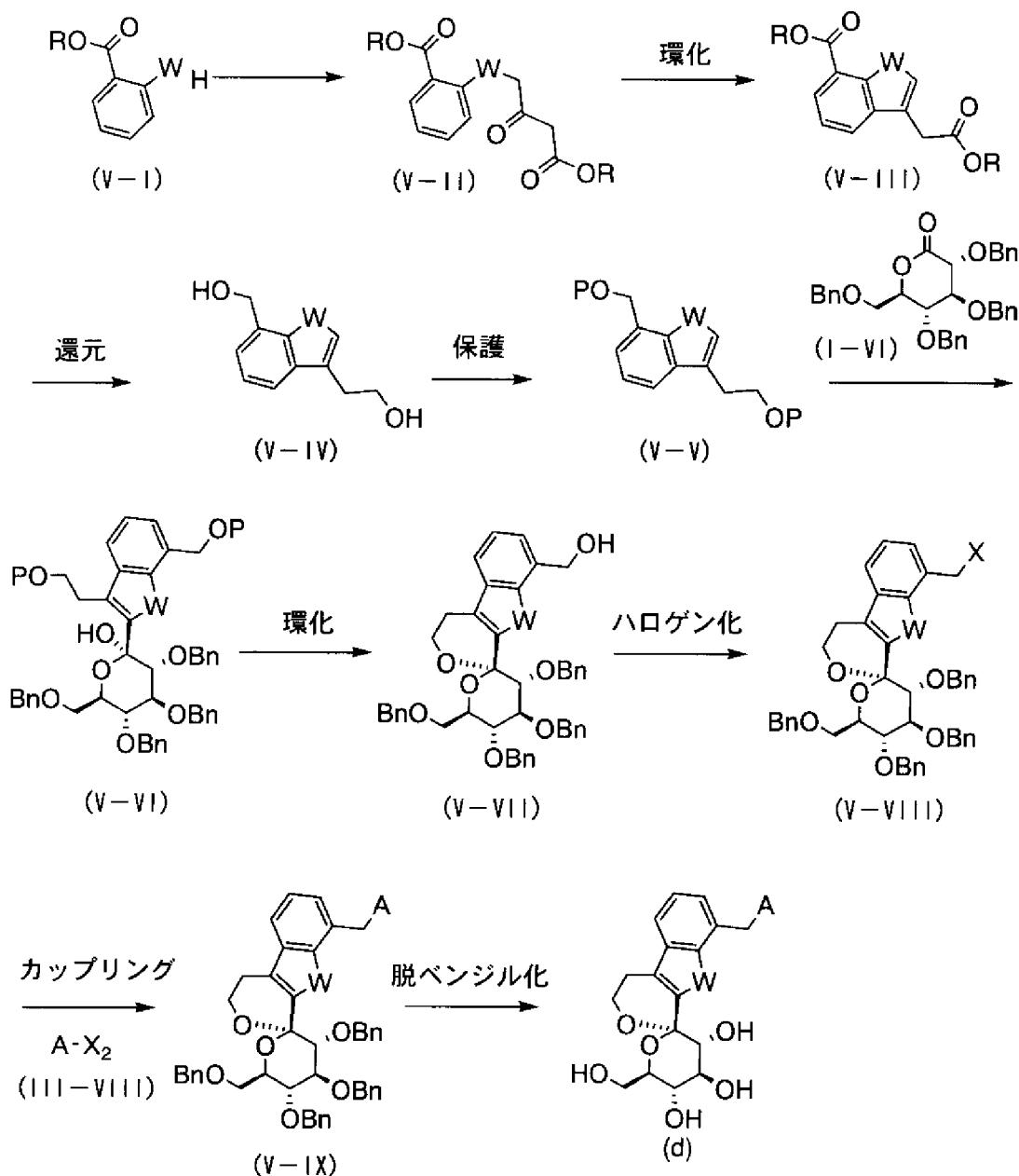
[0189] [化16]



- [0190] 化合物(IV-I)から化合物(IV-IX)への反応は、適当なアルコール溶媒中、適当な酸と反応させることにより達成することができる。適当なアルコール溶媒としては、2-ブロパノール、エタノール、メタノール、tert-ブタノールなどが挙げられ、好ましくは2-ブロパノールが挙げられる。適当な酸としては、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸

などが挙げられ、このましくは硫酸が挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～約130°Cで行われ、好ましくは約25°C(室温)～約100°Cにて、約30分間～約12時間、好ましくは約2～5時間で実施することができる。

- [0191] 化合物(IV-IX)から化合物(IV-X)への反応は、適當な溶媒中、適當な塩基と適當なトリメチルシリル化剤との反応により達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、n-ヘキサンなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適當な塩基としては、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペラジド、リチウム ジイソプロピルアミドなどが挙げられる。適當なトリメチルシリル化剤としては、クロロトリメチルシラン、p-トルエンスルホン酸トリメチルシリルエステルなどが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)にて、約30分間～約5時間で実施することができる。好ましくは約-78°Cで反応を開始した後、約1～2時間かけて室温まで昇温し実施することができる。
- [0192] 化合物(IV-X)から化合物(IV-XI)への反応は、適當な溶媒中、適當なプロモ化剤との反応により達成することができる。適當な溶媒としては、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはアセトニトリルが挙げられる。適當なプロモ化剤としてはN-ブロモコハク酸イミドが挙げられる。前記反応は、通常、約50°C～約150°Cにて、約10分間～約12時間で実施することができる。
- [0193] 化合物(IV-XI)から化合物(IV-III)への反応は、適當な溶媒中、二つのエステル基を適當な還元剤で還元することで達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられる。適當な還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約60°Cで行われ、好ましくは約-78°C～約25°C(室温)で、約10分間～約12時間、好ましくは約1～3時間で実施することができる。
- [0194] 環Arが式(d)である化合物は、以下のスキーム5の方法で製造することもできる：
- スキーム5
- [0195] [化17]



[0196] [式中、Aは前記と同意義であり、Wは硫黄原子、酸素原子、または窒素原子を表し、Pは水酸基の保護基を表し、Rはメチル基またはエチル基を表し、X<sub>2</sub>は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(V-I)から化合物(V-II)への反応は、適当な溶媒中、適当な塩基存在下、適当なアルキルハライドと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、

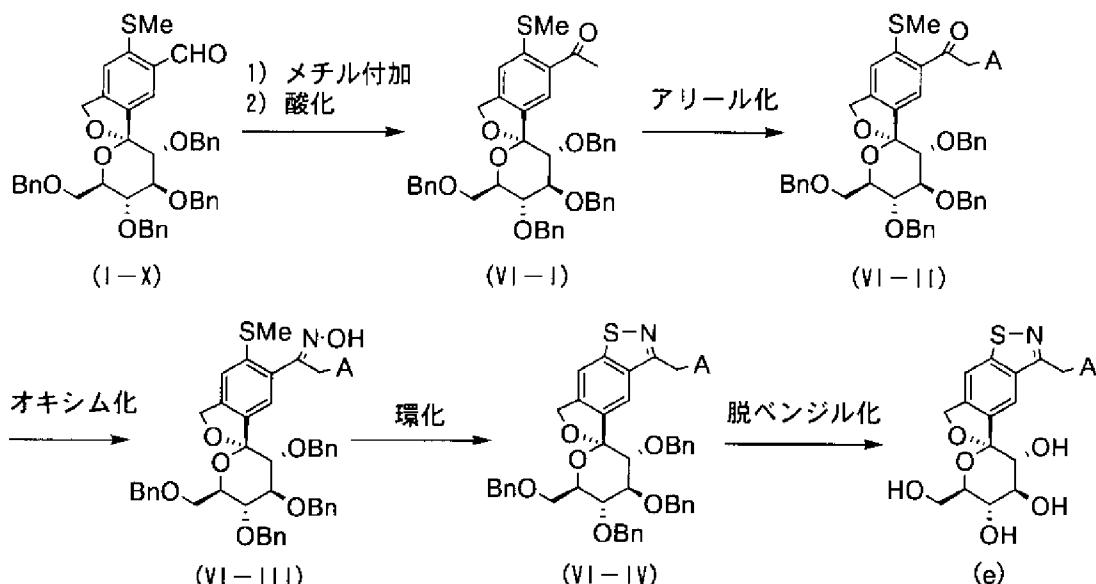
キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適當な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが挙げられる。適當なアルキルハライドとしては、4-クロロアセト酢酸メチル、4-クロロアセト酢酸エチルなどが挙げられる。前記反応は、通常、約-20°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約12時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

- [0197] 化合物(V-II)から化合物(V-III)への反応は、適當な溶媒中または溶媒の非存在下、適當な酸と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン、クロロベンゼンなどが挙げられる。適當な酸としては、ポリリン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタノスルホン酸、硫酸、リン酸、三塩化アルミニウム、四塩化チタンなどが挙げられ、好ましくはポリリン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約100°Cで行われ、好ましくは約0°C～約80°Cにて、約1時間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。
- [0198] 化合物(V-III)から化合物(V-IV)への反応は、適當な溶媒中、適當な還元剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくは、THFが挙げられる。適當な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウムなどが挙げられ、好ましくは水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約50°Cで行われ、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約1分間～約1時間、好ましくは約10分間で実施することができる。
- [0199] 化合物(V-IV)から化合物(V-V)への反応は、先述した化合物(I-IV)から化合物(I-V)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0200] 化合物(V-V)から化合物(V-VI)への反応は、先述した化合物(I-V)から化合物(I-VII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

- [0201] 化合物(VーVI)から化合物(VーVII)への反応は、先述した化合物(IーVII)から化合物(IーVIII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0202] 化合物(VーVII)から化合物(VーVIII)への反応は、先述した化合物(IIIーVI)から化合物(IIIーVII)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0203] 化合物(VーVIII)から化合物(VーIX)への反応は、先述した化合物(IIIーVII)から化合物(IIIーIX)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0204] 化合物(VーIX)から環Arが式(d)である化合物への反応は、先述した化合物(IーXV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0205] 環Arが式(e)である化合物は、以下のスキーム6～スキーム8に示す方法により合成することができる：

スキーム6 (YがSの場合)

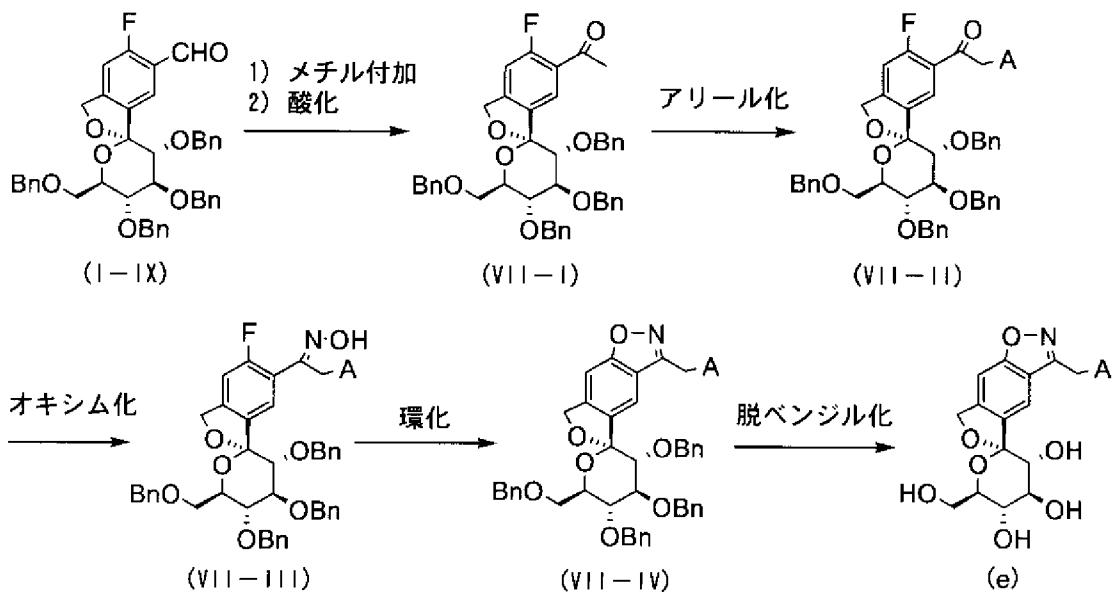
- [0206] [化18]



- [0207] [式中、Aは置換基を有していてもよい芳香環を表す]。
- [0208] XがSであり、Rがメチル基である化合物(IーX)から化合物(VIーI)への反応は、メチル基付加反応を行った後、生じたアルコールを酸化反応に付すことにより達成することができる。メチル基付加反応は、ジエチルエーテルやTHFなどの溶媒中、約78°C～約25°C(室温)にて、好ましくは約0°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約

2時間、メチルマグネシウムブロミド、もしくはメチルリチウムと反応させる。酸化反応は、ジクロロメタン溶媒中、約−78°C～約25°C(室温)にて、約30分間～約12時間、二酸化マンガン−4Åモレキュラーシーブス、もしくはDMSO—オキザリルクロリド—トリエチルアミンなどの酸化剤と反応させる。

- [0209] 化合物(VI—I)から化合物(VI—II)への反応は、適當な溶媒中、適當なパラジウム触媒、適當な配位子、および適當な塩基の存在下に、適當なハロゲン化アリールと反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、トルエン、THF、1, 2-ジメトキシエタン、DMSO、DMFなどが挙げられ、好ましくはトルエンが挙げられる。適當なパラジウム触媒としては、酢酸パラジウムが挙げられる。適當な配位子としては、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメトキシザンテン、トリ(tert-ブチル)ホスфин、tert-ブチル(ジ-1-アダマンチル)ホスфинなどが挙げられる。適當な塩基としては、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、燐酸カリウム、カリウム ヘキサメチルジシラジドなどが挙げられる。前記反応は、約60°C～約130°Cで行われ、好ましくは約80°C～約110°Cにて、約30分間～約6時間、好ましくは約1時間～約3時間で実施することができる。
- [0210] 化合物(VI—II)から化合物(VI—III)への反応は、ピリジン溶媒中、ヒドロキシアミン塩酸塩と反応させることにより達成することができる。前記反応は、約60°C～約130°Cで行われ、好ましくは約80°C～約120°Cにて、約30分間～約6時間、好ましくは約1時間～約3時間で実施することができる。
- [0211] 化合物(VI—III)から化合物(VI—IV)への反応は、無水酢酸と反応させることにより達成することができる。前記反応は、約60°C～約130°Cで行われ、好ましくは約80°C～約120°Cにて、約3時間～約24時間で実施することができる。
- [0212] 化合物(VI—IV)から環Arが式(e)である化合物への反応は、先述した化合物(I—XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0213] スキーム7(YがOの場合)
- [0214] [化19]



[0215] [式中、Aは置換基を有していてよい芳香環を表す]。

[0216] 化合物(I-IX)から化合物(VII-I)への反応は、先述したスキーム6の化合物(I-X)から化合物(VI-I)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0217] 化合物(VII-I)から化合物(VII-II)への反応は、先述したスキーム6の化合物(VI-I)から化合物(VI-II)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0218] 化合物(VII-II)から化合物(VII-III)への反応は、先述したスキーム6の化合物(VI-II)から化合物(VI-III)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

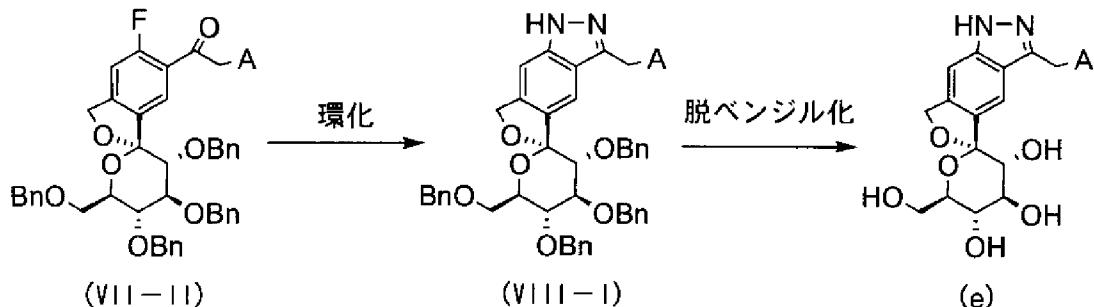
[0219] 化合物(VII-III)から化合物(VII-IV)への反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、エタノール、メタノール、2-プロパノール、N,N-ジメチルアセトアミド、THFなどが挙げられ、好ましくはエタノールが挙げられる。適当な塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブロトキシドなどが挙げられ、好ましくは水酸化カリウムが挙げられる。前記反応は約50°C～約120°Cにて行われ、好ましくは約70°C～約100°Cにて、約30分間～約5時間、好ましくは約1時間～約2時間で実施することができる。

[0220] 化合物(VII-IV)から環Arが式(e)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成する

ことができる。

[0221] スキーム8(YがNHの場合)

[0222] [化20]



[0223] [式中、Aは置換基を有していてもよい芳香環を表す]。

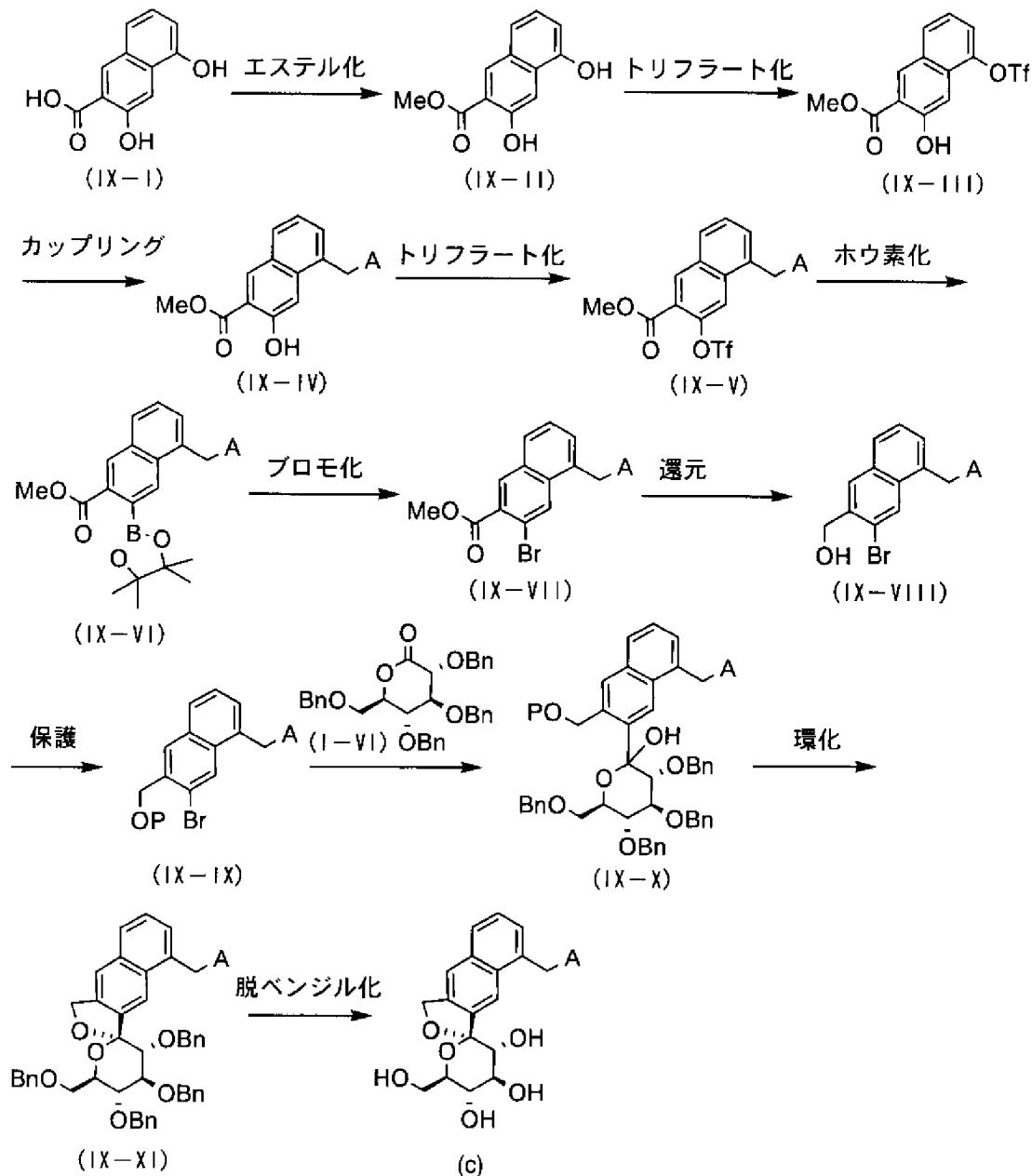
[0224] 化合物(VII-II)から化合物(VIII-I)への反応は、エチレングリコール溶媒中、ヒドラジン、もしくはヒドラジン水和物と反応させることにより達成することができる。前記反応は、100°C～約180°Cにて行われ、好ましくは約140°C～約170°Cにて、約1時間～約5時間で実施することができる。

[0225] 化合物(VIII-I)から環Arが式(e)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0226] 環Arが式(c)である化合物は、以下のスキーム9に示す方法により合成することができる:

### スキーム9

[0227] [化21]



[0228] [式中、Aは置換基を有していてよい芳香環を、Pは保護基をそれぞれ表す]。

[0229] 化合物(IX-I)から化合物(IX-II)への反応は、メタノール溶媒中、適当な酸と反応させることにより達成することができる。適当な酸としては、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸などが挙げられ、このましくは硫酸が挙げられる。前記反応は、通常、約25°C(室温)～約150°Cで行われ、好ましくは約50°C～約80°Cにて、約30分間～約12時間、好ましくは約2時間～約5時間で実施することができる。また、マイクロ波照射による反応の場合、約140°Cにて5分間でも実施することができる。

[0230] 化合物(IX-II)から化合物(IX-III)への反応は、ジクロロメタン溶媒中、適当な

塩基の存在下に、適当なトリフラート化剤と反応させることにより達成することができる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンなどが挙げられる。適当なトリフラート化剤としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0°C～25°C(室温)にて、約1時間～約20時間、好ましくは約2時間～約15時間で実施することができる。

- [0231] 化合物(IX-III)から化合物(IX-IV)への反応は、適當な溶媒中、適當な遷移金属触媒および適當な配位子、さらには適當な塩基類の存在下、適當なアルキル化剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられ、水との混合溶媒とすることもある。適當な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適當な配位子としては、トリフェニルホスフィン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)などが挙げられる。適當な塩基類としては、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-5-ノネン(DBN)、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適當なアルキル化剤としては、置換されていてもよいベンジルホウ酸、置換されていてもよいベンジルホウ酸エステル、置換されていてもよいベンジルマグネシウムハライドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約70°C～約150°Cで行われ、好ましくは約80°C～約100°Cにて、約10分～約24時間、好ましくは約1時間～約3時間で実施することができる。
- [0232] 化合物(IX-IV)から化合物(IX-V)への反応は、先述した化合物(IX-II)から

化合物(IX-III)への反応と同様の条件により達成することができる。

- [0233] 化合物(IX-V)から化合物(IX-VI)への反応は、適當な溶媒中、パラジウム触媒および適當な配位子、さらには適當な塩基類の存在下、適當なピナコールボラン化剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、ジオキサン、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリルなどが挙げられる。適當な配位子としては、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)などが挙げられる。適當な塩基類としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-5-ノネン(DBN)、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適當なピナコールボラン化剤としては、ピナコールボラン、ビス(ピナコラート)ジボランが挙げられる。前記反応は、通常、約70°C～約150°Cで行われ、好ましくは約80°C～約110°Cにて、約1時間～約12時間、好ましくは約2時間～約4時間で実施することができる。

- [0234] 化合物(IX-VI)から化合物(IX-VII)への反応は、適當な溶媒中、適當なプロモ化剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、メタノールー水、エタノールー水、DMFなどが挙げられる。適當なプロモ化剤としては、臭化銅(II)が挙げられる。前記反応は、通常、約50°C～約100°Cにて、約2時間～約20時間で実施することができる。

- [0235] 化合物(IX-VII)から化合物(IX-VIII)への反応は、適當な溶媒中、適當な還元剤と反応させることにより達成することができる。適當な溶媒としては、THF、トルエン、ジクロロメタンなどが挙げられる。適當な還元剤としては、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム

などが挙げられる。前記反応は、通常、約-78°C～約25°C(室温)にて、約10分間～約20時間で実施することができる。

- [0236] 化合物(IX-VIII)から化合物(IX-XI)までの反応は、スキーム2の化合物(II-V)から化合物(II-VIII)までの反応と同様の方法により達成することができる。
- [0237] 化合物(IX-XI)から環Arが式(c)である化合物への反応は、先述した化合物(I-XV)から環Arが式(a)である化合物を合成した反応と同様の条件により達成することができる。
- [0238] 本発明の化合物の製造方法は、上記の方法に制限されない。発明の化合物は、例えばスキーム1～9に含まれる工程を適宜組み合わせることによっても合成することができる。

### 実施例

[0239] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

- [0240] 以下の実施例において、各記号は以下の意味を有する:  
NMR:核磁気共鳴スペクトル(TMS内部標準)、MS:質量分析値、HPLC:高速液体クロマトグラフィー。
- [0241] NMR、MS、およびHPLCは以下の機器を用いて測定した。
- [0242] NMR:JEOL JNM-EX-270(270MHz)、またはBrucker ARX300(300MHz)、または、Varian Mercury300(300MHz)、またはJEOL JNM-ECP400(400MHz)

MS:Thermo Finnigan社LCQ、またはWaters社micromassZQ、またはQ-micro Triple Quadrupole Mass Spectrometer

HPLC:Waters社2690／2996(検出器)

逆相分取HPLC:Gilson社Unipoint(装置名)

マイクロウェーブ合成装置:Biotage社Initiator<sup>TM</sup>(装置名)

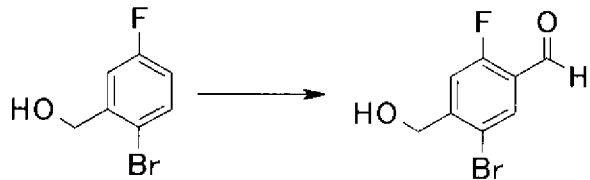
### 実施例1

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-

5(7H), 2' - [2H]ピラン]-3', 4', 5' - ト里オール

1) 5-ブロモ-2-フルオロー-4-ヒドロキシメチル-ベンズアルデヒドの合成

[0243] [化22]



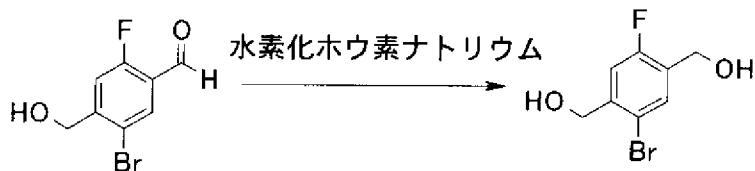
14

[0244] テトラメチルビペリジン(0. 68g、4. 87mmol)をテトラヒドロフラン(4. 5mL)に溶解し、0°Cにてn-ブチルリチウム(1. 0M n-ヘキサン溶液、4. 88mL)を加え、15分間攪拌した。-78°Cに冷却し、(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-メタノール(0. 50g、2. 43mmol)のテトラヒドロフラン(2. 5mL)溶液を滴下した。2時間かけて-40°Cまで昇温し、再び-78°Cに冷却してN, N-ジメチルホルムアミド(0. 47mL、6. 07mmol)を加えた。室温に昇温して30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物(604. 3mg、定量的)を得た。

[0245] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 4. 78(2H, s), 7. 46(1H, d, J=10. 6Hz), 8. 01(1H, d, J=6. 2Hz), 10. 29(1H, s)。

[0246] 2) (2-ブロモ-5-フルオロー-4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノールの合成

[0247] [化23]



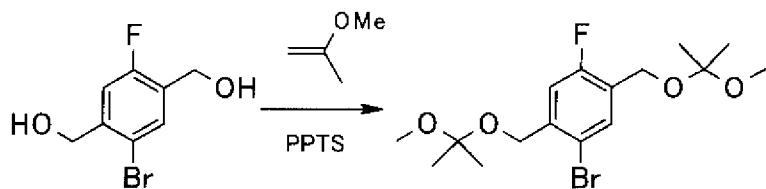
[0248] 5-ブロモ-2-フルオロー-4-ヒドロキシメチル-ベンズアルデヒド(604. 3mg、2. 59mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム(98. 1mg、2. 59mmol)を加えた。10分間攪拌した後、メタノールを約3mL留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルフ

ラッシャカラムクロマトグラフィー(展開液=メタノール:ジクロロメタン=3:100)にて精製し、標題化合物(247.3mg, 43%)を得た。

[0249]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 4.61(2\text{H}, \text{s}), 4.64(2\text{H}, \text{s}), 7.28(1\text{H}, \text{d}, J=11.0\text{Hz}), 7.64(1\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz})$ 。

[0250] 3) 1-ブロモ-4-フルオロ-2,5-ビス-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)-ベンゼンの合成

[0251] [化24]

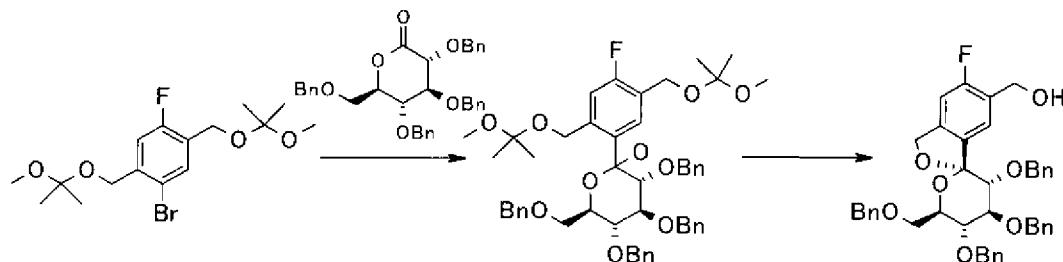


[0252] (2-ブロモフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノール(71.3mg, 0.303mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、2-メトキシプロペーン(214.7mg, 2.97mmol)を加えた。0°Cに冷却し、p-トルエンスルホン酸(1.0mg, 0.0029mmol)を加えて、40分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物(111.7mg, 97%)を得た。

[0253]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.43(6\text{H}, \text{s}), 1.45(6\text{H}, \text{s}), 3.22(3\text{H}, \text{s}), 3.24(3\text{H}, \text{s}), 4.48(2\text{H}, \text{s}), 4.50(2\text{H}, \text{s}), 7.26-7.28(1\text{H}, \text{m}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz})$ 。

[0254] 4)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

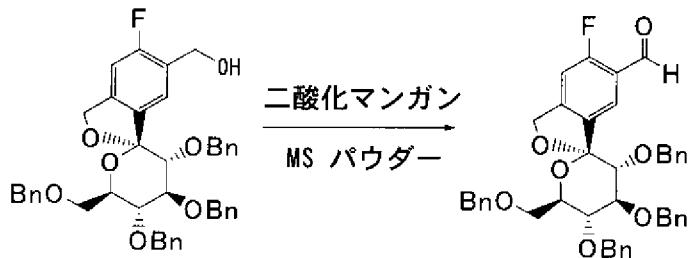
[0255] [化25]



- [0256] 1-ブロモ4-フルオロ-2, 5-ビス-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)-ベンゼン(340. 5mg、0. 850mmol)をテトラヒドロフラン(2. 5mL)に溶解し、-78°Cに冷却した。n-ブチルリチウム(1. 0Mn-ヘキサン溶液、1. 02mL)を滴下し、30分間攪拌した。テトラヒドロフラン(1. 0mL)に溶解した(3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリス-ベンジルオキシ-6-ベンジルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オン(0. 642g、1. 191mmol)を滴下し50分間攪拌した。-78°Cにて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物(0. 968g)を得た。
- [0257] 次に得られた粗生成物(0. 968g)をメタノール(1. 0mL)とテトラヒドロフラン(1. 5mL)混合溶媒に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物(29. 3mg、0. 170mmol)を加えて室温にて3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=15:100~1:4)にて精製し、標記化合物の立体異性体混合物(0. 29g)を得た。
- [0258] 得られた立体異性体混合物(0. 29g)を再びメタノール(0. 59mL)、テトラヒドロフラン(0. 86mL)の混合溶媒に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物(14. 7mg、0. 013mmol)を加えて2. 5時間還流攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物(0. 29g、50%)を得た。
- [0259]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 3. 64(1H, d, J=9. 5Hz), 3. 78(1H, d, J=11. 0, 3. 0Hz), 3. 81-3. 88(2H, m), 4. 06(1H, d, J=8. 1Hz), 4. 11-4. 17(1H, m), 4. 25(1H, d, J=11. 7Hz), 4. 45(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 57(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 61-4. 68(4H, m), 4. 88(1H, d, J=11. 0Hz), 4. 90-4. 96(2H, m), 5. 16(2H, s), 6. 81(2H, d, J=7. 0Hz), 6. 93(1H, d, J=9. 5Hz), 7. 11-7. 20(6H, d, J=6. 6Hz), 7. 26-7. 34(13H, m)。
- [0260] 5)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-6-ホルミル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-

## スピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0261] [化26]

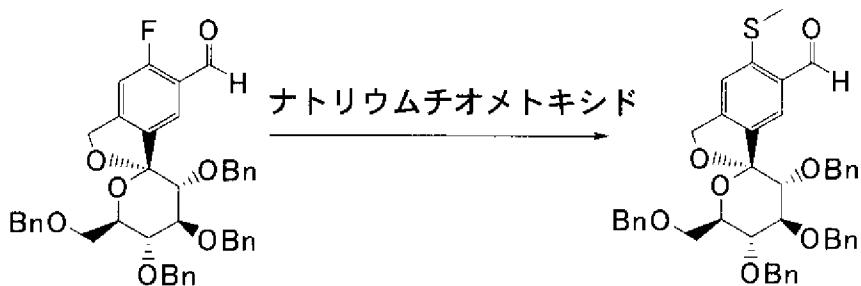


[0262] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](1. 0g, 1. 47mmol)を塩化メチレン(29mL)に溶解し、4Åモレキュラーシーブスパウダー(3. 2g)を加えて10分間攪拌した。次に二酸化マンガン(6. 4g, 73. 8mmol)を加えて1. 5時間攪拌した。ろ過後、減圧下濃縮して標題化合物(781. 9mg, 78%)を得た。

[0263]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3. 62(1H, dd, J=10. 8, 1. 3Hz), 3. 76(1H, dd, J=11. 0, 4. 0Hz), 3. 80-3. 88(2H, m), 4. 05(1H, dd, J=10. 4, 2. 4Hz), 4. 14(1H, t, J=9. 3Hz), 4. 24(1H, d, J=11. 7Hz), 4. 45(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 55(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 62(1H, d, J=11. 0Hz), 4. 66(1H, d, J=11. 7Hz), 4. 88(1H, d, J=11. 0Hz), 4. 93(2H, s), 5. 19(2H, s), 6. 80(2H, d, J=6. 6Hz), 7. 03(1H, d, J=9. 9Hz), 7. 08-7. 14(3H, m), 7. 18-7. 20(2H, m), 7. 26-7. 34(13H, m), 7. 58(1H, d, J=5. 9Hz), 10. 21(1H, s)。

[0264] 6)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-ホルミル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0265] [化27]

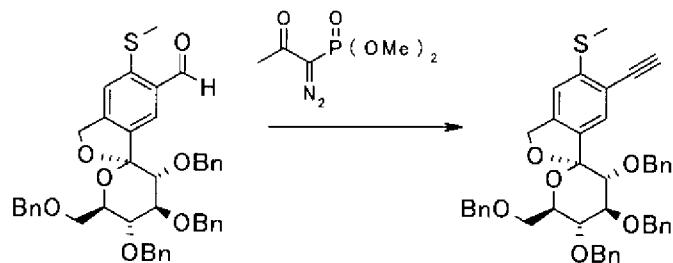


[0266] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-6-ホルミル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン] (0. 78g, 1. 15mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5. 5mL)に溶解し、0°Cに冷却した。ナトリウムチオメトキシド(121. 8mg, 1. 738mmol)を加えて20分間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=3:10)にて精製し、標題化合物(674. 9mg, 82%)を得た。

[0267]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 52(3H, s), 3. 63(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 3. 78(1H, dd,  $J=11. 2, 3. 8\text{Hz}$ ), 3. 82-3. 90(2H, m), 4. 07(1H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 4. 10-4. 19(1H, m), 4. 31(1H, d,  $J=11. 7\text{Hz}$ ), 4. 46(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 56(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 62-4. 67(2H, m), 4. 90(1H, d,  $J=10. 6\text{Hz}$ ), 4. 96(2H, s), 5. 21(2H, s), 6. 81(2H, d,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 7. 05-7. 22(7H, m), 7. 27-7. 38(13H, m), 10. 00(1H, s)。

[0268] 7)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-エチニル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドローススピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0269] [化28]

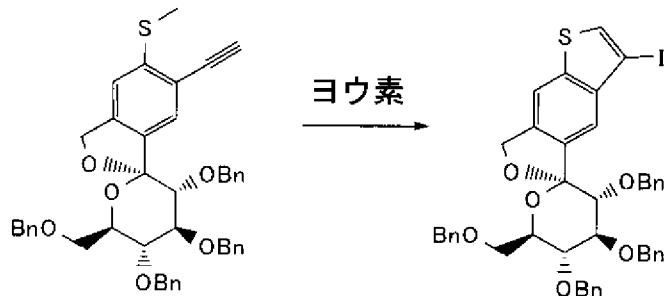


[0270] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-ホルミル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](506.1mg、0.72mmol)をメタノール(7.5mL)、テトラヒドロフラン(1.3mL)の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(199.0mg、1.44mmol)とジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(179.8mg、0.936mmol)を加えて窒素気流下、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5~1:4)にて精製し、標題化合物(412.9mg、77%)を得た。

[0271]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.52(3H, s), 3.47(1H, s), 3.63(1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.76-3.85(3H, m), 4.05(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 4.12(1H, t,  $J=9.3$  Hz), 4.23(1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.46(1H, d,  $J=12.1$  Hz), 4.55-4.64(3H, m), 4.88(1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.90(1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.94(1H, d,  $J=11.0$  Hz), 5.16(2H, s), 6.84(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.03(1H, s), 7.12-7.21(6H, m), 7.27-7.33(13H, m)。

[0272] 8)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[チエノ[2,3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0273] [化29]



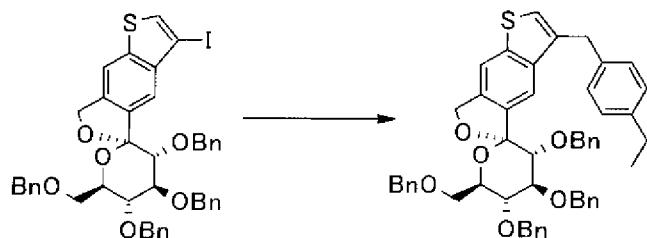
[0274] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-エチニル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0.15g、0.214mmol)をジク

ロロメタン(2. 6mL)に溶解し、ジクロロメタン(2. 0mL)に溶解したヨウ素(0. 10g, 0. 429mmol)を加えて、室温にて15分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム五水和物水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)にて精製し、標題化合物(38. 7mg, 22%)を得た。

[0275]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3. 67(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 3. 83(1H, dd,  $J=11. 0$ , 3. 7Hz), 3. 92(1H, t,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 03(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 10-4. 21(3H, m), 4. 48(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 56-4. 67(3H, m), 4. 91(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 4. 95(1H, d,  $J=11. 2\text{Hz}$ ), 4. 97(1H, d,  $J=11. 2\text{Hz}$ ), 5. 32(2H, s), 6. 69(2H, d,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 6. 93-7. 02(3H, m), 7. 20-7. 37(15H, m), 7. 55(1H, s), 7. 60(1H, s), 7. 68(1H, s)。

[0276] 9)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

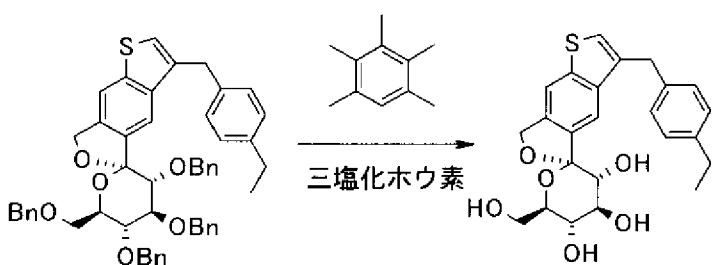
[0277] [化30]



[0278] (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン](0. 05g, 0. 061mmol)、炭酸カリウム(25. 5mg, 0. 184mmol)、酸化銀(35. 6mg, 0. 154mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロライド(5. 1mg, 0. 006mmol)を1, 4-ジオキサン(0. 308mL)に溶解し、2-(4-エチル-ベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(18. 2mg, 0. 073mmol)を加えて、窒素気流下100°Cで3時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)にて精製し、標題化合物(38. 7mg, 22%)を得た。

シユカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=14:100)にて精製し、標題化合物(39.4mg, 79%)を得た。

- [0279]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.13(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.49(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.67(1H, dd,  $J=11.0, 1.5\text{Hz}$ ), 3.82(1H, dd,  $J=11.0, 3.7\text{Hz}$ ), 3.87–3.91(3H, m), 4.10–4.19(4H, m), 4.39(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.46(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.59(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.65(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.88–4.95(3H, m), 5.26(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.31(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 6.60(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.98–7.01(4H, m), 7.06(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.23–7.33(16H, m), 7.57(1H, s), 7.72(1H, s)。
- [0280] 10)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成
- [0281] [化31]



- [0282] (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン](34.1mg, 0.042mmol)をジクロロメタン(1.4mL)に溶解し、ペンタメチルベンゼン(94.3mg, 0.636mmol)を加えて、-78°Cに冷却した。三塩化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液、0.212mL)を滴下し3時間攪拌した。メタノール(1.5mL)を加え反応を止め、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=2:25)にて精製し、さらに逆相HPLC(展開液=アセトニトリル:水=35:65~100:0)にて分取精製

し、標題化合物(13.3mg、70%)を得た。

[0283]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.21(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.61(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.51(1H, dd,  $J=9.2, 4.6\text{Hz}$ ), 3.68(1H, dd,  $J=11.9, 5.7\text{Hz}$ ), 3.78–3.88(4H, m), 4.17(2H, s), 5.20(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.27(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 7.09(1H, s), 7.13(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 7.78(1H, s)。

[0284] MS(ESI $^+$ ): 443[M+1] $^+$ 。

[0285] HPLC保持時間: 18.5分。

<HPLC測定条件>

カラム: YMC-Pack ODS-A 6.0x150mm, 5  $\mu\text{m}$ 。

[0286] 移動相: 10mM  $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (5%) + 10mM  $\text{AcONH}_4/\text{H}_2\text{O}$ (95%) から 10mM  $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%)まで 20分間のグラジエントをかけ、その後 同条件(10mM  $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%))で 5分間溶出。

[0287] 流速: 1.5mL/分。

[0288] カラム温度: 室温。

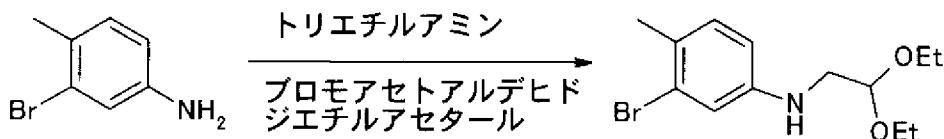
[0289] 検出条件: 230~400nmの全波長の合計プロット。

[0290] 実施例2

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) (3-ブロモ-4-メチルフェニル)-(2, 2-ジエトキシエチル)-アミンの合成

[0291] [化32]



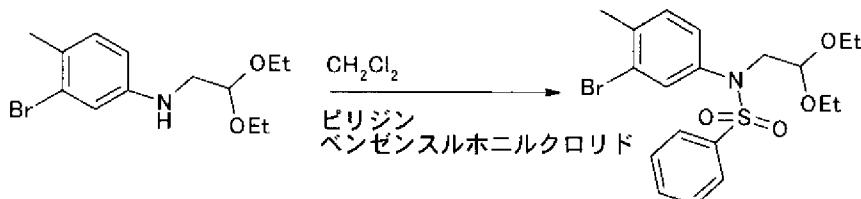
[0292] 窒素気流下、3-ブロモ-4-メチルフェニルアミン(4.94g、26.55mmol)、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(6.80g、34.50mmol)、トリエチルアミン(5.37mL、38.53mmol)、エタノール(10.3mL)の混合物をマイクロウェーブ装置

にて150°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にて精製し、標題化合物(6.43g, 80%)を得た。

[0293]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.17–1.28(6H, m), 2.27(3H, s), 3.18–3.77(6H, m), 3.80(1H, bs), 4.61–4.68(1H, m), 6.49(1H, dd,  $J=2.47, 8.23\text{Hz}$ )、6.83(1H, d,  $J=2.47\text{Hz}$ )、6.99(1H, d,  $J=8.23\text{Hz}$ )。

[0294] 2) N-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)ベンゼンスルホニアミドの合成

[0295] [化33]

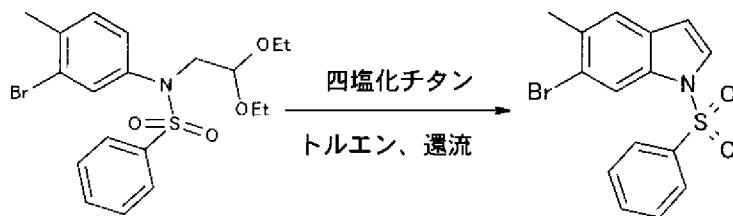


[0296] 窒素気流下、(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-(2,2-ジエトキシエチル)アミン(4.91g, 16.25mmol)、ピリジン(10.1mL, 124.88mmol)、ジクロロメタン(41mL)の混合物を氷冷下にてベンゼンスルホニルクロリド(3.12mL, 24.48mmol)を滴下し、同温で1時間攪拌した。室温にて2時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を5%塩酸水溶液にて洗浄、乾燥(無水炭酸カリウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:4))にて精製し、標題化合物(5.94g, 83%)を得た。

[0297]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.11–1.15(6H, m), 2.37(3H, s), 3.46–3.66(6H, m), 4.59–4.63(1H, m), 6.90(1H, dd,  $J=2.20, 8.23\text{Hz}$ )、7.13(1H, d,  $J=8.23\text{Hz}$ )、7.19(1H, d,  $J=2.20\text{Hz}$ )、7.46–7.61(5H, m)。

[0298] 3) 1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-メチル-1H-インドールの合成

[0299] [化34]

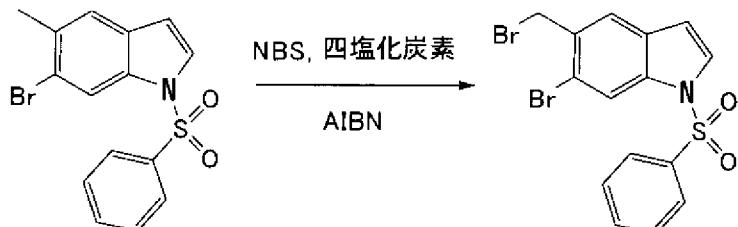


[0300] 窒素気流下、トルエン(315mL)を加熱還流しながらN-(3-ブロモ-4-メチル-フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-ベンゼンスルホンアミド(5. 16g、11. 66mmol)のトルエン(118mL)溶液と四塩化チタン(1. 92mL、17. 51mmol)のトルエン(118mL)溶液を同時に25分かけて滴下した。1時間加熱還流した後、室温まで冷却させた反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥(無水炭酸カリウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:4))にて精製し、標題化合物(2. 04g、50%)を得た。

[0301] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 43(3H, d, J=0. 55Hz)、6. 55(1H, dd, J=0. 82, 3. 84Hz)、7. 36(1H, s)、7. 41-7. 57(4H, m)、7. 84-7. 87(2H, m)、8. 20(1H, s)。

[0302] 4) 1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-ブロモメチル-1H-インドールの合成

[0303] [化35]

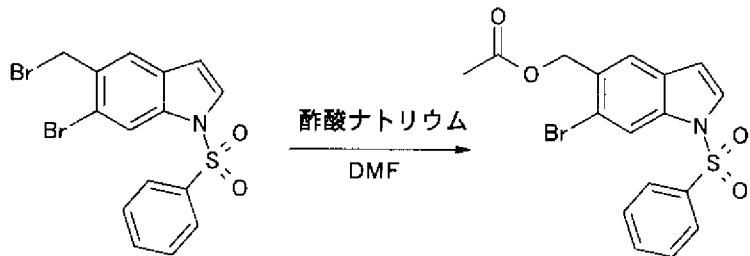


[0304] 窒素気流下、1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-メチル-1H-インドール(40mg, 0. 11mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)(22mg, 0. 12mmol)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)(1mg, 0. 01mmol)の四塩化炭素(0. 5mL)溶液を1時間加熱還流した。室温まで冷却させた反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:9))にて精製し、標題化合物(22mg、45%)を得た。

[0305]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 4.69(2\text{H}, \text{s}), 6.61(1\text{H}, \text{dd}, J=0.82, 3.57\text{Hz}), 7.46-7.62(5\text{H}, \text{m}), 7.86-7.89(2\text{H}, \text{m}), 8.25(1\text{H}, \text{s})$ 。

[0306] 5) 酢酸1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-1H-インドール-5-イルメチルエステルの合成

[0307] [化36]

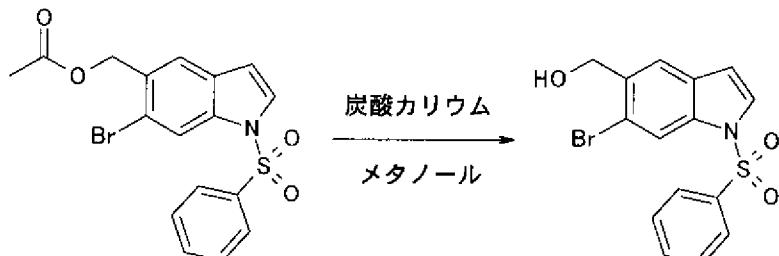


[0308] 窒素気流下、1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-ブロモメチル-1H-インドール(14mg, 0.03mmol)のDMF(0.2mL)溶液に酢酸ナトリウム(4mg, 0.05mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却させた反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(2:5))にて精製し、標題化合物(11mg, 85%)を得た。

[0309]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.12(3\text{H}, \text{s}), 5.23(2\text{H}, \text{s}), 6.62-6.63(1\text{H}, \text{m}), 7.44-7.59(5\text{H}, \text{m}), 7.85-7.88(2\text{H}, \text{m}), 8.25(1\text{H}, \text{s})$ 。

[0310] 6) (1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メタノールの合成

[0311] [化37]



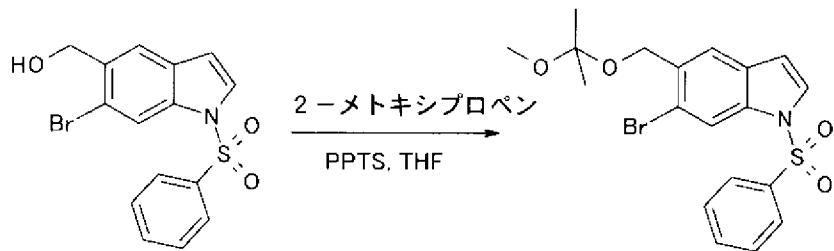
[0312] 窒素気流下、酢酸1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-1H-インドール-5-イルメチルエステル(257mg, 0.63mmol)、炭酸カリウム(15mg, 0.11mmol)、メタノール(4mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。2N塩酸(0.11mL)を加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展

開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)にて精製し、標題化合物(225mg、97%)を得た。

[0313]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.78(2H, s)、6.63(1H, dd,  $J=0.82, 3.84\text{Hz}$ )、7.43–7.58(4H, m)、7.62(1H, s)、7.84–7.87(2H, m)、8.22(1H, s)。

[0314] 7) 1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)-1H-インドールの合成

[0315] [化38]

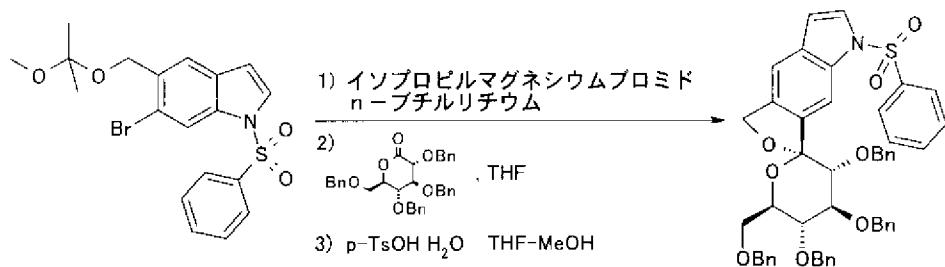


[0316] 窒素気流下、(1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メタノール(234mg, 0.64mmol)、ピリジニウムp-トルエンスルホナート(4mg, 0.02mmol)のTHF(0.7mL)溶液に氷冷下にて2-メトキシプロパン(92 $\mu\text{L}$ , 0.96mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(277mg, 99%)を得た。

[0317]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(6H, s)、3.23(3H, s)、4.57(2H, s)、6.62(1H, d,  $J=3.84\text{Hz}$ )、7.42–7.55(4H, m)、7.68(1H, s)、7.84–7.87(2H, m)、8.21(1H, s)。

[0318] 8) (3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-ベンゼンスルホニル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0319] [化39]

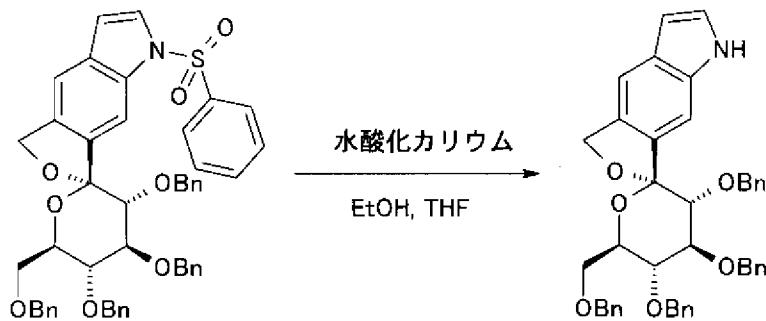


窒素気流下、THF(1. 4mL)に氷冷下にてイソプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液(0. 65M, 0. 78mL, 0. 51mmol)、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1. 58M, 645  $\mu$ L, 1. 02mmol)を加え、30分間攪拌した。−78°Cまで冷却させた溶液に1-ベンゼンスルホニル-6-ブロモ-5-(1-メキシ-1-メチルエトキシメチル)-1H-インドール(186mg, 0. 42mmol)のTHF(0. 75mL)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に3, 4, 5-トリス-ベンジルオキシ-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-ビラン-2-オン(686mg, 1. 27mmol)のTHF溶液(0. 75mL)を同温で滴下し、−20°Cにて1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にTHF(1. 6mL)、メタノール(1mL)、p-トルエンスルホン酸(47mg, 0. 25mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:1))にて精製し、標題化合物(92mg, 27%)を得た。

[0320]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3. 67(1H, dd, J=1. 92, 11. 25Hz)、3. 82−4. 15(6H, m)、4. 46−4. 71(4H, m)、4. 91−4. 94(3H, m)、5. 18−5. 27(2H, m)、6. 50−6. 53(2H, m)、6. 69−6. 70(1H, m)、6. 95−7. 38(22H, m)、7. 63(1H, d, J=3. 57Hz)、7. 71−7. 75(2H, m)、7. 96(1H, s)。

[0321] 9)(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-スピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(1H, 5H), 2'-[2H]ビラン]の合成

[0322] [化40]

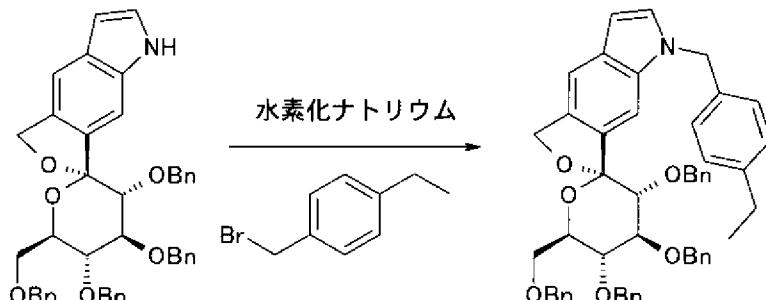


窒素気流下、(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-ベンゼンスルホニル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン](0. 10g, 0. 13 mmol)のエタノール(2. 1mL)及びTHF(0. 6mL)溶液に水酸化カリウム(0. 14g, 2. 48mmol)を加え、50°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(2:5))にて精製し、標題化合物(42mg、51%)を得た。

[0323]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3. 68(1H, dd,  $J=1. 92, 10. 98\text{Hz}$ )、3. 82–3. 99(3H, m)、4. 09–4. 22(4H, m)、4. 43–4. 69(4H, m)、4. 89–4. 98(3H, m)、5. 30(1H, d,  $J=1. 10\text{Hz}$ )、6. 52–6. 54(1H, m)、6. 71–6. 73(2H, m)、6. 97–7. 08(3H, m)、7. 18–7. 38(16H, m)、7. 46(1H, s)、8. 13(1H, s)。

[0324] 10) (3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]の合成

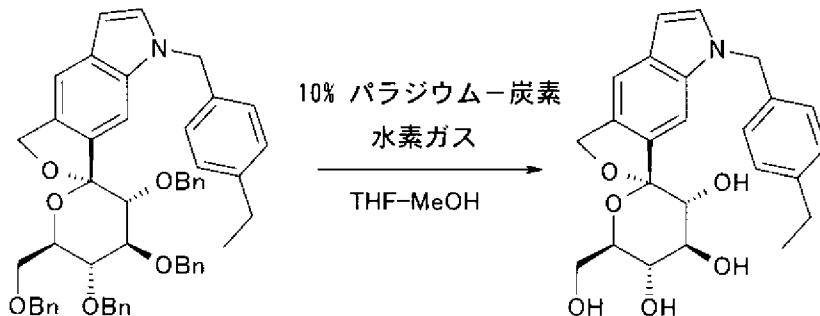
[0325] [化41]



窒素気流下、(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ

—6'—ベンジルオキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(1H, 5H), 2'—[2H]ピラン](47mg, 0. 07mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0. 69mL)溶液に氷冷下にて水素化ナトリウム(50%, 4mg, 0. 08mmol)を加え、同温で0. 5時間攪拌した。この溶液に4-エチルベンジルブロミド(17mg, 0. 09mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0. 19mL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3))にて精製し、標題化合物(45mg, 82%)を得た。

- [0326]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 07(3H, t,  $J=7. 55\text{Hz}$ ), 2. 44(2H, q,  $J=7. 55, 7. 69\text{Hz}$ ), 3. 67(1H, dd,  $J=1. 65, 11. 25\text{Hz}$ )、3. 79—3. 90(4H, m)、4. 09—4. 17(2H, m), 4. 30(1H, d,  $J=10. 70\text{Hz}$ )、4. 42—4. 66(3H, m), 4. 84—4. 93(3H, m), 5. 20—5. 33(4H, m)、6. 54—6. 59(3H, m)、6. 89(4H, s)、6. 97—7. 32(20H, m)、7. 49(1H, s)。
- [0327] 11)(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(4-エチルフェニル)メチル]—6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラン]—3', 4', 5'—トリオールの合成
- [0328] [化42]



(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—3', 4', 5'—トリス—ベンジルオキシ—6'—ベンジルオキシメチル—1—[(4-エチルフェニル)メチル]—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラン](43mg, 0. 055mmol)のメタノール(1mL)及びTHF(1mL)溶液に10%パラジウム—炭素触媒(41mg)を加えた。水素雰囲気下、1時間室温攪拌した後、触媒をろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=ジクロロメタン:メタノール(10:1))にて精製し、標題化合物(10mg, 43%)を得た。

[0329]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.18(3H, t,  $J=7.68\text{Hz}$ ), 2.59(2H, q,  $J=7.55, 7.68\text{Hz}$ ), 3.44–3.50(1H, m), 3.62–3.68(1H, m), 3.74–3.86(4H, m), 5.13–5.26(2H, m), 5.35(2H, s), 6.47–6.48(1H, m), 7.03–7.12(4H, m), 7.26(1H, d,  $J=3.29\text{Hz}$ ), 7.38(1H, s), 7.41(1H, d,  $J=0.82\text{Hz}$ )。

[0330] MS (ESI $^+$ ): 426 [M+1] $^+$ 。

[0331] HPLC保持時間: 11.6分。

<HPLC測定条件>

カラム: YMC-Pack ODS-A 6.0x150mm, 5  $\mu\text{m}$ 。

[0332] 移動相: 0.1%TFA/ $\text{MeCN}$ (5%) + 0.1%TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ (95%)から0.1%TFA/ $\text{MeCN}$ (100%)まで20分間のグラジエントをかけ、その後同条件(0.1%TFA/ $\text{MeCN}$ (100%))で5分間溶出。

[0333] 流速: 1.5mL/分。

[0334] カラム温度: 室温。

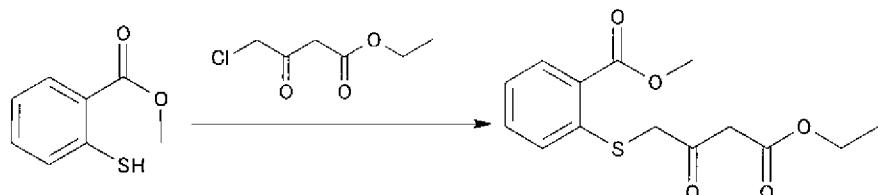
[0335] 検出条件: 230~400nmの全波長の合計プロット。

実施例3

(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-8-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチルースピロ[2-オキサ-9-チアーフルオレン-1, 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) 2-(3-エトキシカルボニル-2-オキソ-プロピルスルファニル)-安息香酸メチルの合成

[0337] [化43]



窒素気流下、2-メルカブト-安息香酸メチル(5.0g, 30.0mmol)のTHF溶液(100mL)にトリエチルアミン(10.0mL, 72.0mmol)および4-クロロ-3-オキソ

一酪酸エチル(4. 9mL, 36. 0mmol)を0°Cで滴下し、10分攪拌した。さらに室温にて2時間攪拌した後、反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:2))にて精製し、標題化合物(8. 02g, 90%)を得た。

[0338]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 25(3H, t,  $J=7. 1\text{Hz}$ )、3. 67(2H, s)、3. 89(2H, s)、3. 93(3H, s)、4. 17(2H, q,  $J=7. 1\text{Hz}$ )、7. 18–7. 31(2H, m)、7. 42–7. 49(1H, m)、7. 98–8. 01(1H, m)。

[0339] 2) 3-エトキシカルボニルメチルベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチルの合成

[0340] [化44]

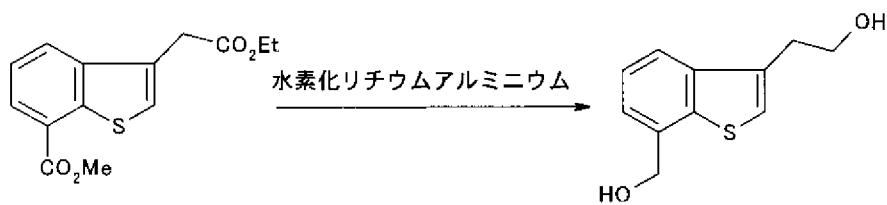


窒素気流下、2-(3-エトキシカルボニル-2-オキソ-2プロピルスルファニル)安息香酸メチル(8. 02g, 27. 1mmol)に室温にてポリリン酸(25g)を加え、80°Cで1時間攪拌した。水冷下、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3))にて精製し、標題化合物(2. 77g, 37%)を得た。

[0341]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 25(3H, t,  $J=7. 3\text{Hz}$ )、3. 88(2H, s)、4. 03(3H, s)、4. 17(2H, q,  $J=7. 3\text{Hz}$ )、7. 49(1H, s)、7. 49(1H, t,  $J=8. 1\text{Hz}$ )、7. 99(1H, dd,  $J=8. 1, 1. 2\text{Hz}$ )、8. 13(1H, dd,  $J=8. 1, 1. 2\text{Hz}$ )。

[0342] 3) 2-(7-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エタノールの合成

[0343] [化45]

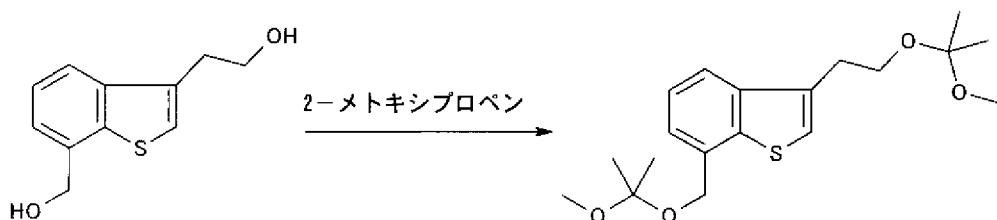


窒素気流下、リチウムアルミニウムヒドリド(0.74g, 19.5mmol)のTHF溶液(38mL)に3—エトキシカルボニルメチルベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチル(2.7g, 9.7mmol)のTHF溶液(30mL)を0°Cにて加え、同温で10分間攪拌した。さらに、水素化リチウムアルミニウム(0.74g, 19.5mmol)を0°Cにて再度加え、同温で10分間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、0°Cにて水(5.2mL)を加え、室温まで昇温し10分間攪拌した。セライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルおよびn—ヘキサン(1:2)を加え処理し、標題化合物(1.97g, 98%)を得た。

[0344]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.97(2H, t, J=7.0Hz)、3.71(2H, q, J=7.0Hz)、4.71—4.75(3H, m)、5.44(1H, t, J=5.9Hz)、7.35—7.42(3H, m)、7.71(1H, d, J=7.3Hz)。

[0345] 4)-[2-(1-メキシ-1-メチルエトキシ)-エチル]-7-(1-メキシ-1-メチルエトキシメチル)-ベンゾ[b]チオフェンの合成

[0346] [化46]

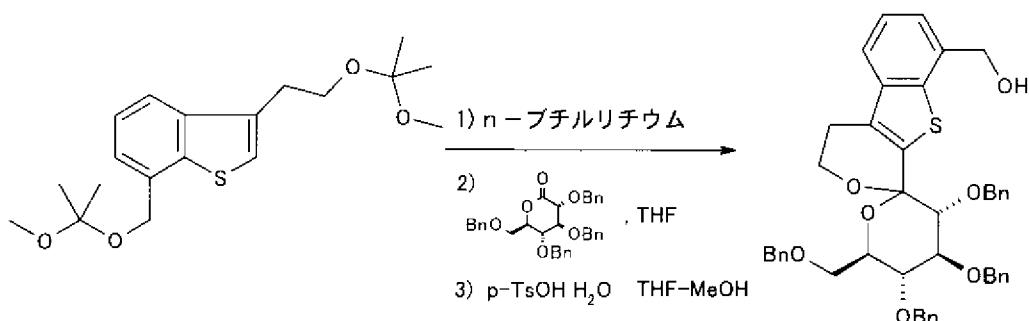


窒素気流下、2-(7-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-エタノール(78mg, 0.37mmol)のTHF溶液(3mL)に0°Cにて2-メキシプロペン(358μL, 3.7mmol)およびピリジニウムp-トルエンスルホン酸(1mg, 0.037mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(123mg, 94%)を粗生成物として得た。

[0347]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.44(6\text{H}, \text{s}), 1.48(6\text{H}, \text{s}), 3.28(3\text{H}, \text{s}), 3.31(3\text{H}, \text{s}), 4.74(2\text{H}, \text{s}), 4.76(2\text{H}, \text{s}), 7.26(1\text{H}, \text{s}), 7.38-7.40(1\text{H}, \text{m}), 7.73(1\text{H}, \text{t}, J=4.5\text{Hz})$ 。

[0348] 5)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-8-ヒドロキシメチルスピロ[2-オキサ-9-チアフルオレン-1, 2'-[2H]ピラン]の合成

[0349] [化47]



窒素気流下、3-[2-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)-エチル]-7-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)-ベンゾ[b]チオフェン(73mg, 0.21mmol)のTHF溶液(1mL)にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.0M, 248 $\mu\text{L}$ , 0.25mmol)を-78°Cで滴下し、30分攪拌した。同温にて、(3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリス-ベンジルオキシ-6-ベンジルオキシメチルテトラヒドロピラン-2-オン(172mg, 0.32mmol)のTHF溶液(1mL)を滴下した。室温にて30分間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、残渣(241mg)を得た。

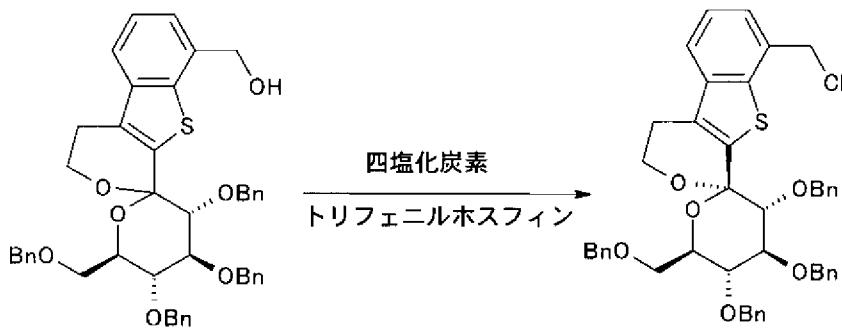
[0350] 続けて、得られた残渣(241mg)をTHF(2mL)およびメタノール(2mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸(2mg)を加え、室温で13時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:1))にて精製し、標題化合物(72mg, 48%)をジアステレオマーの混合物として得た。

[0351]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.87(1\text{H}, \text{brs}), 2.76-2.83(1\text{H}, \text{m}), 3.05-3.10(1\text{H}, \text{m}), 3.70-3.95(4\text{H}, \text{m}), 4.03-4.28(4\text{H}, \text{m}), 4.42-4.58(2\text{H}$

, m)、4. 62–4. 72(3H, m)、4. 84–4. 98(5H, m)、6. 78–6. 81(2H, m)、6. 89–7. 04(3H, m)、7. 20–7. 46(17H, m)、7. 62–7. 65(1H, m)。

[0352] 6)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)–3', 4', 5'–トリス–ベンジルオキシ–6'–ベンジルオキシメチル–8–クロロメチル–3, 3', 4, 4', 5', 6'–ヘキサヒドロースピロ[2–オキサ–9–チアーフルオレン–1, 2'–[2H]ピラン]の合成

[0353] [化48]

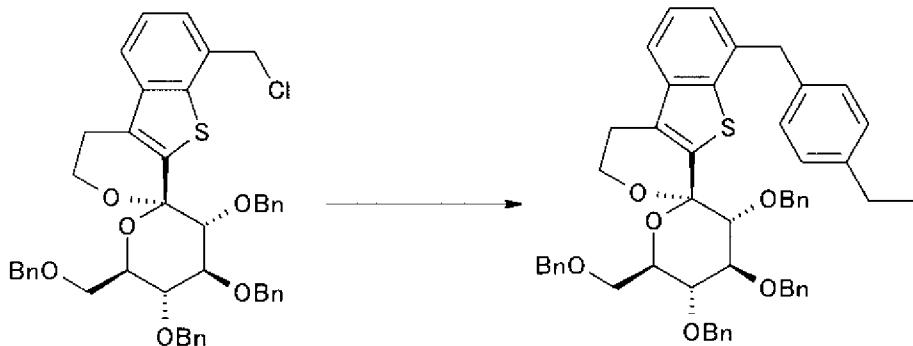


(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)–3', 4', 5'–トリス–ベンジルオキシ–6'–ベンジルオキシメチル–3, 3', 4, 4', 5', 6'–ヘキサヒドロ–8–ヒドロキシメチルースピロ[2–オキサ–9–チアーフルオレン–1, 2'–[2H]ピラン](72mg, 0. 10mmol)のジクロロメタン溶液(1mL)に四塩化炭素(48 μL, 0. 5mmol)およびトリフェニルホスフィン(131mg, 0. 5mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n–ヘキサン(1:2))にて精製し、標題化合物(42mg, 48%)を得た。

[0354]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2. 78(1H, dd, J=16. 2, 2. 4Hz)、3. 03–3. 10(1H, m)、3. 71(1H, dd, J=11. 2, 1. 8Hz)、3. 81–3. 95(3H, m)、4. 03–4. 27(4H, m)、4. 42(1H, d, J=11. 0Hz)、4. 52(1H, d, J=12. 2Hz)、4. 63–4. 74(3H, m)、4. 79(2H, s)、4. 83–4. 99(3H, m)、6. 79–6. 82(2H, m)、6. 89–7. 04(3H, m)、7. 20–7. 41(17H, m)、7. 64–7. 70(1H, m)。

[0355] 7)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)–3', 4', 5'–トリス–ベンジルオキシ–6'–ベンジルオキシメチル–8–[(4–エチルフェニル)メチル]–3, 3', 4, 4', 5', 6'–ヘキサヒドロースピロ[2–オキサ–9–チアーフルオレン–1, 2'–[2H]ピラン]の合成

[0356] [化49]

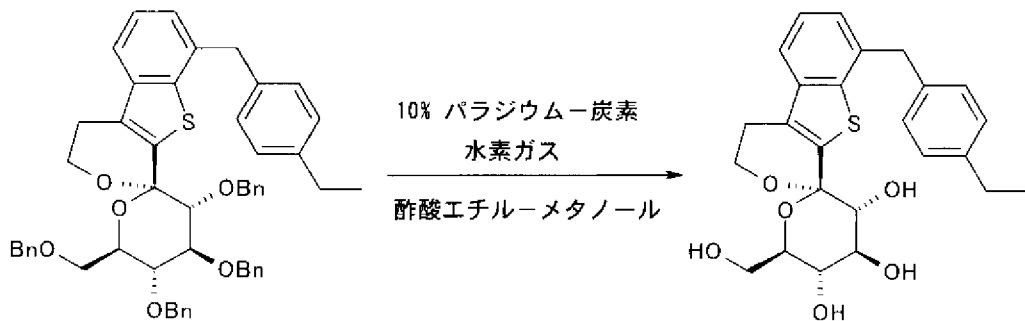


窒素気流下、(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-8-クロロメチル-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロースピロ[2-オキサ-9-チアフルオレン-1, 2' -[2H]ピラン](41mg, 0.05mmol)、4-エチルフェニルボロン酸(13. 0mg, 0. 08mmol)、リン酸カリウム(2. 1. 0mg, 1. 00mmol)、酢酸パラジウム(1. 2mg, 0. 005mmol)およびトリフェニルホスフィン(2. 6mg, 0. 01mmol)の混合物にトルエン(2. 6mg, 0. 5mL)を加え、80°Cで4時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3))にて精製し、標題化合物(23mg, 56%)を得た。

[0357]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 14(3H, t,  $J=7. 4\text{Hz}$ )、2. 53(2H, q,  $J=7. 4\text{Hz}$ )、2. 76(1H, dd,  $J=16. 2, 2. 5\text{Hz}$ )、3. 03-3. 09(1H, m)、3. 69-3. 74(1H, m)、3. 81-3. 92(3H, m)、4. 00-4. 26(6H, m)、4. 32(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ )、4. 50(1H, d,  $J=11. 2\text{Hz}$ )、4. 59-4. 67(3H, m)、4. 86-4. 96(3H, m)、6. 72(2H, d,  $J=7. 3\text{Hz}$ )、6. 91-7. 40(25H, m)、7. 58(1H, d,  $J=7. 6\text{Hz}$ )。

[0358] 8)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-8-[(4-エチルフェニル)メチル]-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチルースピロ[2-オキサ-9-チアフルオレン-1, 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成

[0359] [化50]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-8-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3, 3', 4, 4', 5', 6' -ヘキサヒドロースピロ[2-オキサ-9-チアーフルオレン-1, 2' -[2H]ピラン] (23mg、0. 028mmol) のメタノール(1mL) 及び酢酸エチル(1mL) 溶液に10%パラジウムー炭素触媒(10mg)を加えた。水素雰囲気下、1時間室温攪拌した後、触媒をろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=ジクロロメタン:メタノール(10:1))にて精製し、標題化合物(10. 4mg、81%)を得た。

[0360]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1. 19(3H, t,  $J=7. 6\text{Hz}$ )、2. 58(2H, q,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 2. 76(1H, dd,  $J=16. 2, 2. 0\text{Hz}$ )、2. 96-3. 06(1H, m)、3. 37-3. 44(1H, m)、3. 63-3. 71(2H, m)、3. 74-3. 88(3H, m)、4. 15-4. 25(4H, m)、7. 07(2H, d,  $J=8. 2\text{Hz}$ )、7. 13(2H, d,  $J=8. 2\text{Hz}$ )、7. 18(1H, d,  $J=7. 3\text{Hz}$ )、7. 35(1H, dd,  $J=7. 9, 7. 3\text{Hz}$ )、7. 58(1H, d,  $J=7. 9\text{Hz}$ )。

[0361] MS (ESI $^+$ ): 456 [M] $^+$ 。

[0362] HPLC保持時間: 19. 0分。

#### < HPLC測定条件 >

カラム: YMC-Pack ODS-A 6. 0×150mm, 5  $\mu\text{m}$ 。

[0363] 移動相: 10mM  $\text{AcONH}_4$  / MeOH(5%) + 10mM  $\text{AcONH}_4$  /  $\text{H}_2\text{O}$  (95%) から 10mM  $\text{AcONH}_4$  / MeOH(100%) まで 20分間のグラジェントをかけ、その後 同条件(10mM  $\text{AcONH}_4$  / MeOH(100%))で 5分間溶出。

[0364] 流速: 1. 5mL / 分。

[0365] カラム温度: 室温。

[0366] 検出条件: 230~400nmの全波長の合計プロット。

[0367] 上記実施例化合物の構造式を表1-1に示す。

[0368] [表1-1]

表1-1

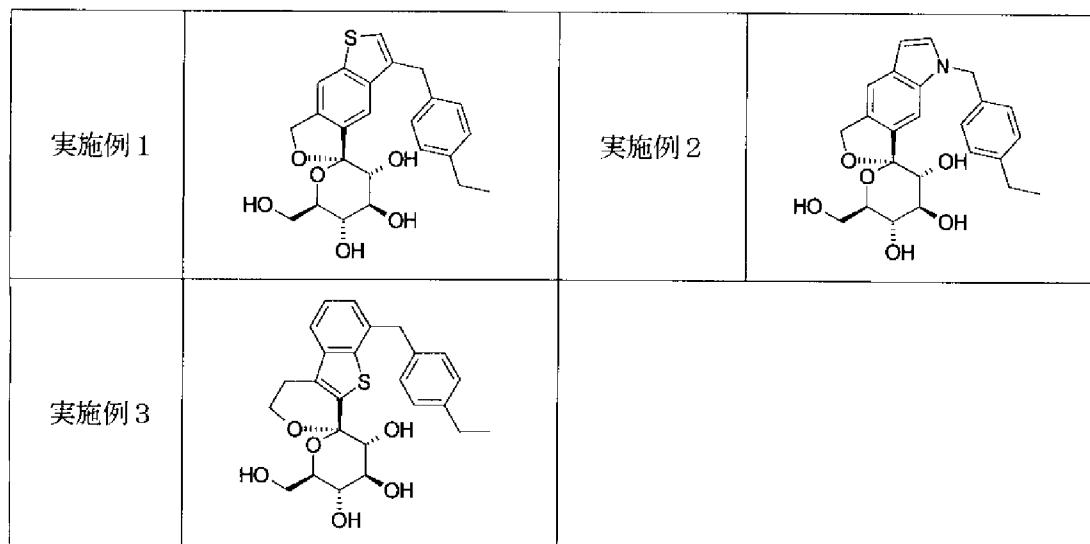


表1-2および表1-3に記載する化合物は、実施例1あるいは製造法に記載の方法と同様にして、またはそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。

[0369] [表1-2]

表1-2

実施例4		<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 3.49 (1H, t, J = 9, 3 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 11, 9, 5, 7 Hz), 3.78-3.84 (4H, m), 4.31 (2H, s), 5.23 (2H, q, J = 12, 9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8, 1 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8, 4 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7, 3 Hz) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 483 [M+1] <sup>+</sup>
実施例5		<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 3.49 (1H, t, J = 9, 2 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 11, 7, 5, 5 Hz), 3.78-3.85 (4H, m), 4.25 (2H, s), 5.23 (2H, q, J = 13, 1 Hz), 7.16 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8, 4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8, 4 Hz), 7.78 (2H, d, J = 4, 8 Hz) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 499 [M+1] <sup>+</sup>
実施例6		<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 3.46-3.53 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.76-3.87 (4H, m), 4.20 (2H, s), 5.17-5.29 (2H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.25-7.32 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.77-7.78 (1H, m) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 433 [M+1] <sup>+</sup>
実施例7		<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 0.60-0.66 (2H, m), 0.88-0.95 (2H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.76-3.87 (4H, m), 4.15 (2H, s), 5.17-5.29 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 455 [M+1] <sup>+</sup>
実施例8		<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 2.30 (3H, s), 3.45-3.56 (1H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.75-3.82 (4H, m), 4.16 (2H, s), 5.17-5.32 (2H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.74-7.80 (2H, m) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 429 [M+1] <sup>+</sup>

[0370] [表1-3]

表1-3

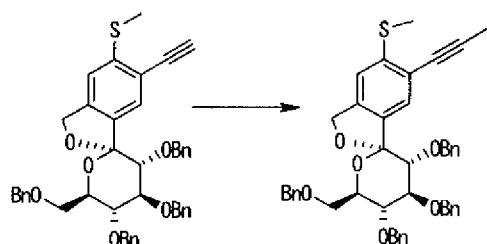
実施例9		<sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1. 23 (6H, d, J=6. 9 Hz), 2. 78-2. 97 (1H, m), 3. 45-3. 58 (1H, m), 3. 63-3. 74 (1H, m), 3. 76-3. 93 (4H, m), 4. 17 (2H, s), 5. 17-5. 34 (2H, m), 7. 06-7. 12 (1H, s), 7. 13-7. 25 (4H, m), 7. 77 (2H, m) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 457 [M+1] <sup>+</sup>
実施例10		<sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1. 26 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 78 (2H, q, J=7. 4 Hz), 3. 51 (1H, t, J=9. 3 Hz), 3. 69 (1H, dd, J=11. 7, 5. 1 Hz), 3. 78-3. 89 (4H, m), 4. 36 (2H, s), 5. 18 (1H, d, J=12. 4 Hz), 5. 25 (1H, d, J=12. 1 Hz), 6. 63 (1H, d, J=2. 9 Hz), 6. 73 (1H, d, J=2. 9 Hz), 7. 17 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 7. 70 (1H, s) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 449 [M+1] <sup>+</sup>
実施例11		<sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3. 49 (1H, t, J=9. 5 Hz), 3. 66 (1H, dd, J=11. 5, 5. 7 Hz), 3. 78-3. 85 (4H, m), 4. 52 (2H, s), 5. 21 (1H, d, J=12. 8 Hz), 5. 28 (1H, d, J=12. 4 Hz), 7. 14 (1H, s), 7. 23-7. 28 (2H, m), 7. 41 (1H, s), 7. 67 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7. 74 (1H, d, J=7. 7 Hz), 7. 82 (1H, s), 7. 85 (1H, s) MS (ESI <sup>+</sup> ) : 471 [M+1] <sup>+</sup>

## 実施例12

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[（4-エチルフェニル）メチル]-6'-ヒドロキシメチル-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) (1S, 3'R, 4'S, 5S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-6-(1-プロピニル)-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0371] [化51]



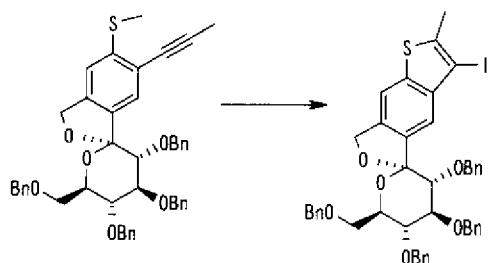
(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-エチニル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](実施例1の7)に記載の化合物)(0. 124g, 0. 177mmol)をテトラヒドロフラン(1. 8ml)に溶解し、-78度に冷却した後、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1. 0M, 0. 195ml)を滴下した。2時間かけて-60度まで昇温し、ヨウ化メチル(0. 126g, 0. 889mmol)を滴下し、1. 5時間かけて室温に昇温した。水を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、標題化合物(96. 0mg, 75%)を得た。

[0372]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2. 15(3H, s), 2. 49(3H, s), 3. 64(1H, d, J=9. 5Hz), 3. 78-3. 83(3H, m), 4. 04-4. 06(1H, m), 4. 12(1H, t, J=9. 3Hz), 4. 19(1H, d, J=11. 0Hz), 4. 46, 1H, d, J=12. 1Hz), 4. 57-4. 63(3H, m), 4. 88-4. 93(3H, m), 5. 15(2H, s), 6. 84(2H, d, J=6. 2Hz), 6. 99(1H, s), 7. 12-7. 32(28H, m)。

[0373] MS(ESI<sup>+</sup>): 713[M+1]<sup>+</sup>。

[0374] 2)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0375] [化52]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-6-(1-プロピニル)-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0. 119g, 0. 167mmol)をジクロロメタン(2. 0ml)に溶解し、ヨウ素(84. 9mg, 0. 334mmol)のジクロロメタ

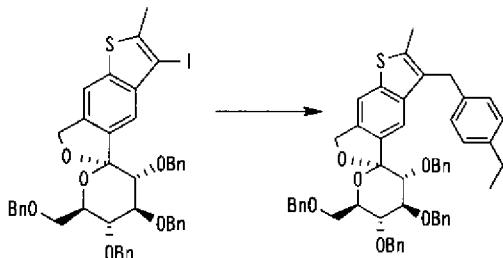
ン(1.6ml)溶液を加えて、室温にて15分攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧濃縮して、標題化合物(0.139g, 100%)を得た。

[0376]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.60(3H, s), 3.67(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.83(1H, dd,  $J=11.0, 3.7\text{Hz}$ ), 3.91(1H, t,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 4.02(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 4.13–4.18(3H, m), 4.51–4.63(4H, m), 4.89–4.98(3H, m), 5.30(2H, s), 6.70(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.97–7.02(3H, m), 7.24–7.30(15H, m), 7.51(1H, s), 7.55(1H, s)。

[0377] MS(ESI $^+$ ): 825[M+1] $^+$ 。

[0378] 3)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[4-エチルフェニル]メチル-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0379] [化53]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン](0.139g)を用いて、実施例1の9)と同様の方法により標題化合物(0.106g, 77%)を得た。

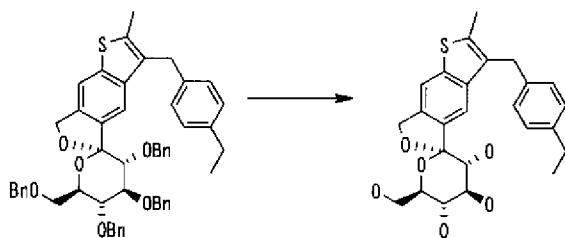
[0380]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.04(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.38(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.53(3H, s), 3.65–3.69(3H, m), 3.80–3.85(2H, m), 4.05–4.17(4H, m), 4.27(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.43(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 4.55–4.67(2H, m), 4.86–4.91(3H, m), 5.19–5.30(2H, m), 6.54(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.83(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.97–7.04(5H, m), 7.18–7.3

3(15H, m), 7. 45(1H, s), 7. 63(1H, s)。

[0381] MS(ESI<sup>+</sup>):817[M+1]<sup>+</sup>。

[0382] 4)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-2-メチル-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオールの合成

[0383] [化54]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-2-メチル-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン](0. 126g)を用いて、実施例1の10)と同様の方法により標題化合物(26. 6mg、37%)を得た。

[0384] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ :1. 18(3H, t, J=7. 5Hz), 2. 49(3H, s), 2. 57(2H, q, J=7. 7Hz), 3. 45-3. 49(1H, m), 3. 66(1H, dd, J=12. 3, 5. 7Hz), 3. 76-3. 85(4H, m), 4. 17(2H, s), 5. 18(1H, d, J=12. 1Hz), 5. 24(1H, d, J=12. 8Hz), 7. 06(4H, s), 7. 60(1H, s), 7. 68(1H, s)。

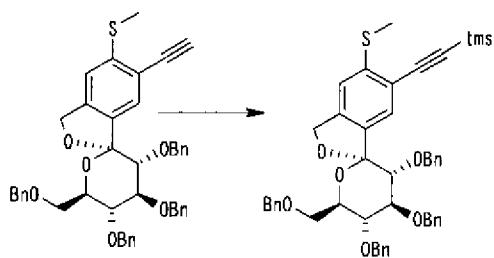
[0385] MS(ESI<sup>+</sup>):457[M+1]<sup>+</sup>。

[0386] 実施例13

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-2-クロロ-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6' -ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオール

1)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロ-6-(2-トリメチルシリルエチニル)-スピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2' -[2H]ピラン]の合成

[0387] [化55]



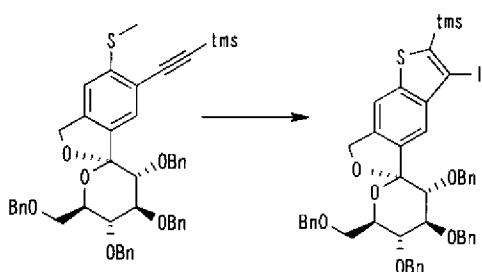
(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-エチニル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0. 50g, 0. 715mmol)をテトラヒドロフラン(2. 3ml)に溶解し、-78度に冷却した後、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1. 6M, 0. 491ml)を滴下し、1. 5時間攪拌した。トリメチルシリルクロリド(0. 310g, 2. 861mmol)を加えて1. 5時間かけて室温に昇温した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)にて精製し、標題化合物(267. 3mg, 48%)を得た。

[0388]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 30(9H, s), 2. 50(3H, s), 3. 62(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 3. 75–3. 84(3H, m), 4. 04(1H, d,  $J=7. 7\text{Hz}$ ), 4. 11(1H, t,  $J=9. 2\text{Hz}$ ), 4. 22(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 4. 46(1H, d,  $J=12. 4\text{Hz}$ ), 4. 57–4. 62(3H, m), 4. 88–4. 93(3H, m), 5. 16(2H, s), 6. 84(2H, d,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 7. 00(1H, s), 7. 14–7. 19(6H, m), 7. 25–7. 33(13H, m)。

[0389] MS(ESI $^+$ ): 771[M+1] $^+$ 。

[0390] 2)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2-トリメチルシリルスピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0391] [化56]



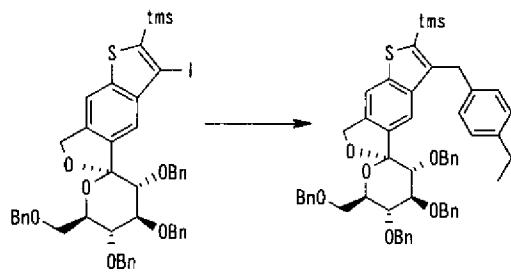
(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-6-(2-トリメチルシリルエチニル)-スピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0. 26g、0. 337mmol)をジクロロメタン(4. 0ml)に溶解し、ヨウ素(171. 1mg、0. 674mmol)のジクロロメタン(2. 7ml)溶液を加えて、室温にて15分攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧濃縮して、標題化合物(0. 293g、98%)を得た。

[0392]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 52(9H, s), 3. 66(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 3. 83(1H, dd,  $J=11. 4, 4. 0\text{Hz}$ ), 3. 91(1H, t,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 03(1H, d,  $J=9. 2\text{Hz}$ ), 4. 10-4. 19(3H, m), 4. 47(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 58-4. 65(3H, m), 4. 89-4. 98(3H, m), 5. 31(2H, s), 6. 69(2H, d,  $J=6. 2\text{Hz}$ ), 6. 92-6. 96(3H, m), 7. 21-7. 36(15H, m), 7. 59(1H, s), 7. 65(1H, s)。

[0393] MS(ESI $^+$ ): 771[M+1] $^+$ 。

[0394] 3)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2-トリメチルシリルースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0395] [化57]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-ヨード-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2-トリメチルシリルースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン](0. 18g)を用いて、実施例1の9)と同様の方法により標題化合物(0. 114g、68%)を得た。

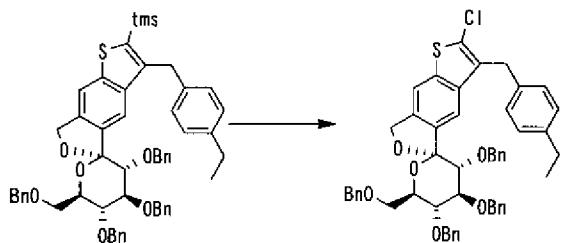
[0396]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 38(9H, s), 1. 00(3H, t,  $J=7. 7\text{Hz}$ ), 2. 33(2H,

dq,  $J=15.3, 3.6\text{Hz}$ ), 3.50(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 3.62–3.84(3H, m), 4.09–4.13(4H, m), 4.29(2H, s), 4.42(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.55–4.62(2H, m), 4.81–4.93(3H, m), 5.20(1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.27(2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 6.50(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.78(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.02–7.07(4H, m), 7.21–7.30(15H, m), 7.44(1H, s), 7.72(1H, s)。

[0397] MS(ESI<sup>+</sup>): 897[M+23]<sup>+</sup>。

[0398] 4)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2,3,f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラノ]の合成

[0399] [化58]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2-トリメチルシリルースピロ[チエノ[2,3,f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラノ](0.122g, 0.139mmol)をアセトニトリル(0.93ml)に溶解し、塩化スルフリル(20.6mg, 0.153mmol)を加えて室温にて3.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:11.5)にて精製し、標題化合物(50.2mg, 43%)を得た。

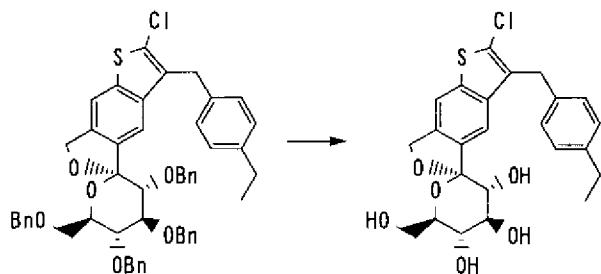
[0400]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.04(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.39(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.66(1H, dd,  $J=11.0, 1.8\text{Hz}$ ), 3.71(1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 3.81–3.91(3H, m), 4.08–4.16(3H, m), 4.26(1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 4.34(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.45(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.58(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.6

5(1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.87–4.96(3H, m), 5.21(1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.27(1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 6.54(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.99–7.10(6H, m), 7.21–7.32(14H, m), 7.48(1H, s), 7.59(1H, s)。

[0401] MS(ESI<sup>+</sup>): 859[M+23]<sup>+</sup>。

[0402] 5)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-2-クロロ-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ビラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成

[0403] [化59]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ビラン](0.051g)を用いて、実施例1の10)と同様の方法により標題化合物(12.8mg, 44%)を得た。

[0404] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.18(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.58(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.48(1H, dt,  $J=12.0, 4.2\text{Hz}$ ), 3.66(1H, dd,  $J=11.9, 5.7\text{Hz}$ ), 3.78–3.83(4H, m), 4.22(2H, s), 5.18(1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.24(1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.68(1H, s), 7.72(1H, s)。

[0405] MS(ESI<sup>+</sup>): 477[M+1]<sup>+</sup>。

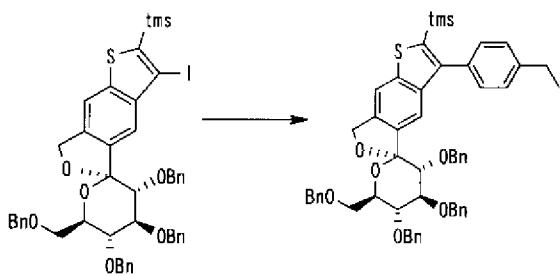
[0406] 実施例14

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-(4-エチルフェニル)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H),

2' - [2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオール

1) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-(4-エチルフェニル)-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロ-2 -トリメチルシリルースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン]の合成

[0407] [化60]



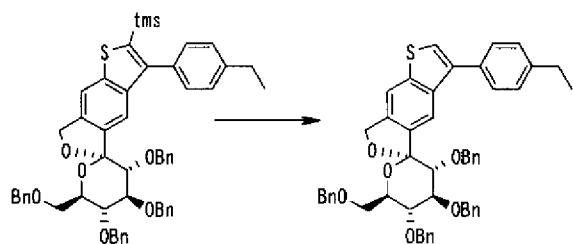
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-ヨード-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロ-2 -トリメチルシリルースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン] (0. 12g)を用いて、実施例1の9)と同様の方法により標題化合物(94. 4mg、80%)を得た。

[0408]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 34(3H, t,  $J=7. 7\text{Hz}$ ), 2. 76(2H, q,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 3. 62(1H, dd,  $J=11. 0, 1. 5\text{Hz}$ ), 3. 77-3. 79(2H, m), 3. 88(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 05-4. 15(3H, m), 4. 42-4. 46(2H, m), 4. 54(1H, d,  $J=12. 4\text{Hz}$ ), 4. 60(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 4. 82-4. 92(3H, m), 5. 31(2H, s), 6. 71(2H, d,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 6. 99-7. 09(3H, m), 7. 18-7. 28(19H, m), 7. 41(1H, s), 7. 75(1H, s)。

[0409] MS(ESI $^+$ ): 861[M+1] $^+$ 。

[0410] 2) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-(4-エチルフェニル)-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2' -[2H]ピラン]の合成

[0411] [化61]



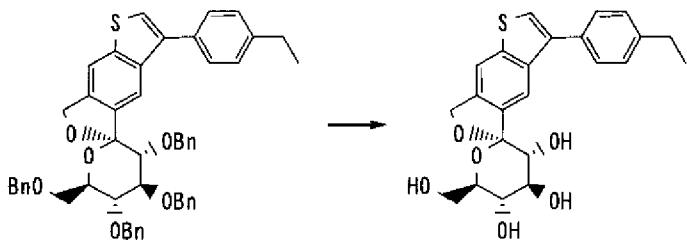
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-(4-エチルフェニル)-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2-トリメチルシリルースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラノン](0. 094g、0. 109mmol)をテトラヒドロフラン(0. 5ml)に溶解し1. 0Mテトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフラン溶液(0. 43ml)を加えて室温にて1. 5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧濃縮して、標題化合物(84. 5mg、98%)を得た。

[0412]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 33(3H, t,  $J=7. 7\text{Hz}$ ), 2. 74(2H, q,  $J=7. 4\text{Hz}$ ), 3. 65(2H, d,  $J=9. 9\text{Hz}$ ), 3. 81-3. 86(2H, m), 3. 96(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 10-4. 18(2H, m), 4. 44(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 55-4. 62(3H, m), 4. 87-4. 92(3H, m), 5. 33(2H, s), 6. 70(2H, d,  $J=7. 3\text{Hz}$ ), 6. 92-7. 01(3H, m), 7. 19-7. 41(20H, m), 7. 76(2H, s)。

[0413] MS(ESI $^+$ ): 789[M+1] $^+$ 。

[0414] 3)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-(4-エチルフェニル)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラノン]-3', 4', 5'-トリオールの合成

[0415] [化62]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-(4-エチルフェニル)-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピ

ロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン](0. 084g)を用いて、実施例1の10)と同様の方法により標題化合物(19. 6mg, 42%)を得た。

[0416]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.30(3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.73(2\text{H}, \text{q}, J=7.6\text{Hz})$ , 3.51(1H, t, J=9.3Hz), 3.70(1H, dd, J=11.9, 5.3Hz), 3.78-3.85(4H, m), 5.24(1H, d, J=12.4Hz), 5.30(1H, d, J=12.4Hz), 7.35(2H, d, J=7.7Hz), 7.52-7.53(3H, m), 7.85(2H, d, J=3.7Hz)。

[0417] MS(ESI $^+$ ): 429[M+1] $^+$ 。

[0418] 表2-1から表2-3に記載する化合物は、実施例2あるいは製造法に記載の方法と同様にして、またはそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。

[0419] [表2-1]

表2-1

実施例15		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3.42–3.52 (1H, m), 3.62–3.72 (1H, m), 3.72–3.88 (4H, m) 5.14–5.30 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, d d, $J=0.9, 3.3\text{Hz}$ ), 7.15–7.27 (4H, m), 7.32 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 482 [M+1] <sup>+</sup>
実施例16		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3.44–3.53 (1H, m), 3.62–3.72 (1H, m), 3.73–3.90 (4H, m) 5.12–5.30 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.50 (1H, d d, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.95–7.06 (2H, m), 7.13–7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 416 [M+1] <sup>+</sup>
実施例17		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3.42–3.52 (1H, m), 3.60–3.72 (1H, m), 3.72–3.90 (4H, m) 5.15–5.32 (2H, m), 5.52 (2H, s), 6.55 (1H, d d, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 466 [M+1] <sup>+</sup>
実施例18		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 2.28 (3H, s), 3.44–3.57 (1H, m), 3.58–3.72 (1H, m), 3.72–3.93 (4H, m) 5.12–5.32 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.00–7.14 (4H, m), 7.27 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, s) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 412 [M+1] <sup>+</sup>

[0420] [表2-2]

表2-2

実施例19		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 0.59–0.64 (2H, m), 0.88–0.94 (2H, m), 1.80–1.89 (1H, m), 3.43–3.50 (1H, m), 3.62–3.68 (1H, m), 3.74–3.86 (4H, m), 5.13–5.25 (2H, m), 5.33 (2H, s), 6.47–6.48 (1H, m), 6.96–7.04 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 438 [M+1] <sup>+</sup>
実施例20		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 0.88–0.93 (3H, m), 1.56–1.63 (2H, m), 2.51–2.56 (2H, m), 3.46–3.50 (1H, m), 3.64–3.68 (1H, m), 3.74–3.86 (4H, m), 5.14–5.26 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.47–6.48 (1H, d, $J=2.47\text{Hz}$ ), 7.03–7.10 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 440 [M+1] <sup>+</sup>
実施例21		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1.22 (3H, t, $J=7.69\text{Hz}$ ), 2.74 (2H, q, $J=7.41, 7.69\text{Hz}$ ), 3.50 (1H, dd, $J=8.51, 9.88\text{Hz}$ ), 3.65–3.90 (5H, m), 5.14–5.26 (2H, m), 5.46 (2H, s), 6.45–6.46 (1H, m), 6.59–6.61 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 432 [M+1] <sup>+</sup>
実施例22		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1.21 (6H, d, $J=6.93\text{Hz}$ ), 2.85 (1H, quin, $J=6.77\text{Hz}$ ), 3.44–3.50 (1H, m), 3.62–3.69 (1H, m), 3.75–3.87 (4H, m), 5.15–5.27 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=0.82, 3.30\text{Hz}$ ), 7.06–7.09 (2H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J=3.14\text{Hz}$ ), 7.40–7.44 (2H, m) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 440 [M+1] <sup>+</sup>

[0421] [表2-3]

表2-3

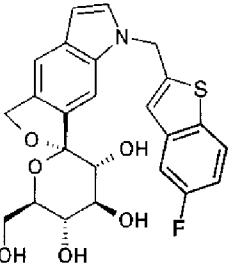
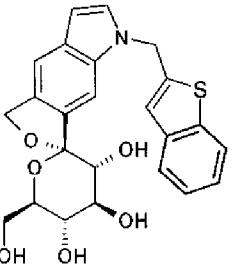
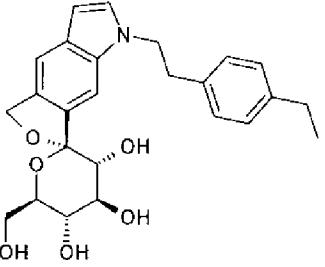
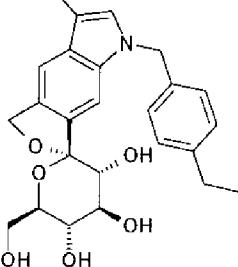
実施例 23		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3.45–3.52 (1H, m), 3.62–3.69 (1H, m), 3.75–3.90 (4H, m), 5.20–5.23 (2H, m), 5.71 (2H, s), 6.55 (1H, d d, $J=0.82, 3.30\text{Hz}$ ), 6.98–7.05 (1H, m), 7.22–7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=3.30\text{Hz}$ ), 7.45–7.47 (1H, m), 7.51–7.59 (2H, m) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 472 [M+1] <sup>+</sup>
実施例 24		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3.47 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$ ), 3.65 (1H, dd, $J=12.1, 5.5\text{Hz}$ ), 3.74–3.89 (4H, m), 5.20 (2H, dd, $J=29.8, 11.5\text{Hz}$ ), 5.67 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.23–7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d, $J=24.2\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, dd, $J=23.2, 7.1\text{Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 454 [M+1] <sup>+</sup>
実施例 25		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1.19 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.54 (1H, dd, $J=9.9, 8.8\text{Hz}$ ), 3.68–3.95 (5H, m), 4.35–4.41 (2H, m), 5.21 (2H, dd, $J=24.7, 1.1, 5\text{Hz}$ ), 6.32 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.98–7.09 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.46 (1H, s) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 440 [M+1] <sup>+</sup>
実施例 26		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1.19 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.60 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.44–3.52 (1H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 3.74–3.88 (4H, m), 5.16–5.30 (2H, m), 5.35 (2H, s), 7.06–7.18 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, s) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 460 [M+1] <sup>-</sup>

表3に記載する化合物は、実施例3あるいは製造法に記載の方法と同様にして、またはそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。

[0422] [表3]

表3

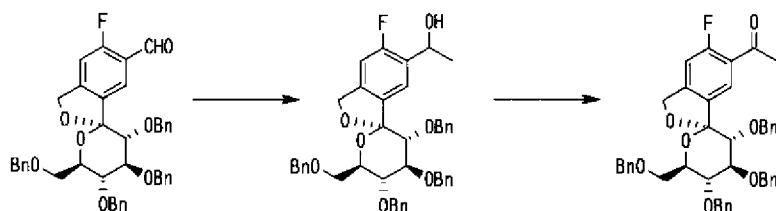
実施例27		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1. 21 (6H, d, $J = 6, 8.6\text{ Hz}$ ), 2. 73–2. 88 (2H, m), 2. 96–3. 07 (1H, m), 3. 36–3. 42 (1H, m), 3. 63–3. 86 (5H, m), 4. 11–4. 23 (4H, m), 7. 08–7. 18 (5H, m), 7. 31–7. 37 (1H, m), 7. 57 (1H, d, $J = 7, 14\text{ Hz}$ ) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 471 [M+1] <sup>+</sup>
実施例28		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 2. 27 (3H, s), 2. 73–2. 80 (1H, m), 2. 96–3. 07 (1H, m), 3. 36–3. 42 (1H, m), 3. 61–3. 86 (5H, m), 4. 13–4. 21 (4H, m), 7. 02–7. 11 (4H, m), 7. 17 (1H, d, $J = 7, 14\text{ Hz}$ ), 7. 31–7. 36 (1H, m), 7. 56–7. 59 (1H, m) $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ : 443 [M+1] <sup>+</sup>

実施例29

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[（4-エチルフェニル）メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[フロ[3, 4, f]インダゾール-5(1H, 7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-アセチル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロ-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0423] [化63]



メチルマグネシウムプロミドの0.5M ジエチルエーテル溶液(16.0ml)に、(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-6-ホルミル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロ-1(3H), 2'-[2H]ピラン](3.6g, 5.33mmol)のジエチルエーテル(10.6ml)、テトラヒドロフラン(3.5ml)混合溶液を滴下した。反応溶液を室温で1時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、

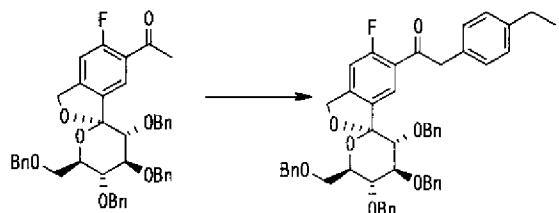
有機層を減圧濃縮し、粗アルコール体(3. 66g)を得た。次いで、その粗アルコール体(3. 66g, 5. 29mmol)をジクロロメタン(66ml)に溶解し、4Åモレキュラーシーブス粉末(9. 2g)、二酸化マンガン(18. 4g, 211. 6mmol)を加え、室温で3. 5時間攪拌した。ろ過後、減圧下濃縮して標題化合物(3. 25g, 89%)を得た。

[0424]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2. 61(3H, d,  $J=5. 1\text{Hz}$ ), 3. 62(1H, dd,  $J=11. 0, 1. 8\text{Hz}$ ), 3. 75(1H, dd,  $J=11. 0, 4. 0\text{Hz}$ ), 3. 82(1H, t,  $J=9. 7\text{Hz}$ ), 3. 88(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 06(1H, dq,  $J=10. 3, 1. 8\text{Hz}$ ), 4. 13(1H, t,  $J=9. 3\text{Hz}$ ), 4. 21(1H, d,  $J=11. 4\text{Hz}$ ), 4. 45(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 56(1H, d,  $J=12. 4\text{Hz}$ ), 4. 62(3H, t,  $J=10. 4\text{Hz}$ ), 4. 87(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 4. 92(2H, s), 5. 18(2H, s), 6. 80(2H, d,  $J=6. 2\text{Hz}$ ), 7. 00(1H, d,  $J=10. 6\text{Hz}$ ), 7. 07–7. 33(5H, m), 7. 10(4H, dt,  $J=14. 0, 4. 6\text{Hz}$ ), 7. 71(1H, d,  $J=6. 6\text{Hz}$ )。

[0425] MS(ESI $^+$ ): 711[M+23] $^+$ 。

[0426] 2)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[2-(4-エチルフェニル)-1-オキソエチル]-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

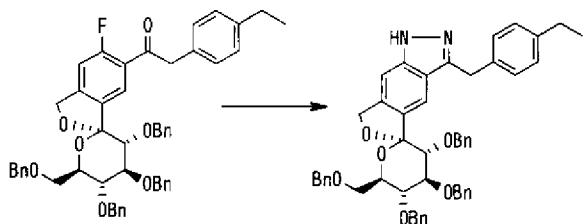
[0427] [化64]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-アセチル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン](1. 2g, 1. 74mmol)、および4-エチルブロモベンゼン(0. 51g, 2. 78mmol)をトルエン(8. 7ml)に溶解し、リン酸カリウム(1. 29g, 6. 09mmol)、酢酸パラジウム(28. 1mg, 0. 12mmol)、Xantphos(157. 2mg, 0. 271mmol)を加え、窒素雰囲気下、80度で2時間攪拌した。反応

溶液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:7)にて精製し、標題化合物(0.54g, 39%)を得た。

- [0428]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.17(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.55(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.62(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.75(1H, dd,  $J=11.0, 4.0\text{Hz}$ ), 3.80–3.85(2H, m), 4.04–4.10(3H, m), 4.21(2H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 4.45(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.54(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.58–4.61(2H, m), 4.87(2H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.90(1H, s), 5.15(2H, s), 6.74(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.08–7.19(11H, m), 7.75(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )。
- [0429] MS(ESI $^+$ ): 810[M+18] $^+$ 。
- [0430] 3)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[4-エチルフェニル]メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インダゾール-5(1H, 7H), 2'-[2H]ピラン]の合成
- [0431] [化65]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[2-(4-エチルフェニル)-1-オキソエチル]-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロ-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0.20g, 0.252mmol)とヒドラジン(64.3mg, 2.00mmol)をエチレングリコール(0.63ml)中、165度で4.5時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)にて精製し、標題化合物(46.1mg, 53%)を得た。

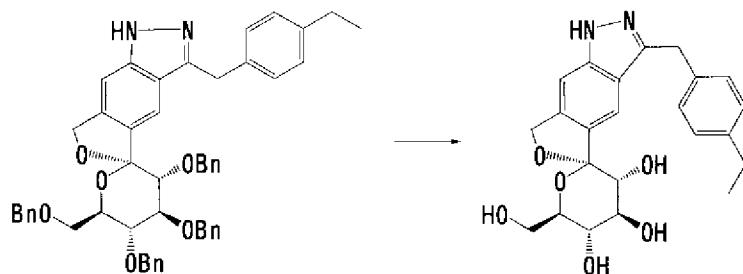
- [0432]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.10(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.47(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.65(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.80(1H, dd,  $J=11.2, 3.8\text{Hz}$ ), 3.84–3.93(3H, m), 4.10–4.14(2H, m), 4.24(1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 4.29(1H, d,

, J=15. 0Hz), 4. 43(1H, d, J=6. 2Hz), 4. 45(1H, d, J=7. 3Hz), 4. 58(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 63(1H, d, J=11. 0Hz), 4. 88–4. 90(3H, m), 5. 20(1H, d, J=13. 2Hz), 5. 25(1H, d, J=13. 2Hz), 6. 61(2H, d, J=7. 7Hz), 6. 97–6. 99(3H, m), 7. 05–7. 33(21H, m)。

[0433] MS(ESI<sup>+</sup>): 787[M+1]<sup>+</sup>。

[0434] 4)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ フロ[3, 4, f]インダゾール-5(1H, 7H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成

[0435] [化66]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-1-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ フロ[3, 4, f]インダゾール-5(1H, 7H), 2' -[2H]ピラン] (53. 3mg, 0. 067mmol) をジクロロメタン(2. 25ml)に溶解し、ペンタメチルベンゼン(0. 15g, 1. 01mmol)を加え、-78度に冷却した。三塩化ホウ素の1. 0Mジクロロメタン溶液(0. 55ml)を滴下し、3時間攪拌した。メタノール(5ml)を加え室温まで昇温し、減压下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=メタノール:ジクロロメタン=1:6)にて精製し、標題化合物(17. 8mg, 61%)を得た。

[0436] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 18(3H, t, J=7. 7Hz), 2. 57(2H, q, J=7. 6Hz), 3. 47(1H, t, J=9. 0Hz), 3. 65(1H, dd, J=11. 9, 5. 7Hz), 3. 76–3. 83(4H, m), 4. 27(2H, s), 5. 19(2H, dd, J=27. 6, 13. 0Hz), 7. 08(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 18(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 32(1H, s), 7. 57(1H, s)。

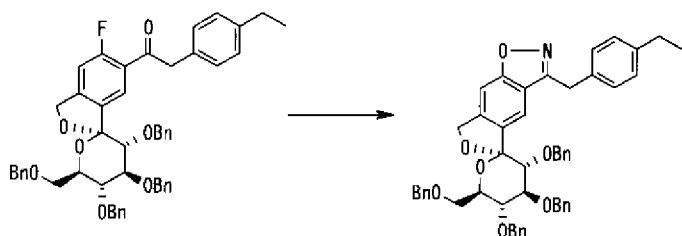
[0437] MS(ESI<sup>+</sup>): 427[M+1]<sup>+</sup>。

[0438] 実施例30

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール-5(7H), 2' -[2H]ビラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール-5(7H), 2' -[2H]ビラン]の合成

## [0439] [化67]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[2-(4-エチルフェニル)-1-オキソエチル]-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-フルオロ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロ-1(3H), 2' -[2H]ビラン](0. 25g, 0. 315mmol)をピリジン(0. 6ml)に溶解し、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(35. 0mg, 0. 504mmol)を加えて115°Cにて2時間攪拌した。室温まで冷却し、エタノール(0. 8ml)、水酸化カリウム(112. 0mg, 1. 98mmol)を加え、78°Cにて1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)にて精製し、標題化合物(74. 9mg, 30%)を得た。

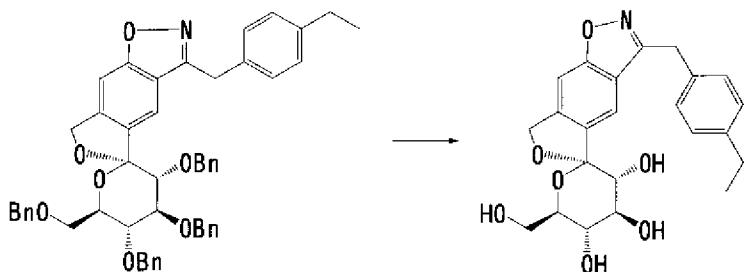
[0440]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 06(3H, t,  $J=7. 7\text{Hz}$ ), 2. 43(2H, q,  $J=7. 4\text{Hz}$ ), 3. 60(1H, d,  $J=11. 0\text{Hz}$ ), 3. 76(2H, dd,  $J=9. 5, 4. 0\text{Hz}$ ), 3. 80-3. 85(2H, m), 4. 04(1H, d,  $J=9. 5\text{Hz}$ ), 4. 10(1H, t,  $J=9. 3\text{Hz}$ ), 4. 18(1H, d,  $J=15. 4\text{Hz}$ ), 4. 25(1H, d,  $J=16. 1\text{Hz}$ ), 4. 42(2H, t,  $J=10. 4\text{Hz}$ ), 4. 53(1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 60(1H, d,  $J=10. 6\text{Hz}$ ), 4. 85-4. 88(3H, m), 5. 19(1H, d,  $J=13. 5\text{Hz}$ ), 5. 22(1H, d,  $J=14. 3\text{Hz}$ ), 6. 54(2H, d,  $J=7. 3\text{Hz}$ ), 6. 97(3H, t,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 7. 02-7. 09(2H, m), 7. 14-7. 17(5H,

m), 7. 23–7. 33(14H, m)。

[0441] MS (ESI<sup>+</sup>): 788[M+1]<sup>+</sup>。

[0442] 2) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロースピロ[ フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール-5(7H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオールの合成

[0443] [化68]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロースピロ[ フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール-5(7H), 2' -[2H]ピラン] (86. 9 mg, 0. 110mmol)をジクロロメタン(3. 7ml)に溶解し、ペンタメチルベンゼン(0. 245g, 1. 65mmol)を加え、-78度に冷却した。三塩化ホウ素の1. 0Mジクロロメタン溶液(0. 55ml)を滴下し、2時間攪拌した。メタノール(2. 5ml)を加え室温まで昇温し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=メタノール:ジクロロメタン=1:12)にて精製し、標題化合物(23. 0mg、48%)を得た。

[0444] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 19(3H, t, J=7. 5Hz), 2. 59(2H, q, J=7. 6Hz), 3. 44–3. 49(1H, m), 3. 65(1H, dd, J=12. 1, 5. 5Hz), 3. 74–3. 82(4H, m), 4. 29(2H, s), 5. 18(1H, d, J=13. 5Hz), 5. 24(1H, d, J=13. 5Hz), 7. 14(2H, d, J=7. 7Hz), 7. 25(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 48(1H, s), 7. 59(1H, s)。

[0445] MS (ESI<sup>+</sup>): 428[M+1]<sup>+</sup>。

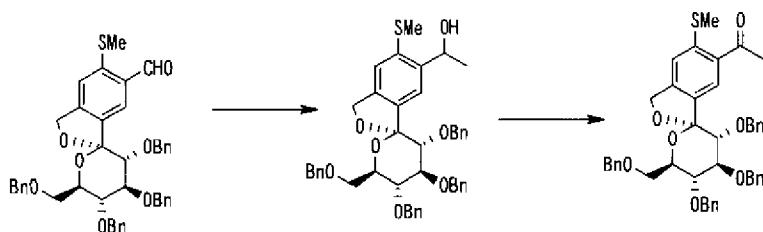
[0446] 実施例31

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6' -ヒドロキ

シメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾール-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-アセチル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0447] [化69]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-6-ホルミル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン] (0. 25g, 0. 355mmol) のジエチルエーテル (0. 7ml) - テトラヒドロフラン (0. 3ml) 混合溶液を、メチルマグネシウムブロミドの0. 5Mジエチルエーテル溶液 (1. 08ml) に滴下した。反応溶液を室温で4時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、粗アルコール体 (0. 27g)を得た。次いで、その粗アルコール体 (3. 66g, 5. 29mmol) をジクロロメタン (4. 5ml) に溶解し、4 Å モレキュラーシーブス粉末 (0. 15g)、二酸化マンガン (1. 20g, 13. 8mmol) を加え、室温で2. 5時間攪拌した。ろ過後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開液 = 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4. 5) にて精製し、標題化合物 (165. 5mg, 64%)を得た。

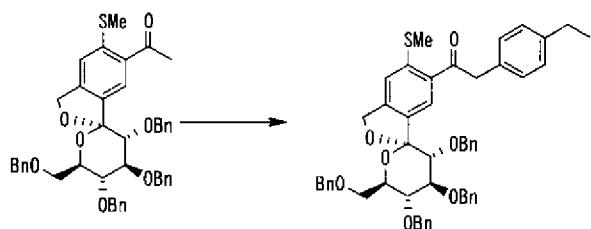
[0448]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 43 (3H, s), 2. 44 (3H, s), 3. 62 (1H, d,  $J=9. 2\text{Hz}$ ), 3. 78 (1H, dd,  $J=11. 0, 3. 7\text{Hz}$ ), 3. 84 (2H, t,  $J=10. 4\text{Hz}$ ), 4. 05-4. 17 (2H, m), 4. 28 (1H, d,  $J=11. 7\text{Hz}$ ), 4. 45 (1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 54 (1H, d,  $J=12. 1\text{Hz}$ ), 4. 60 (1H, d,  $J=5. 1\text{Hz}$ ), 4. 63 (1H, d,  $J=4. 4\text{Hz}$ ), 4. 87 (1H, d,  $J=10. 6\text{Hz}$ ), 4. 94 (2H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 75 (2H, d,  $J=7. 0\text{Hz}$ ), 7. 01-7. 10 (3H, m), 7. 15-7. 19 (3H, m), 7. 24-7. 33 (4H,

m), 7. 44(1H, s)。

[0449] MS (ESI<sup>+</sup>): 717 [M+1]<sup>+</sup>。

[0450] 2) (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[2-(4-エチルフェニル)-1-オキソエチル]-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0451] [化70]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-アセチル-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[イソベンゾフロー-1(3H), 2'-[2H]ピラン] (0. 165g, 0. 230mmol)、および4-エチルブロモベンゼン (68. 3mg, 0. 369mmol) をトルエン (1. 1ml) に溶解し、リン酸カリウム (0. 177g, 0. 807mmol)、酢酸パラジウム (3. 8mg, 0. 016mmol)、Xantphos (20. 8mg, 0. 036mmol) を加え、窒素雰囲気下、80度で2時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) にて精製し、標題化合物 (61. 3mg, 32%)を得た。

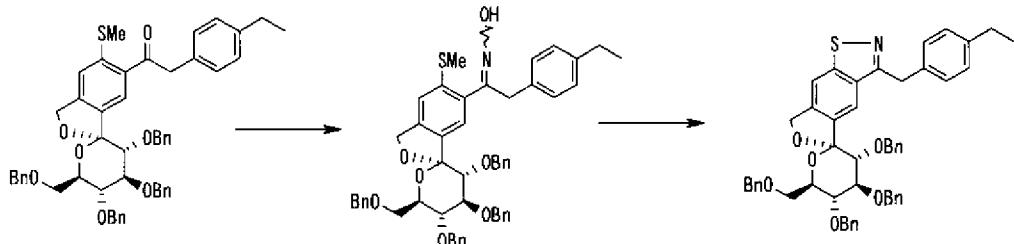
[0452] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 11(3H, t, J=7. 7Hz), 2. 44(3H, s), 2. 48(2H, q, J=22. 7Hz), 3. 66(1H, d, J=9. 2Hz), 3. 79-3. 83(2H, m), 3. 87(1H, d, J=9. 9Hz), 3. 92(1H, d, J=11. 4Hz), 4. 11-4. 16(4H, m), 4. 48(2H, dd, J=11. 7, 4. 0Hz), 4. 59(1H, d, J=12. 1Hz), 4. 66(1H, d, J=10. 6Hz), 4. 90-4. 93(3H, m), 5. 18-5. 19(2H, m), 6. 67(1H, d, J=7. 0Hz), 7. 03-7. 23(11H, m), 7. 31-7. 34(13H, m), 7. 66(1H, s)。

[0453] MS (ESI<sup>+</sup>): 821 [M+1]<sup>+</sup>。

[0454] 3) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒ

ドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾール-5(7H), 2'--[2H]ピラン]の合成

[0455] [化71]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[2-(4-エチルフェニル)-1-オキソエチル]-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-メチルチオ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[イソベンゾフロ-1(3H), 2'-[2H]ピラン](0.060g, 0.073mmol)をピリジン(0.15ml)に溶解し、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(9.0mg, 0.124mmol)を加えて、115度にて2時間搅拌した。反応液を1N塩酸で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、粗オキシム体を得た。次いで、その粗オキシム体に無水酢酸(0.030ml, 0.317mmol)を加えて、115度にて18時間搅拌した。室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)にて精製し、標題化合物(6.7mg, 11%)を得た。

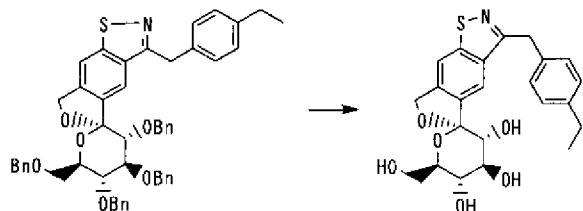
[0456]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.08(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.44(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.65(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 3.81(1H, dd,  $J=11.0, 3.7\text{Hz}$ ), 3.84-3.92(3H, m), 4.11-4.16(2H, m), 4.33-4.47(4H, m), 4.57(1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.65(1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.90-4.91(3H, m), 5.27(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.95(4H, dd,  $J=15.6, 7.9\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.33(18H, m), 7.73(1H, s)。

[0457] MS(ESI $^+$ ): 804[M+1] $^+$ 。

[0458] 4)(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾー

## ル-5(7H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオールの合成

[0459] [化72]



(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5' -トリス-ベンジルオキシ-6' -ベンジルオキシメチル-3-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾール-5(7H), 2' -[2H]ピラン] (6. 7mg, 0. 013mmol)をジクロロメタン(0. 45ml)に溶解し、ペンタメチルベンゼン(30. 2mg, 0. 204mmol)を加え、-78度に冷却した。三塩化ホウ素の1. 0Mジクロロメタン溶液(0. 11ml)を滴下し、2時間攪拌した。メタノール(0. 3ml)を加え室温まで昇温し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=メタノール:ジクロロメタン=1:12)にて精製し、標題化合物(2. 0mg, 33%)を得た。

[0460]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1. 18(3\text{H}, \text{t}, J=7. 7\text{Hz}), 2. 58(2\text{H}, \text{q}, J=7. 6\text{Hz})$ , 3. 51(1H, t, J=9. 5Hz), 3. 67(1H, dd, J=11. 7, 5. 5Hz), 3. 77-3. 88(4H, m), 4. 45(2H, s), 5. 21(1H, d, J=13. 5Hz), 5. 27(1H, d, J=13. 5Hz), 7. 10(2H, d, J=7. 0Hz), 7. 21(2H, d, J=7. 0Hz), 7. 91(1H, s), 8. 06(1H, s)。

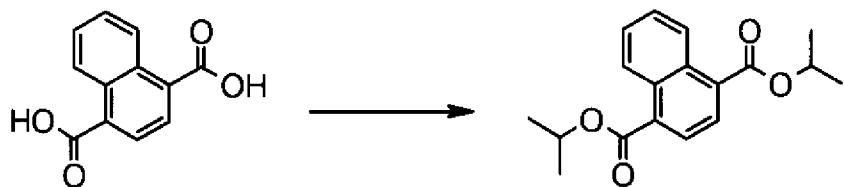
[0461] MS (ESI $^+$ ): 444[M+1] $^+$ 。

[0462] 実施例32

(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6' -ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6' -テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ-3(1H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5' -トリオール

1) ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステルの合成

[0463] [化73]

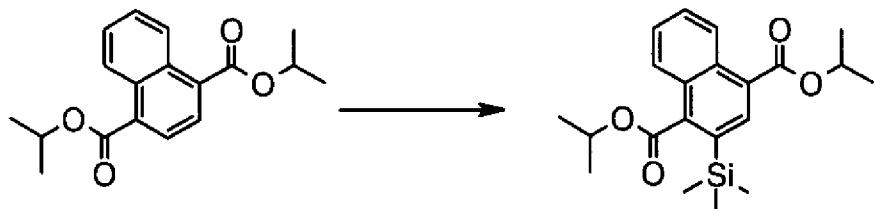


窒素気流下、ナフタレンー1, 4-ジカルボン酸(1. 107g、5. 12mmol)の2-プロパノール溶液(60ml)に硫酸(8ml)を滴下しながら3時間加熱還流した。室温まで冷却させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液に加え、室温にて10分間攪拌した。塩化メチレンで2回抽出し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(15:85))にて精製し、標題化合物(588mg、38%)を得た。

[0464]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 46(12H, d,  $J=6. 31\text{Hz}$ )、5. 35–5. 43(2H, m)、7. 60–7. 65(2H, m)、8. 03(2H, s)、8. 77–8. 81(2H, m)。

[0465] 2) 2-トリメチルシリルナフタレンー1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステルの合成

[0466] [化74]



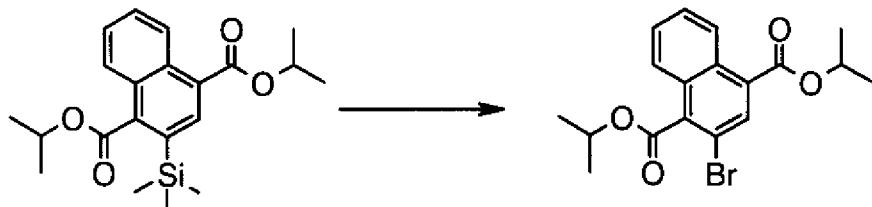
窒素気流下、テトラメチルビペリジン(0. 39ml、2. 311mmol)のTHF溶液(18ml)に氷冷下でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2. 67M, 0. 87ml, 2. 323mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。 $-78^\circ\text{C}$ まで冷却した後、クロロトリメチルシリル(2. 47ml、19. 325mmol)、ナフタレンー1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル(0. 58g、1. 931mmol)のTHF溶液(2ml)を加えた。1時間かけて室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を停止した。塩化メチレンで2回抽出し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:9))にて精製し、標題化合物(246mg、34%)を得た。

[0467]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 40(9H, s)、1. 45–1. 50(12H, m)、5. 34–5. 4

6(2H, m)、7. 51–7. 63(2H, m)、7. 87–7. 90(1H, m)、8. 22(1H, s)、8. 76–8. 79(1H, m)。

[0468] 3) 2-ブロモナフタレン-1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステルの合成

[0469] [化75]

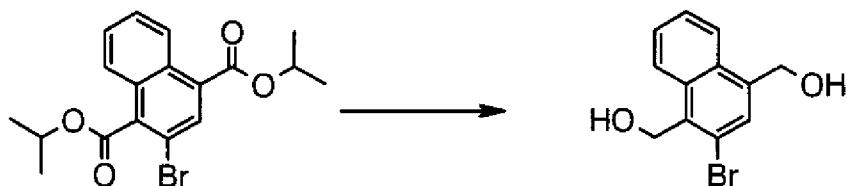


窒素雰囲気下、2-トリメチルシリニル-ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル(0. 25g、0. 671mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(179mg, 1. 006mmol)、アセトニトリル(12. 5ml)の混合物をマイクロ波照射下に150°Cで30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9)にて精製し、標題化合物(209mg, 82%)を得た。

[0470]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1. 44–1. 49(12H, m)、5. 32–5. 54(2H, m)、7. 56–7. 67(2H, m)、7. 74–7. 78(1H, m)、8. 20(1H, s)、8. 42–8. 87(1H, m)。

[0471] 4) (2-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-メタノールの合成

[0472] [化76]



窒素気流下、2-ブロモナフタレン-1, 4-ジカルボン酸ジイソプロピルエステル(191. 5mg、0. 505mmol)の塩化メチレン(1. 9ml)溶液に–78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(1. 04M, 4. 9ml, 5. 096mmol)を加えた。2時間かけて0°Cまで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を停止した。酢酸エチルで2回抽出し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチ

ル:n-ヘキサン(1:1)にて精製し、標題化合物(124mg、87%)を得た。

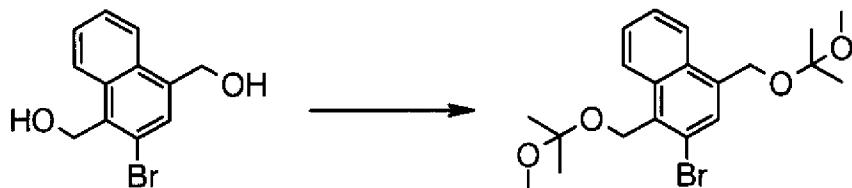
[0473]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 5.05(2\text{H}, \text{d}, J=1.10\text{Hz}), 5.24(2\text{H}, \text{s}), 7.53-$

7.62(2H, m)、7.74(1H, s)、8.04-8.07(1H, m)、8.28-8.32(1H, m)

。

[0474] 5) 2-ブロモ-1,4-ビスー[(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)メチル]-ナフタレンの合成

[0475] [化77]

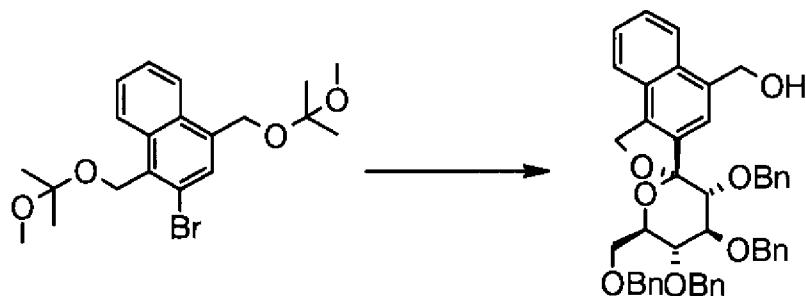


窒素気流下、(2-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-メタノール(124mg, 0.464mmol)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(3mg, 0.012mmol)のTHF(5ml)溶液に氷冷下にて2-メトキシプロパン(0.134ml, 1.399mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(191mg、100%)を得た。

[0476]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.51(6\text{H}, \text{s}), 1.52(6\text{H}, \text{s}), 3.27(3\text{H}, \text{s}), 3.38(3\text{H}, \text{s}), 4.92(2\text{H}, \text{d}, J=0.82\text{Hz}), 5.11(2\text{H}, \text{s}), 7.51-7.59(2\text{H}, \text{m}), 7.77(1\text{H}, \text{s}), 7.94-7.97(1\text{H}, \text{m}), 8.20-8.23(1\text{H}, \text{m})$ 。

[0477] 6)(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ-3(1H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0478] [化78]

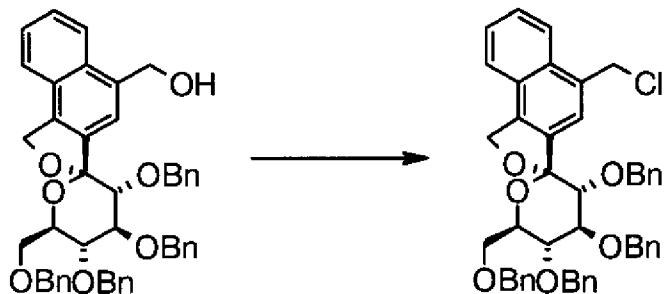


窒素気流下、2-ブロモ-1, 4-ビスー[(1-メキシ-1-メチルエトキシ)メチル]-ナフタレン(191mg, 0. 464mmol)のTHF(2ml)溶液を-78°Cに冷却し、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2. 67M, 0. 21ml, 0. 561mmol)を滴下した。反応混合物を同温度で10分間攪拌した。この溶液に3, 4, 5-トリス-ベンジルオキシ-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロピラン-2-オン(0. 35g, 0. 65mmol)のTHF溶液(1ml)を-78°Cで滴下し、同温度で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(3ml)及び水(1ml)を添加して反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(40ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にTHF(1ml)、メタノール(1ml)、p-トルエンスルホン酸(18mg, 0. 095mmol)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(3:7))にて精製し、標題化合物(183mg、56%)を得た。

[0479]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 3. 66(1H, d, J=9. 33Hz)、3. 80-4. 25(6H, m)、4. 43-4. 67(4H, m), 4. 90-5. 07(5H, m), 5. 57(2H, s)、6. 65(2H, d, J=6. 86Hz)、6. 86-6. 91(2H, m)、7. 01-7. 06(1H, m), 7. 20-7. 34(16H, m)、7. 59-7. 70(3H, m)、8. 15(1H, d, J=9. 33Hz)。

[0480] 7)(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-クロロメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ-3(1H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0481] [化79]



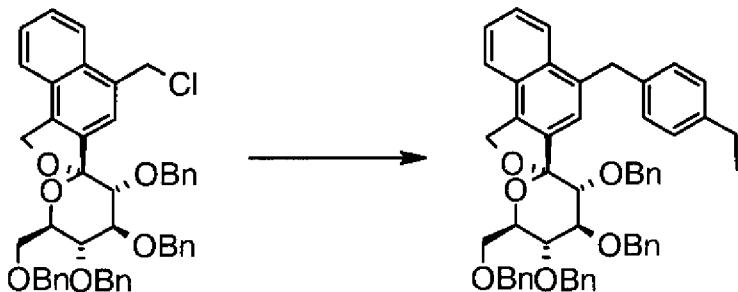
窒素気流下、(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ-3(1H), 2'-[2H]ピラン](183mg, 0. 258

mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液にトリフェニルホスフィン(0.34g, 1.296mmol)、四塩化炭素(0.12ml, 1.244mmol)を室温で加え、同温で1時間30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3))にて精製し、標題化合物(156mg, 83%)を得た。

[0482]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.66(1H, dd,  $J=1.65, 10.98\text{Hz}$ )、3.80–3.99(3H, m)、4.12–4.24(3H, m)、4.46–4.68(4H, m)、4.90–5.06(5H, m)、5.56(2H, dd,  $J=13.17, 15.37\text{Hz}$ )、6.64–6.67(2H, m)、6.88–6.94(2H, m)、7.02–7.07(1H, m)、7.20–7.37(16H, m)、7.58–7.70(3H, m)、8.19–8.22(1H, m)。

[0483] 8)(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-[4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロー-3(1H), 2'-[2H]ピラン]の合成

[0484] [化80]

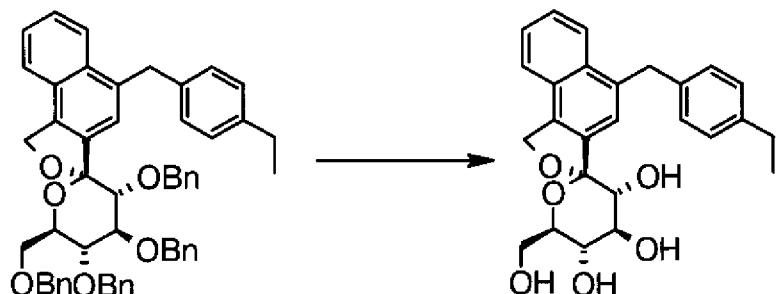


窒素雰囲気下、(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-クロロメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロー-3(1H), 2'-[2H]ピラン](81mg, 0.111mmol)、4-エチルフェニルボロン酸(33mg, 0.22mmol)、炭酸ナトリウム(35mg, 0.330mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(6mg, 0.005mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム(7mg, 0.022mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(0.51ml)、水(27  $\mu$ l)の混合物をマイクロ波照射下に140°Cで20分間攪拌した。反応液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、標題化合物(61mg, 69%)を得た。

[0485]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.17(3\text{H}, \text{t}, J=7.55\text{Hz}), 2.56(2\text{H}, \text{q}, J=7.55\text{Hz}), 3.66-3.70(1\text{H}, \text{m}), 3.81-4.23(6\text{H}, \text{m}), 4.41-4.68(6\text{H}, \text{m}), 4.89-4.97(3\text{H}, \text{m}), 5.58(2\text{H}, \text{dd}, J=12.63, 18.66\text{Hz}), 6.65(2\text{H}, \text{d}, J=7.14\text{Hz}), 6.91-7.09(7\text{H}, \text{m}), 7.20-7.33(16\text{H}, \text{m}), 7.50-7.56(2\text{H}, \text{m}), 7.66-7.69(1\text{H}, \text{m}), 8.05-8.08(1\text{H}, \text{m})$ 。

[0486] 9)(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロー-3(1H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成

[0487] [化81]



窒素気流下、(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-5-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロー-3(1H), 2'-[2H]ピラン](61mg, 0.077mmol)及びペンタメチルベンゼン(113mg, 0.762mmol)の塩化メチレン溶液(4.2ml)に-78°Cにて三塩化ホウ素の1.0M塩化メチレン溶液(0.38ml, 0.38mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。メタノール(4.2ml)を加えた後、室温まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。乾燥(無水炭酸カリウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液=塩化メチレン:メタノール(9:1))にて精製し、標題化合物(25mg、76%)を得た。

[0488]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.18(3\text{H}, \text{t}, J=7.69\text{Hz}), 2.57(2\text{H}, \text{q}, J=7.69\text{Hz}), 3.47-3.53(1\text{H}, \text{m}), 3.66-3.93(5\text{H}, \text{m}), 4.44(2\text{H}, \text{s}), 5.48-5.58(2\text{H}, \text{m}), 7.07(4\text{H}, \text{dd}, J=8.23, 14.27\text{Hz}), 7.36(1\text{H}, \text{s}), 7.44-7.53(2\text{H}, \text{m}), 7.70-7.73(1\text{H}, \text{m}), 8.05-8.08(1\text{H}, \text{m})$ 。

[0489] MS (ESI<sup>+</sup>) : 436 [M+1]<sup>+</sup>。

[0490] HPLC保持時間: 12. 5分。

< HPLC測定条件 >

カラム: YMC-Pack ODS-A 6. 0x150mm, 5 μ m。

[0491] 移動相: 0. 1%TFA/MeCN(5%) + 0. 1%TFA/H<sub>2</sub>O(95%)から0. 1%TFA/MeCN(100%)まで20分間のグラジエントをかけ、その後同条件(0. 1%TFA/MeCN(100%))で5分間溶出。

[0492] 流速: 1. 5ml/分。

[0493] カラム温度: 室温。

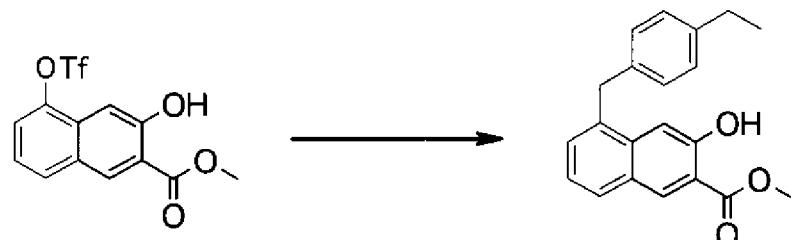
[0494] 検出条件: 230~400nmの全波長の合計プロット。

[0495] 実施例33

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 8S)-1-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[フロ[3, 4, g]ナフタレン-8(6H), 2']-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール

1) 5-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸メチルの合成

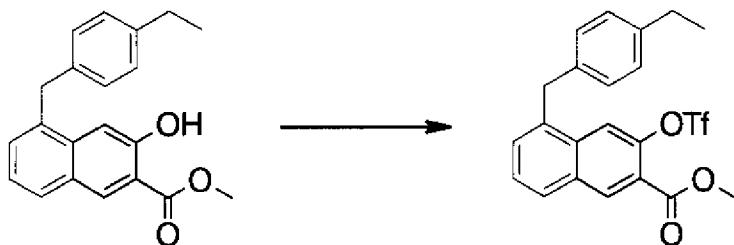
[0496] [化82]



窒素気流下、既知化合物3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ナフトエ酸メチル(Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 757.) (82. 3mg, 0. 23mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロライド(17. 3mg, 0. 021mmol)、2-[ (4-エチルフェニル)メチル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(57. 8mg, 0. 24mmol)、炭酸セシウム(228. 6mg, 0. 70mol)をテトラヒドロフラン(2. 0mL)に溶解し、水(0. 2mL)を加えて、マイクロウェーブ装置にて100°Cで30分攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1

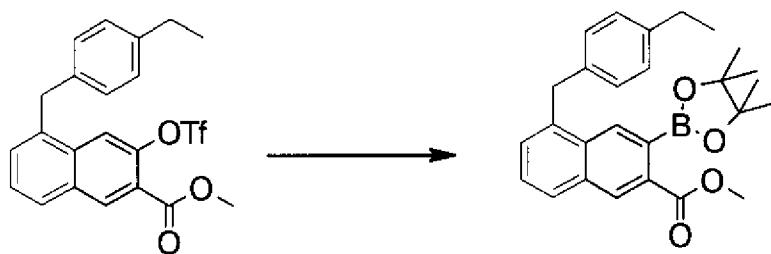
N塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)にて精製し、標題化合物(55.8mg、74%)を得た。

- [0497]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$ : 1.13(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.53(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.32(3H, s), 4.28(2H, s), 7.10(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.12(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 7.40-7.45(2H, m), 7.87(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.48(1H, s), 10.22(1H, s)。
- [0498] 2) 5-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ナフトエ酸メチルの合成
- [0499] [化83]



窒素還流下、5-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸メチル(680.1mg、2.12mmol)をジクロロメタン(12.0mL)に溶解し、0°Cでピリジン(0.35mL、4.24mmol)、トリフルオロメタン酸無水物(0.43mL、2.54mmol)を加え、自然昇温にて17時間攪拌した。1N塩酸を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)にて精製し、標題化合物(791.1mg、82%)を得た。

- [0500]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO)  $\delta$ : 1.11(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.52(2H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.92(3H, s), 4.43(2H, s), 7.08-7.13(4H, m), 7.70-7.74(2H, m), 8.03(1H, s), 8.15-8.18(1H, m), 8.80(1H, s)。
- [0501] 3) 5-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフトエ酸メチルの合成
- [0502] [化84]

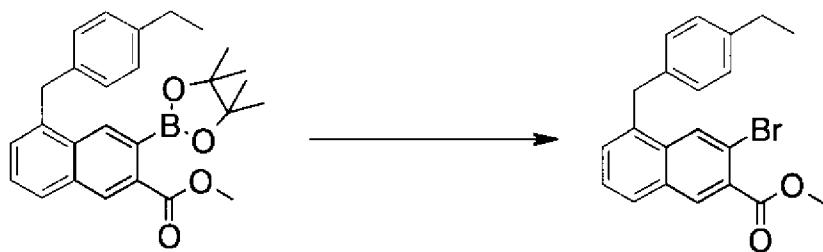


窒素気流下、5-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ナフトエ酸メチル(791. 1mg、1. 75mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロライド(42. 7mg、0. 052mmol)、トリエチルアミン(0. 73mL, 5. 25mmol)をジオキサン(15. 0mL)に溶解し、4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン(0. 76mL、5. 25mmol)を加え、100°Cで3時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルに通した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にて精製し、標題化合物(594. 5mg、79%)を得た。

[0503]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 21(3H, t,  $J=7. 5\text{Hz}$ ), 1. 42(12H, s), 2. 61(2H, q,  $J=7. 5\text{Hz}$ ), 3. 96(3H, s), 4. 43(2H, s), 7. 10(2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 13(2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 32(1H, d,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 7. 44(1H, dd,  $J=7. 6, 7. 6\text{Hz}$ ), 7. 79(1H, d,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 8. 18(1H, s), 8. 49(1H, s)。

[0504] 4) 3-ブロモ-5-[(4-エチルフェニル)メチル]-2-ナフトエ酸メチルの合成

[0505] [化85]



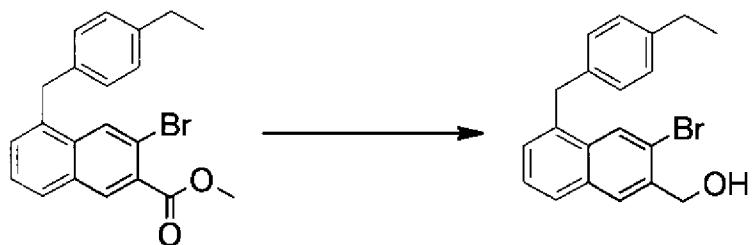
窒素気流下、5-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフトエ酸メチル(594. 5mg、1. 38mmol)をメタノール(15. 0mL)に溶解し、臭化第二銅(926. 1mg、4. 14mmol)、水(15. 0mL)を加え、90度で18時間加熱還流した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にて精製し、標題化合物(420.6mg, 79%)を得た。

[0506]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.22(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.62(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.98(3H, s), 4.37(2H, s), 7.09(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.48(1H, dd,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.33(1H, s), 8.35(1H, s)。

[0507] 5)[3-ブロモ-5-[(4-エチルフェニル)メチル]-ナフタレン-2-イル]-メタノールの合成

[0508] [化86]

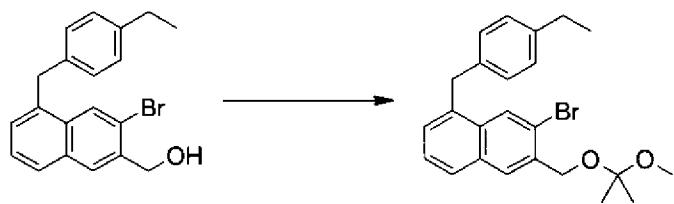


窒素気流下、3-ブロモ-5-[(4-エチルフェニル)メチル]-2-ナフトエ酸メチル(334.1mg, 0.87mmol)をジエチルエーテル(10.0mL)に溶解し、氷冷下にて水素化リチウムアルミニウム(39.7mg, 1.04mmol)を加えて30分間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物(305.8mg, 89%)を得た。

[0509]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$   $\delta$ : 1.13(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.53(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.36(2H, s), 4.62(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.55(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.09-7.13(4H, m), 7.39(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.50(1H, dd,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.02(1H, s), 8.23(1H, s)。

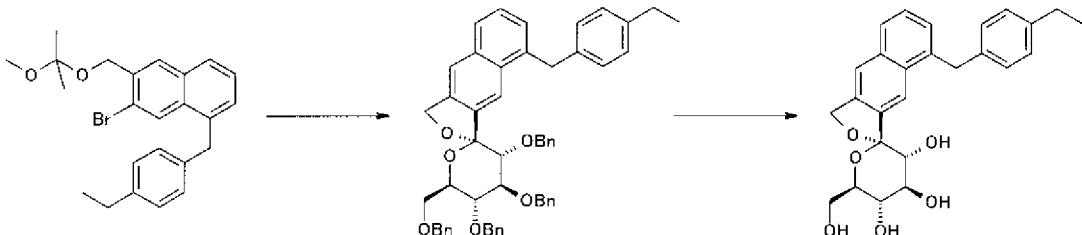
[0510] 6)7-ブロモ-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-6-[(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)メチル]-ナフタレンの合成

[0511] [化87]



窒素気流下、[3-ブロモ-5-[(4-エチルフェニル)メチル]-ナフタレン-2-イル]-メタノール(326. 2mg、0. 92mmol)、ピリジニウムp-トルエンスルホナート(4. 6mg、0. 02mmol)のTHF(3. 0mL)溶液に氷冷下にて2-メトキシプロペーン(0. 44mL、4. 6mmol)を加え、同温で1時間30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物(393. 2mg、100%)を得た。

- [0512]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1. 22(3H, t, J=7. 6Hz), 2. 17(6H, s), 2. 62(2H, q, J=7. 6Hz), 3. 49(3H, s), 4. 36(2H, s), 4. 88(2H, brs), 7. 10–7. 12(4H, m), 7. 28(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 43(1H, dd, J=7. 6, 8. 5Hz), 7. 73(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 93(1H, s), 8. 24(1H, s)。
- [0513] 7)(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 8S)-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, g]ナフタレン-8(6H), 2' -[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの合成
- [0514] [化88]



窒素気流下、7-ブロモ-1-[(4-エチルフェニル)メチル]-6-[(1-メトキシ-1メチルエトキシ)メチル]-ナフタレン(136. 5mg、0. 32mmol)のトルエン(2. 0mL)溶液に、氷冷下にてs-ブチルリチウムのn-ヘキサン/シクロヘキサン溶液(0. 99M、0. 39mL、0. 38mmol)を加え、15分間攪拌した。この反応溶液を、-78°Cまで冷却させた3, 4, 5-トリス-ベンジルオキシ-6-(ベンジルオキシメチル)-

テトラヒドロピラン-2-オン(227.0mg、0.42mmol)のトルエン(2.0mL)溶液に滴下し、2時間30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にTHF(3.0mL)、メタノール(3.0mL)、p-トルエンスルホン酸(18.0mg、0.10mmol)を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=酢酸エチル:n-ヘキサン(1:10))にて精製し、粗生成物(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 8S)-3', 4', 5'-トリス-ベンジルオキシ-6'-ベンジルオキシメチル-1-[4-エチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, g]ナフタレン-8(6H), 2'-[2H]ピラン](175.6mg)を得た。この粗生成物40.6mgをジクロロメタン(1.0mL)に溶解し、ペンタメチルベンゼン(117.6mg、0.79mmol)を加えて、-78°Cに冷却した。三塩化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液、0.25mL、0.25mmol)を滴下し3時間攪拌した。メタノール(1.0mL)を加え反応を止め、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液=メタノール:ジクロロメタン=1:10)にて精製し、標題化合物(3.3mg、15%)を得た。

[0515]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.20(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.60(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.51(1H, dd,  $J=8.6, 9.9\text{Hz}$ ), 3.61-3.70(1H, m), 3.77-3.93(4H, m), 4.44(2H, s), 5.25(1H, d,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 5.32(1H, d,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 7.10(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.40(1H, dd,  $J=6.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.75-7.77(2H, m), 8.13(1H, s)。

[0516] MS(ESI $^+$ ): 437[M+1] $^+$ 。

[0517] HPLC保持時間: 18.7分。

#### <HPLC測定条件>

カラム: YMC-Pack ODS-A 6.0x150mm, 5  $\mu\text{m}$ 。

[0518] 移動相: 10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH(5%) + 10mM AcONH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O(95%) から 10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH(100%) まで 20分間のグラジェントをかけ、その後

同条件(10mM AcONH<sub>4</sub>／MeOH(100%))で5分間溶出。

[0519] 流速:1. 5mL／分。

[0520] カラム温度:室温。

[0521] 検出条件:230～400nmの全波長の合計プロット。

[0522] 試験例1

ヒトNa<sup>+</sup>—グルコース共輸送体(SGLT1およびSGLT2)活性阻害作用確認試験

1)ヒトSGLT1発現ベクターの作製

ヒト小腸由来のcDNAライブラリー(Clontech社製)を鋳型とし、合成DNAプライマーを用いて、KOD+ DNA Polymerase(東洋紡社製)によりPCRを行い、ヒトSGLT1 cDNAを増幅した。次に、増幅された断片をTopo TA Cloning Dual Promoterキット(Invitrogen社製)を用いてpcRII-Topoベクターにクローニングし、大腸菌のコンピテントセル(Invitrogen社製、TOP10)に導入して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン(50mg／L)を含むLB培地中で増殖させた。増殖した大腸菌から定法(Maniatisら、Molecular Cloningを参照)に従いプラズミドを精製した。このプラズミドを鋳型として、制限酵素認識部位を導入した合成DNAプライマーを用いて、KOD+ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT1 cDNA(上流にEco RI認識部位、下流にHind III認識部位が付加された断片)を増幅した。この増幅断片をEco RIとHind III消化し、消化断片を発現ベクターpcDNA 3. 1(-)(Invitrogen社製)の同認識部位にRapid DNA Ligation kit(Roche Diagnostics社製)を用いて連結した。連結した発現ベクターを大腸菌のコンピテントセル(Invitrogen社製、DH5 $\alpha$ )に導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、定法によりヒトSGLT1発現ベクターを取得した。

[0523] 2)ヒトSGLT2発現ベクターの作製

ヒト腎臓由来のcDNAライブラリー(Clontech社製)を鋳型とし、合成DNAプライマーを用いて、KOD+ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT2 cDNAを増幅した。次に、増幅された断片をTopo TA Cloning Dual Promoterキットを用いてpcRII-Topoベクターにクローニングし、大腸菌のコンピテントセル(TOP10)に導入して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン(50mg／L)を含むL

B培地中で増殖させた。増殖した大腸菌から定法に従いプラスミドを精製した。このプラスミドを鋳型として、制限酵素認識部位を導入した合成DNAプライマーを用いて、KOD+ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT2 cDNA(上流にXho I認識部位、下流にHind III認識部位が付加された断片)を増幅した。この増幅断片をXho IとHind III消化し、消化断片を発現ベクターpcDNA3.1(-)の同認識部位にRapid DNA Ligation kitを用いて連結した。連結した発現ベクターを大腸菌のコンピテントセル(DH5 $\alpha$ )に導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、定法によりヒトSGLT2発現ベクターを取得した。

[0524] 3)ヒトSGLT1安定発現細胞とヒトSGLT2安定発現細胞の作製

制限酵素Pvu Iで消化したヒトSGLT1発現ベクターまたはヒトSGLT2発現ベクターをFuGENE(Roche Diagnostics社製)を用いてCHO-K1細胞に導入した。遺伝子導入後、細胞をペニシリン(50U/mL、SIGMA社製)、ストレプトマイシン(50mg/L、SIGMA社製)、Geneticin(200mg/L、ナカライトスク社製)と20%ウシ胎児血清を含むDMEM培地(Gibco社製)中で37°C、5%CO<sub>2</sub>存在下で約3週間培養し、Geneticin耐性のクローンを得た。これらのクローンの中からヒトSGLT1あるいはヒトSGLT2を安定発現する細胞を、ナトリウム依存的な糖(メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド)取り込み活性を指標に選択、取得した。

[0525] 4)メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

ヒトSGLT1安定発現CHO細胞あるいはヒトSGLT2安定発現CHO細胞を96ウェルプレートに30000~40000cell/wellの密度でまき込み、4~6日培養した。次に、これらの培養プレートの培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(塩化コリン140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)を150 $\mu$ L加え、37°Cで20分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再び1ウェルあたり前処置用緩衝液を50 $\mu$ L加え、37°Cで20分間静置した。緩衝液(塩化ナトリウム140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド1mM、[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒ

ドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液 pH7. 4)100mLに6. 3mLのメチル- $\alpha$ -D-(U- $^{14}\text{C}$ )グルコピラノシド(Amersham Pharmacia Biotech社製、200mCi/L)を加え混合し、取り込み用緩衝液とし、この取り込み用緩衝液に試験化合物を溶かし込んだ溶液を阻害活性測定用緩衝液として使用した。また、対照としては試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を使用した。さらに、試験化合物およびナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を同様に調製し測定に使用した。培養プレートのウエルより前処置用緩衝液を除去し、阻害活性測定用緩衝液を1ウエルあたり35  $\mu\text{L}$ ずつ加え37°Cで45分間静置した。阻害活性測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液(塩化コリン140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド10mM、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7. 4)を1ウエルあたり300  $\mu\text{L}$ ずつ加え、すぐに除去した。この洗浄操作を更に1回行い、細胞溶解液(水酸化ナトリウム1M、ラウリル硫酸ナトリウム0. 1%)を1ウエルあたり30  $\mu\text{L}$ ずつ加え、細胞を可溶化した。ここに2M塩酸を15  $\mu\text{L}$ 添加し、この溶液40  $\mu\text{L}$ をLuma-plate(Packard社製)に移して、室温で一晩放置することで溶媒を蒸発させた。プレート上の試料の放射活性をトップカウント(Packard社製)にて計測した。対照の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%とし、取り込み量の50%阻害をする試験化合物濃度( $\text{IC}_{50}$ 値)を濃度-阻害曲線から演算ソフト(ELfit ver. 3)により算出した。その結果、本発明化合物は、顕著なSGLT2阻害作用を示した。本発明の代表的化合物のSGLT2の阻害における $\text{IC}_{50}$ 値を表4に示す。

[0526] [表4]

表4

試験化合物	$\text{IC}_{50}$ 値 (nM)
実施例1	3. 9
実施例2	2. 0
実施例3	5. 1

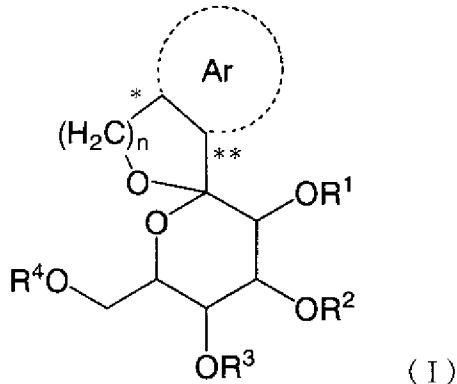
## 産業上の利用可能性

[0527] 本発明により、優れたSGLT2の活性阻害作用を示す縮合環スピロケタール化合物またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。また、本発明化合物は、糖尿病、糖尿病関連疾患または糖尿病性合併症の予防又は治療薬して有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(I) :

[化1]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、および-C(=O)Rxから選択され；

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、または1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

nは1および2から選択される整数であり；

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から選択され；

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、1以上のRcで置換されて

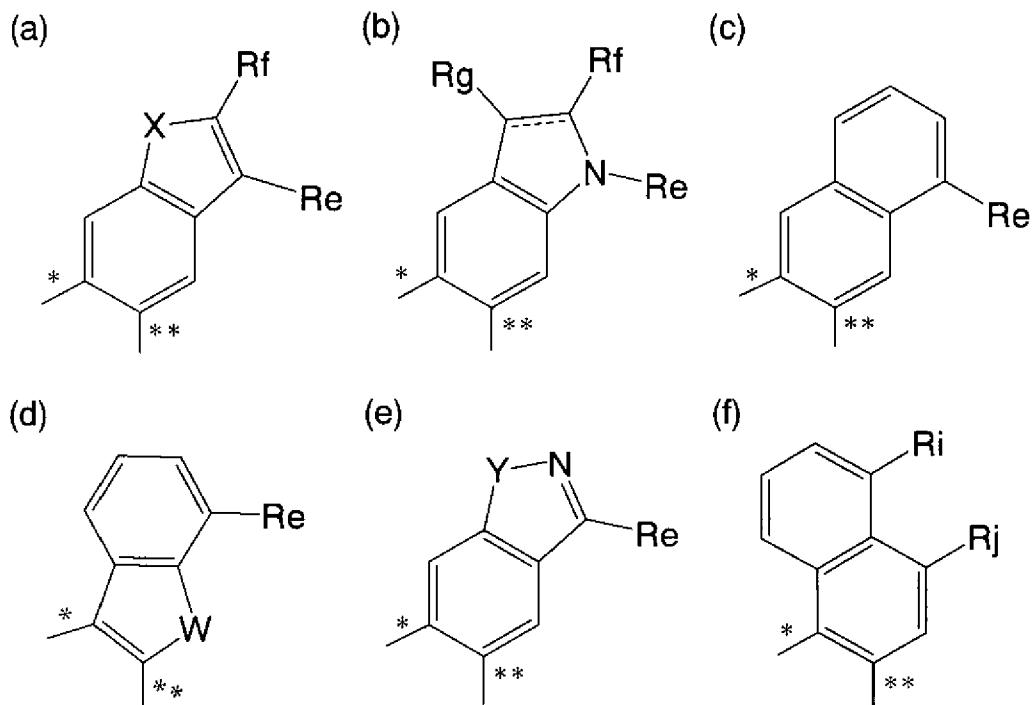
いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

Rdはそれぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、およびジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選択され；

環Arは、下記式(a)～(f)：

[化2]



で表される基から選択され; ここで

Xは、N—Rh、OまたはSであり;

Reは1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり;

RfとRgは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、およびC<sub>1-6</sub> アルキル基から選択され;

Wは、S、OまたはN—Rhであり;

Yは、N—Rh、OまたはSであり;

Rhは水素原子またはC<sub>1-6</sub> アルキル基であり;

Ri及びRjは水素原子、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub> アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub> ヘテロアリールアルキル基であり;

ただしRiまたはRjのいずれか一方が必ず水素原子であり;

RiとRjが共に水素原子である場合を除き;

[化3]

は単結合または二重結合を表し、\*および\*\*はそれぞれ結合位置を表す]

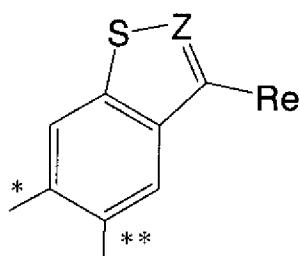
で表される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

。

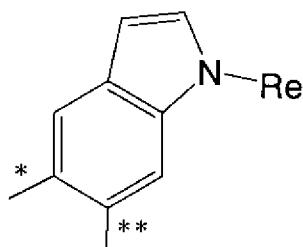
[2] 環Arが下記式(g)～(i)：

[化4]

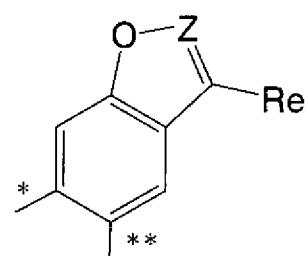
(g)



(h)



(i)



[式中、ZはCHまたはNであり；

Reは、1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アルキル基または1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub>ヘテロアリールアルキル基である】

で表される基である、請求項1に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[3] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、水素原子および-C(=O)Rxから選択され、Rxが1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、または1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である、請求項1または2に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[4] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が水素原子である、請求項3に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[5] nが1である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[6] nが2である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[7] (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール；

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ (4-エチルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-8-[ (4-エチルフェニル)メチル]-3, 3', 4, 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-6'-ヒドロキシメチルースピロ[2-オキサ-9-チアーフルオレン-1, 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-3-[ (4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-スピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-3-[ (4-トリフルオロメトキシフェニル)メチル]-スピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-フルオロフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (4-シクロプロピルフェニル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3-[ (4-メチルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-6'-ヒドロキシメチル-3-[ (4-イソプロピルフェニル)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (5-エチルチオフェン-2-イル)メチル]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ (ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-6'-

ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-2-メチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-2-クロロ-3-[ $(4-\text{エチルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)-3-(4-エチルフェニル)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[チエノ[2, 3, f]イソベンゾフラン-5(7H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 6'R, 7S)-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-1-[ $(4-\text{トリフルオロメトキシフェニル})\text{メチル}$ ]-スピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ $(4-\text{フルオロフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-6'-ヒドロキシメチル-1-[ $(4-\text{トリフルオロメチルフェニル})\text{メチル}$ ]-スピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-6'-ヒドロキシメチル-1-[ $(4-\text{メチルフェニル})\text{メチル}$ ]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ $(4-\text{シクロプロピルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(5H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)-1-[ $(4-n-\text{プロピルフェニル})\text{メチル}$ ]-6'-ヒドロキシメチル-1-[ $(4-n-\text{プロピルフェニル})\text{メチル}$ ]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール-7(

5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(5—エチルチオフェン-2-イル)メチル]—  
6'—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドー<sup>ル</sup>—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—6'—ヒドロキシメチル—1—[(4—イソプロピルフェニル)メチル]—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[(5—フルオロベンゾチオフェン-2-イル)メチル]—6'—  
ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—1—[2—(4—エチルフェニル)エチル]—6'—ヒド  
ロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S)—3—クロロ—1—[(4—エチルフェニル)メチル]—6'  
—ヒドロキシメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インドール—7(5H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)—3, 3', 4, 4', 5', 6'—ヘキサヒドロ-6'—ヒドロ  
キシメチル—8—[(4—イソプロピルフェニル)メチル]—スピロ[2—オキサ-9—チア  
—フルオレン-1, 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)—3, 3', 4, 4', 5', 6'—ヘキサヒドロ-6'—ヒドロ  
キシメチル—8—[(4—メチルフェニル)メチル]—スピロ[2—オキサ-9—チアーフ  
ルオレン-1, 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;  
(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R)—3—[(4—エチルフェニル)メチル]—6'—ヒドロキ  
シメチル—3', 4', 5', 6'—テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]インダゾール—5(1H  
, 7H), 2'—[2H]ピラノ]—3', 4', 5'—トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) - 3 - [(4-エチルフェニル)メチル] - 6' - ヒドロキシメチル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソキサゾール - 5(7H), 2' - [2H]ピラン] - 3', 4', 5' - トリオール;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) - 3 - [(4-エチルフェニル)メチル] - 6' - ヒドロキシメチル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, f]ベンゾイソチアゾール - 5(7H), 2' - [2H]ピラン] - 3', 4', 5' - トリオール;

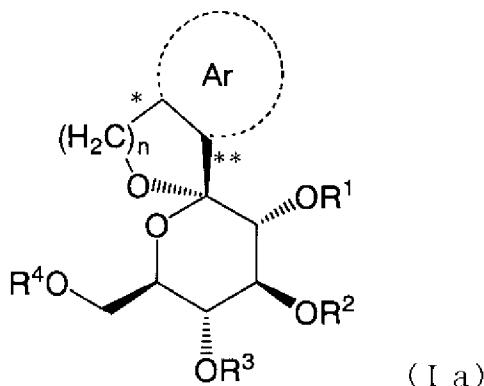
(3S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R) - 5 - [(4-エチルフェニル)メチル] - 6' - ヒドロキシメチル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロースピロ[ベンズ[g]イソベンゾフロ - 3(1H), 2' - [2H]ピラン] - 3', 4', 5' - トリオール;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 8S) - 1 - [(4-エチルフェニル)メチル] - 6' - ヒドロキシメチル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロースピロ[フロ[3, 4, g]ナフタレン - 8(6H), 2' - [2H]ピラン] - 3', 4', 5' - トリオール;

から選択される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[8] 式(Ia):

[化5]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、および-C(=O)Rxから選択され；

Rxは、1以上のRaで置換されていてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRbで置換されていてよいアリール基、1以上のRbで置換されていてよいヘテロアリール基、また

は1以上のRaで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

nは1および2から選択される整数であり；

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から選択され；

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

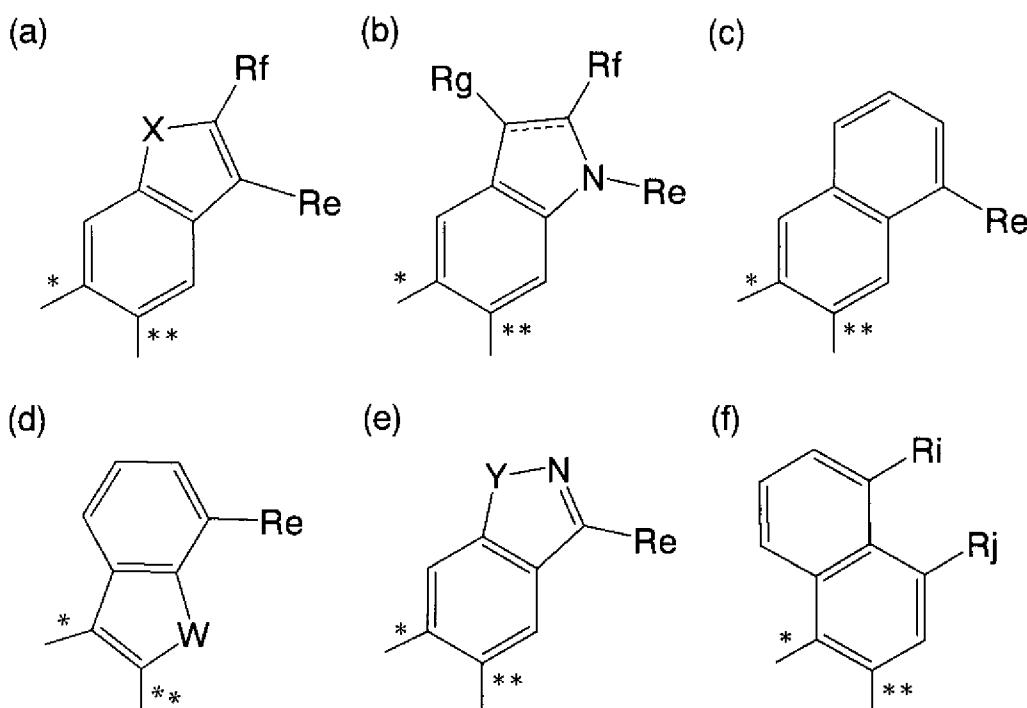
Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基

、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、およびジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基から選択され；

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{7-14}$  アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、およびジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基から選択され；

環Arは、下記式(a)～(f)：

[化6]



で表される基から選択され；ここで

$X$ は、 $N-Rh$ 、 $O$ または $S$ であり；

$Re$ は1以上のRbで置換されていてもよい $C_{7-14}$  アラルキル基または1以上のRbで置換されていてもよい $C_{5-12}$  ヘテロアリールアルキル基であり；

$Rf$ と $Rg$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および $C_{1-6}$  アルキル基から選択され；

$W$ は、 $S$ 、 $O$ または $N-Rh$ であり；

$Y$ は、 $N-Rh$ 、 $O$ または $S$ であり；

$Rh$ は水素原子または $C_{1-6}$  アルキル基であり；

$Ri$ 及び $Rj$ は水素原子、1以上のRbで置換されていてもよい $C_{7-14}$  アラルキル基また

は1以上のRbで置換されていてもよいC<sub>5-12</sub>ヘテロアリールアルキル基であり；

ただしRiまたはRjのいずれか一方が必ず水素原子であり；

RiとRjが共に水素原子である場合を除き；

[化7]

-----

は単結合または二重結合を表し、\*および\*\*はそれぞれ結合位置を表す】

で表される化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩

。

[9] 請求項1～8のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物。

[10] Na<sup>+</sup>—グルコース共輸送体阻害剤として使用される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物。

[11] 糖尿病、高血糖症、糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療のために使用される、請求項1～8のいずれかに記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物。

[12] 糖尿病がインスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)である、請求項11に記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/064802

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H19/01(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i,  
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H19/01, A61K31/7048, A61K31/7056, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/080421 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 2006 (03.08.06), Full text (Family: none)	1-12
A	WO 2005/012326 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 10 February, 2005 (10.02.05), & JP 2007-518683 A & US 2005/0233988 A1 & US 2006/0217323 A1 & US 2006/0229260 A1 & US 2006/0234954 A1 & US 2006/0293251 A1 & EP 1651658 A1 & CA 2534024 A & NO 2006000220 A & AU 2004260761 A1 & CN 1829729 A & BR 2004013232 A	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 August, 2007 (22.08.07)

Date of mailing of the international search report  
04 September, 2007 (04.09.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/064802

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/68660 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), & JP 3773450 B2 & JP 2006-143735 A & EP 1270584 A1 & US 2004/0053855 A1 & US 2005/0080022 A1 & AU 200141146 A & NO 200200424 A & ZA 2002007418 A & BR 2001009323 A & BG 107102 A & CA 2402609 A & HU 200300057 A & NZ 521369 A & HK 1055973 A	1-12

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07H19/01(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07H19/01, A61K31/7048, A61K31/7056, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

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

CAOLD(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 2006/080421 A1 (中外製薬株式会社) 2006.08.03 全文参照。 (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2005/012326 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 2005.02.10 & JP 2007-518683 A & US 2005/0233988 A1 & US 2006/0217323 A1 & US 2006/0229260 A1 & US 2006/0234954 A1 & US 2006/0293251 A1 & EP 1651658 A1 & CA 2534024 A & NO 2006000220 A & AU 2004260761 A1 & CN 1829729 A & BR 2004013232 A	1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  22.08.2007	国際調査報告の発送日  04.09.2007
国際調査機関の名称及びあて先  日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員）  中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9282

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/68660 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.09.20 & JP 3773450 B2 & JP 2006-143735 A & EP 1270584 A1 & US 2004/0053855 A1 & US 2005/0080022 A1 & AU 200141146 A & NO 200200424 A & ZA 2002007418 A & BR 2001009323 A & BG 107102 A & CA 2402609 A & HU 200300057 A & NZ 521369 A & HK 1055973 A	1-12