

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4996464号
(P4996464)

(45) 発行日 平成24年8月8日 (2012.8.8)

(24) 登録日 平成24年5月18日 (2012.5.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C O 7 H 17/02 C S P

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 13/12

請求項の数 14 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-526254 (P2007-526254)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月3日 (2005.6.3)
 (65) 公表番号 特表2008-501745 (P2008-501745A)
 (43) 公表日 平成20年1月24日 (2008.1.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/005959
 (87) 国際公開番号 W02005/121161
 (87) 国際公開日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 審査請求日 平成20年5月22日 (2008.5.22)
 (31) 優先権主張番号 102004028241.2
 (32) 優先日 平成16年6月11日 (2004.6.11)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイツチュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

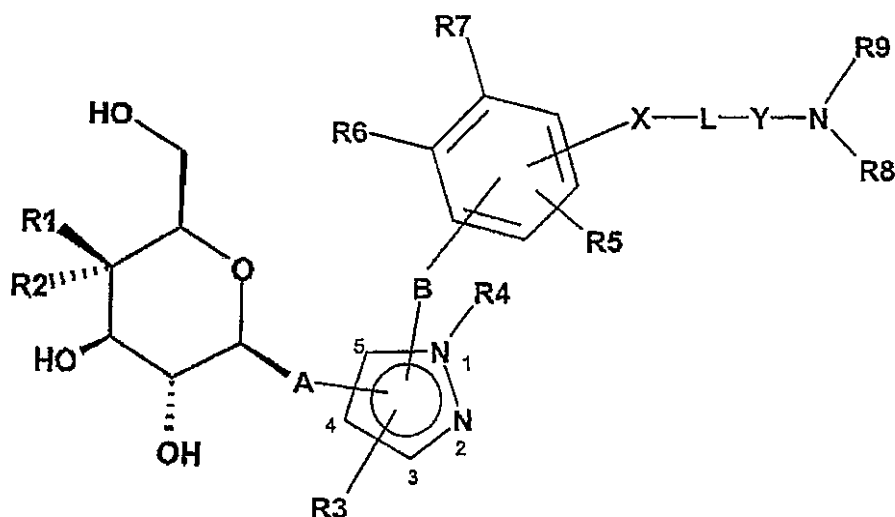
(54) 【発明の名称】 ピラゾールの新規フルオログリコシド誘導体、これらの化合物を含有する医薬、及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

の化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

式中、

R 1 は、H であり；

R 2 は、F であり；

A は、O であり；

R 3 は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、COO (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH - (C₁ - C₆) - アルキル、CON [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、HO - (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキル、フェニル、ベンジル、(C₁ - C₆) - アルコキシカルボニル、(C₁ - C₄) - アルキレン - COOH、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び O - アルキル基中の 1 つ、1 つより多く又は全ての水素は、フッ素で置き換えられ得る]；

10

SO₂ - NH₂、SO₂ - NH (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)₀ - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)₀ - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)₀ - フェニル、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、そしてフェニル基は F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂ で 2 回まで置換され得る]；

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N ((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH - CO - (C₁ - C₇) - アルキル、フェニル、O - (CH₂)₀ - フェニル、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、フェニル環は F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH (C₁ - C₆) - アルキル、N ((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂ で 1 ~ 3 回置換され得る] であり；

20

R 4 は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、又はハロゲン若しくは (C₁ - C₄) - アルキルで場合により置換され得るフェニルであり；

B は、- CH₂ - であり；

R 5、R 6、R 7 は互いに独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO (C₁ - C₆) - アルキル、CO (C₁ - C₄) - アルキル、CONH₂、CONH (C₁ - C₆) - アルキル、CON [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₈) - アルキル、HO - (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び O - アルキル基中の 1 つ、1 つより多く、又は全ての水素はフッ素により置き換えられ得る]；SO₂ - NH₂、SO₂NH (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)₀ - フェニル、SCF₃、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)₀ - フェニル、SO₂ (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)₀ - フェニル、[ここで o は、0 ~ 6 であり得、そしてフェニル環は F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂ で 2 回まで置換され得る]；

30

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N ((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、フェニル、O - (CH₂)₀ - フェニル、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、フェニル環は F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH (C₁ - C₆) - アルキル、N ((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂ で 1 ~ 3 回置換され得る] であり；

40

又は

R 6 及び R 7 は、それらを結合している C 原子と共に 5 ~ 7 員の、飽和、部分的又は完

50

全に不飽和の環、[ここで環の 1 又は 2 個の C 原子はまた、N、O 又は S で置き換えられ得、そして前記環は (C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₅) - アルケニル、(C₂ - C₅) - アルキニルで場合により置換され得、ここで各場合に 1 つの CH₂ 基が O で置き換えられ得るか、又は H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁ - C₄) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₄) - アルキル、OCF₃ で置換され得る] であり；

X は、CO、O、NH、S、SO、SO₂ 又は結合であり；

L は、(C₁ - C₆) - アルキレン、(C₂ - C₅) - アルケニレン、(C₂ - C₅) - アルキニレン、[ここで各場合に 1 つ又は 2 つの CH₂ 基が O 又は NH で置き換えられ得る] であり；

Y は、CO、NHCO、SO、SO₂、又は結合であり；

10

R₈、R₉ は、互いに独立して、水素、SO₃H、糖残基、(C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基の 1 つ又はそれ以上の CH₂ 基は、互いに独立して、(C₁ - C₆) - アルキル、OH、(C₁ - C₆) - アルキレン - OH、(C₂ - C₆) - アルケニレン - OH、O - 糖残基、OSO₃H、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - 糖残基、NH - SO₃H、(C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂、(C₂ - C₆) - アルケニレン - NH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOH、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONH - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - SONH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - SONH - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂NH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂NH - (C₁ - C₆) - アルキル、アダマンチル、CONH₂、SO₂NH₂ で置換され得る] であり；又は

20

R₈ 及び R₉ は、それらを結合している N 原子と共に 5 ~ 7 員飽和環を形成し、ここで環の 1 つ又はそれ以上の CH₂ 基はまた、O、S、NH、NSO₃H、N - 糖残基、N - (C₁ - C₆) - アルキルで置き換えられ得、ここでアルキル基の 1 つ又はそれ以上の CH₂ 基は、互いに独立して (C₁ - C₆) - アルキル、OH、(C₁ - C₆) - アルキレン - OH、(C₂ - C₆) - アルケニレン - OH、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - 糖残基、(C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂、(C₂ - C₆) - アルケニレン - NH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOH、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONH - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - SONH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - SONH - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂NH₂、(C₁ - C₆) - アルキレン - SO₂NH - (C₁ - C₆) - アルキルで置換され得る。

30

【請求項 2】

式中、

A は、O であり；

R₃ は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH - (C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、HO - (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキル、フェニル、ベンジル、(C₁ - C₄) - アルキレン - COOH、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基中の 1 つ、1 つより多く又は全ての水素は、フッ素により置き換えられ得る] であり；

40

R₄ は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₃ - C₆) - シクロアルキルであり；

B は、-CH₂- である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

式中、

50

R 1 が水素であり、かつ

R 2 がフッ素であり；

A は O であり；

R 3 は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、[ここでアルキル基中の1つ、1つより多く又は全ての水素はフッ素で置き換えられ得る]であり；

R 4 は、水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキルであり；

B は、-CH₂-であり；

R 5、R 6、R 7 は、互いに独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、N O₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CO(C₁-C₄)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₈)-アルキル、HO-(C₁-C₆)-アルキレン、(C₁-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキル、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びO-アルキル基中の1つ、1つより多く又は全ての水素は、フッ素で置き換えられ得る]；NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキルであり、

又は

R 6 及び R 7 は、それらに結合している C 原子と共に、5～7員の、飽和、部分的又は完全に不飽和の環、[ここで環の1個又は2個の C 原子はまた、N、O 又は S で置き換えられ得、そして前記環は、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₅)-アルケニル、(C₂-C₅)-アルキニルで場合により置換され得、ここで各場合において1つのCH₂基がOで置き換えられ得るか、又はH、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-アルキル、OCF₃で置換され得る]であり；

X は、CO、O、NH、結合であり；

L は、(C₁-C₆)-アルキレン、(C₂-C₅)-アルケニレン、[ここで各場合において1つ又は2つのCH₂基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

Y は、CO、NHCO、結合である、
請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

式中、

R 1 は水素であり；

R 2 はフッ素であり；

A は O であり；

R 3 は、CF₃、メチル、イソプロピルであり；

R 4 は水素であり；

B は -CH₂-であり；

X は、CO、O、結合であり；

L は、(C₁-C₄)-アルキレン、(C₂-C₄)-アルケニレン、[ここで各場合において1つ又は2つのCH₂基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

Y は、CO、NHCO、結合である、

請求項 1～3 のいずれかに記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

式中、

R 1 は水素であり；

R 2 はフッ素であり；

A は O であり；

B は -CH₂-であり；

R 5 は、水素、C 1、メチル、エチル、OH、CF₃であり；

R 6、R 7 は水素であり；

X はCO、O、結合であり；

L は(C₁-C₃)-アルキレン、(C₂-C₃)-アルケニレン、[ここで各場合において1つのCH₂基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

Y はCO、NHCO、結合である、

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I の化合物。

【請求項 6】

置換基 A 及び B が隣接した位置（オルト位）を占め、そして R 3 が B に対して隣接した位置（オルト位）を占める、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物。

10

【請求項 7】

式中、

R 8、R 9 は互いに独立して、水素、SO₃H、糖残基、(C₁-C₄)-アルキル、[ここでアルキル基は互いに独立して、(C₁-C₂)-アルキル、OH、(C₁-C₂)-アルキレン-OH、OSO₃H、NH₂、CONH₂、SO₂NH₂、NH-SO₃H 又はアダマンチルで 1 回又はそれ以上置換され得る]であり；

又は

R 8 及び R 9 はそれらを結合している N 原子と共に、(C₁-C₂)-アルキル、(C₁-C₂)-アルキレン-OH 若しくは SO₃H で N 置換され得るピペラジン、ピペリジン、アゼパン、ピロリジン又はモルホリンの群より選択される 5 ~ 7 員飽和環を形成する、

20

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の 1 つ又はそれ以上を含む医薬。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の 1 つ又はそれ以上、及び 1 つ又はそれ以上の血中グルコース低下活性成分を含む医薬。

【請求項 10】

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病の処置のための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 11】

30

血中グルコースを低下させるための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 12】

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病の処置のための医薬を製造するための、少なくとも 1 つのさらなる血中グルコース低下活性成分と組み合わせた請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 13】

血中グルコースを低下させるための医薬の製造のための、少なくとも 1 つのさらなる血中グルコース低下活性成分と組み合わせた請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

40

【請求項 14】

活性成分を薬学的に適切な担体と混合すること、及びこの混合物を投与に適切な形態に変換することからなる、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の 1 つ又はそれ以上を含む医薬を製造するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピラゾールの置換フルオログリコシド誘導体、それらの生理学的に許容される塩及び生理学的に機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

SGLT作用を有する物質のいくつかのクラスが文献において開示されている。全てのこれらの構造についてのモデルは天然産物のフロリジンである。以下の所有権において記載されている以下のクラスがこれから誘導された：

- Tanabeのプロピオフェノングリコシド (WO 0 2 8 0 9 3 6、WO 0 2 8 0 9 3 5、JP 2 0 0 0 0 8 0 0 4 1およびEP 8 5 0 9 4 8)

- Kisseiの2-(グルコピラノシルオキシ)ベンジルベンゼン (WO 0 2 4 4 1 9 2、WO 0 2 2 8 8 7 2、WO 0 3 0 1 1 8 8 0およびWO 0 1 6 8 6 6 0)

- Kissei、Bristol-Myers SquibbおよびAjinomotoのグルコピラノシルオキシピラゾール (WO 0 2 0 6 8 4 4 0、WO 0 2 0 6 8 4 3 9、WO 0 2 3 6 6 0 2、WO 0 1 0 1 6 1 4 7、WO 0 2 0 5 3 5 7 3、WO 0 3 0 2 0 7 3 7、WO 0 3 0 9 0 7 8 3、WO 0 4 0 1 4 9 3 2、WO 0 4 0 1 9 9 5 8及びWO 0 4 0 1 8 4 9 1)

- Bristol-Myers SquibbのO-グリコシドベンズアミド (WO 0 1 7 4 8 3 5およびWO 0 1 7 4 8 3 4)

- Aventisのグルコピラノシルオキシチオフェン (WO 0 4 0 0 7 5 1 7)

- およびBristol-Myers SquibbのC-アリアルグリコシド (WO 0 3 0 9 9 8 3 6、WO 0 1 2 7 1 2 8およびUS 2 0 0 2 1 3 7 9 0 3)。

全ての既知の構造は非常に重要な構造要素としてグルコースを含有する。

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 3 】

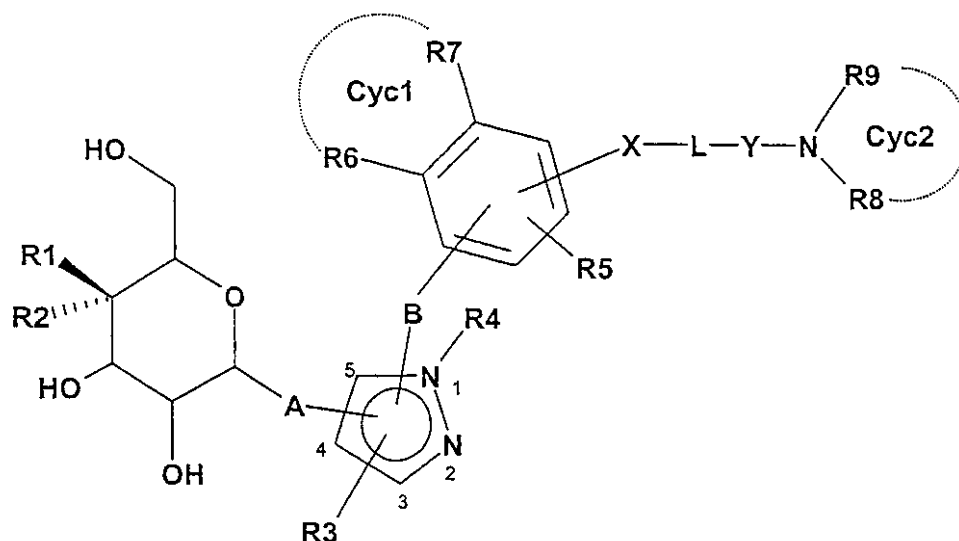
本発明は、1型および2型の糖尿病を予防及び処置することが可能である新規な化合物を提供するという目的に基づいていた。今回我々は、驚くべきことにピラゾールのフルオログリコシド誘導体がSGLTに対する作用を増大させることを見いだした。従ってこれらの化合物は、1型および2型の糖尿病を予防及び処置するために特に適している。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 4 】

従って本発明は、式 I

【 化 1 】



[式 中、

R 1 及び R 2 は、互いに独立して F 又は H [ここで R 1 基又は R 2 基の一方は F でなければならない] であり、

A は、O、NH、CH₂、S 又は結合であり；

R 3 は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO - (

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $COO(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CON[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキニル、 $O - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $HO - (C_1 - C_6)$ - アルキレン、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - $O - (C_1 - C_6)$ - アルキル、フェニル、ベンジル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニル、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び O - アルキル基中の 1 つ、1 つより多く又は全ての水素は、フッ素で置き換えられ得る]；

$SO_2 - NH_2$ 、 $SO_2 - NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $S - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、 $SO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2 - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、そしてフェニル基は F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 で 2 回まで置換され得る]；

10

NH_2 、 $NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $NH - CO - (C_1 - C_7) - \text{アルキル}$ 、フェニル、 $O - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、フェニル環は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ で 1 ~ 3 回置換され得る]であり；

【0005】

20

R_4 は、水素、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_2 - C_6) - \text{アルケニル}$ 、 $(C_3 - C_6) - \text{シクロアルキル}$ 、又はハロゲン若しくは $(C_1 - C_4) - \text{アルキル}$ で場合により置換され得るフェニルであり；

B は、 $(C_0 - C_{15}) - \text{アルキレン}$ 、[ここでアルキレン基の 1 つ又はそれ以上の C 原子は、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-(S=O)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})-$ 、 $-N((C_1 - C_6) - \text{アルキルフェニル})-$ 又は $-NH-$ で互いに独立して置き換えられ得る]であり；

【0006】

R_5 、 R_6 、 R_7 は互いに独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 $COOH$ 、 $COO(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CO(C_1 - C_4) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CON[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_2 - C_6) - \text{アルケニル}$ 、 $(C_2 - C_6) - \text{アルキニル}$ 、 $O - (C_1 - C_8) - \text{アルキル}$ 、 $HO - (C_1 - C_6) - \text{アルキレン}$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキレン} - O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び O - アルキル基中の 1 つ、1 つより多く、又は全ての水素はフッ素により置き換えられ得る]； $SO_2 - NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2N[(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $S - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、 SCF_3 、 $SO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、 $SO_2(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $SO_2 - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、[ここで o は、0 ~ 6 であり得、そしてフェニル環は F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 で 2 回まで置換され得る]；

30

NH_2 、 $NH - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $NH - CO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、フェニル、 $O - (CH_2)_o - \text{フェニル}$ 、[ここで o は 0 ~ 6 であり得、フェニル環は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_8) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ で 1 ~ 3 回置換され得る]であり；

40

又は

【0007】

50

R 6 及び R 7 は、それらを結合している C 原子と共に 5 ~ 7 員の、飽和、部分的又は完全に不飽和の環 C y c 1、[ここで環の 1 又は 2 個の C 原子はまた、N、O 又は S で置き換えられ得、そして C y c 1 は (C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₅) - アルケニル、(C₂ - C₅) - アルキニルで場合により置換され得、ここで各場合に 1 つの C H₂ 基が O で置き換えられ得るか、又は H、F、C l、O H、C F₃、N O₂、C N、C O O (C₁ - C₄) - アルキル、C O N H₂、C O N H (C₁ - C₄) - アルキル、O C F₃ で置換され得る] であり；

X は、C O、O、N H、S、S O、S O₂ 又は結合であり；

L は、(C₁ - C₆) - アルキレン、(C₂ - C₅) - アルケニレン、(C₂ - C₅) - アルキニレン、[ここで各場合に 1 つ又は 2 つの C H₂ 基が O 又は N H で置き換えられ得る] であり；

Y は、C O、N H C O、S O、S O₂、又は結合であり；

【 0 0 0 8 】

R 8、R 9 は、互いに独立して、水素、S O₃ H、糖残基、(C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基の 1 つ又はそれ以上の C H₂ 基は、互いに独立して、(C₁ - C₆) - アルキル、O H、(C₁ - C₆) - アルキレン - O H、(C₂ - C₆) - アルケニレン - O H、O - 糖残基、O S O₃ H、N H₂、N H - (C₁ - C₆) - アルキル、N [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、N H - C O - (C₁ - C₆) - アルキル、N H - 糖残基、N H - S O₃ H、(C₁ - C₆) - アルキレン - N H₂、(C₂ - C₆) - アルケニレン - N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O O H、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O N H - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O N H - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O₂ N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O₂ N H - (C₁ - C₆) - アルキル、アダマンチルで置換され得る] であり；又は

R 8 及び R 9 は、それらを結合している N 原子と共に 5 ~ 7 員飽和環 C y c 2 を形成し、ここで環の 1 つ又はそれ以上の C H₂ 基はまた、O、S、N H、N S O₃ H、N - 糖残基、N - (C₁ - C₆) - アルキルで置き換えられ得、ここでアルキル基の 1 つ又はそれ以上の C H₂ 基は、互いに独立して (C₁ - C₆) - アルキル、O H、(C₁ - C₆) - アルキレン - O H、(C₂ - C₆) - アルケニレン - O H、N H₂、N H - (C₁ - C₆) - アルキル、

N [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、N H - C O - (C₁ - C₆) - アルキル、N H - 糖残基、(C₁ - C₆) - アルキレン - N H₂、(C₂ - C₆) - アルケニレン - N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O O H、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - C O N H - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O N H - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O₂ N H₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - S O₂ N H - (C₁ - C₆) - アルキルで置換され得る]

の化合物及びその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 0 9 】

糖残基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有するアルドース及びケトースから誘導される化合物を意味し、これらは D 列でも L 列に属していてもよく；それにはアミノ糖、糖アルコール又は糖酸も含まれる (J o c h e n L e h m a n n , C h e m i e d e r K o h l e n h y d r a t e , T h i e m e V e r l a g 1 9 7 6)。言及され得る例は、グルコース、マンノース、フルクトース、ガラクトース、リボース、エリトロース、グリセルアルデヒド、セドヘプツロース、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、ガラクトン酸、マンノン酸、グルカミン、3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール、グルカル酸及びガラクトル酸である。さらに化合物はアルファ体及びベータ体で存在し得る。

【 0 0 1 0 】

A、B、R 3 及び R 5 の環への連結点は、制限なく選ぶことができる。結果としての式

I の化合物は全て本発明に包含される。

式中、

A は、O、NH、結合であり；

R 3 は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、COO (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH - (C₁ - C₆) - アルキル、CON [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、HO - (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキル、フェニル、ベンジル、(C₁ - C₄) - アルキレン - COOH、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基中の1つ、1つより多く又は全ての水素は、フッ素により置き換えられ得る]であり；又は

R 4 は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₃ - C₆) - シクロアルキルであり；

B は、(C₀ - C₆) - アルキレン、[ここでアルキレン基の1つ又はそれ以上のC原子が互いに独立して、-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁ - C₆) - アルキレン)-、-N((C₁ - C₆) - アルキレン - フェニレン)-又は-NH-で置き換えられ得る]である、式Iの化合物が好ましい。

【0011】

式Iのさらに好ましい化合物は、糖残基がベータ(β)-連結し、そして糖残基の2位、3位及び5位における立体化学がD-グルコ配置を有する化合物である。

式中、

R 1 が水素であり、かつ

R 2 がフッ素であり；

又は

R 1 がフッ素であり、かつ

R 2 が水素であり；

A はO、NHであり；

R 3 は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基中の1つ、1つより多く又は全ての水素はフッ素で置き換えられ得る]であり；

R 4 は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキルであり；

B は、(C₀ - C₄) - アルキレン、[ここでアルキレン基の1つ又はそれ以上のC原子は、互いに独立して、-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-又は-NH-で置き換えられ得る]であり；

R 5、R 6、R 7 は、互いに独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO (C₁ - C₆) - アルキル、CO (C₁ - C₄) - アルキル、CONH₂、CONH (C₁ - C₆) - アルキル、CON [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₈) - アルキル、HO - (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキル、[ここでアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びO - アルキル基中の1つ、1つより多く又は全ての水素は、フッ素で置き換えられ得る]；NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

又は

【0012】

R 6 及び R 7 は、それらを結合しているC原子と共に、5～7員の、飽和、部分的又は完全に不飽和の環Cyc1、[ここで環の1個又は2個のC原子はまた、N、O又はSで置き換えられ得、そしてCyc1は、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₅) - アルケニ

10

20

30

40

50

ル、 $(C_2 - C_5)$ - アルキニルで場合により置換され得、ここで各場合において1つの CH_2 基がOで置き換えられ得るか、又はH、F、Cl、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、COO $(C_1 - C_4)$ - アルキル、CONH $_2$ 、CONH $(C_1 - C_4)$ - アルキル、OCF $_3$ で置換され得る]であり；

Xは、CO、O、NH、結合であり；

Lは、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン、 $(C_2 - C_5)$ - アルケニレン、[ここで各場合において1つ又は2つの CH_2 基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

Yは、CO、NHCO、結合である、
式Iの化合物がさらに好ましい。

【0013】

10

式中、

R1は水素であり；

R2はフッ素であり；

AはOであり；

R3は、 CF_3 、メチル、イソプロピルであり；

R4は水素であり；

Bは $(C_0 - C_4)$ - アルキレン、[ここでアルキレン基の1つ又はそれ以上のC原子は、互いに独立して、-O-、-(C=O)-、-CHF-又は-CF $_2$ -で置き換えられ得る]であり；

Xは、CO、O、結合であり；

20

Lは、 $(C_1 - C_4)$ - アルキレン、 $(C_2 - C_4)$ - アルケニレン、[ここで各場合において1つ又は2つの CH_2 基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

Yは、CO、NHCO、結合である、
式Iの化合物が特に好ましい。

【0014】

式中、

R1は水素であり；

R2はフッ素であり；

AはOであり；

Bは-CH $_2$ -であり；

30

R5は、水素、Cl、メチル、エチル、OH、 CF_3 であり；

R6、R7は水素であり；

XはCO、O、結合であり；

Lは $(C_1 - C_3)$ - アルキレン、 $(C_2 - C_3)$ - アルケニレン、[ここで各場合において1つの CH_2 基がO又はNHで置き換えられ得る]であり；

YはCO、NHCO、結合である、
式Iの化合物が非常に特に好ましい。

【0015】

式Iの特に好ましい化合物は、置換基A及びBが隣接した位置(オルト位)を占め、そしてR3がBに対して隣接した位置(オルト位)を占める化合物である。

40

さらに、式中、

R8、R9は互いに独立して、水素、SO $_3$ H、糖残基、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、[ここでアルキル基は互いに独立して、 $(C_1 - C_2)$ - アルキル、OH、 $(C_1 - C_2)$ - アルキレン-OH、OSO $_3$ H、NH $_2$ 、CONH $_2$ 、SO $_2$ NH $_2$ 、NH-SO $_3$ H又はアダマンチルで1回又はそれ以上置換され得る]であり；

又は

R8及びR9はそれらを結合しているN原子と共に、 $(C_1 - C_2)$ - アルキル、 $(C_1 - C_2)$ - アルキレン-OH又はSO $_3$ HでN置換され得るピペラジン、ピペリジン、アゼパン、ピロリジン又はモルホリンの群より選択される5～7員飽和環Cyc2を形成する、

50

式 I の化合物が非常に特に好ましい。

【 0 0 1 6 】

式 I の化合物の特定の実施態様において、置換基 B 及び X は、フェニル環上でパラ位に位置する。

式 I の化合物のさらなる実施態様において、ピラゾール環上で置換基 A は 3 位に位置し、置換基 B は 4 位に位置し、そして置換基 R 3 は 5 位に位置する。

式 I の化合物のさらなる実施態様において、ピラゾール環上で置換基 A は 5 位に位置し、置換基 B は 4 位に位置し、そして R 3 は 3 位に位置する。

置換基 R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8 及び R 9 中のアルキル基は、直鎖又は分枝のいずれでもよい。ハロゲンは、F、Cl、Br、I を意味し、好ましくは F 及び Cl である。

10

【 0 0 1 7 】

本発明は、それらの互変異性体、ラセミ体、ラセミ混合物及び純粋な鏡像体の形態である式 I の化合物、並びにそれらのジアステレオマー及びそれらの混合物に関する。本発明は、式 I の化合物の全てのこれらの異性体、適切な場合は互変異性体を含む。これらの異性体は、(いくつかの場合)明確に記載されていないくとも、公知の方法により得ることができる。

【 0 0 1 8 】

薬学的に許容しうる塩は、その水溶性が出発化合物又は基本の化合物の水溶性より大きいことから医療用途に特に適している。これらの塩は、薬学的に許容しうるアニオンまたはカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の適切な薬学的に許容しうる酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸のような無機酸、並びに例えば酢酸、ペンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トルエンスルホン酸及び酒石酸のような有機酸の塩である。適切な薬学的に許容しうる塩基塩はアンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩)、トロメタモール(2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1,3 - プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リジンまたはエチレンジアミンの塩である。

20

【 0 0 1 9 】

薬学的に許容されないアニオンとの塩、例えばトリフルオロ酢酸塩も同様に、薬学的に許容しうる塩の製造又は精製のため、および/または非治療的適用、例えばインビトロの適用における使用のための有用な中間体として本発明の枠組み内に含まれる。

30

【 0 0 2 0 】

本明細書において使用される用語「生理学的に機能性の誘導体」は、本発明の式 I の化合物のあらゆる生理学的に許容される誘導体、例えばエステルを指し、これは哺乳類、例えばヒトへの投与の際に式 I の化合物又はその活性代謝産物を(直接または間接的に)形成できる。

【 0 0 2 1 】

生理学的に機能性の誘導体には、本発明の化合物のプロドラッグ、例えば H . O k a d a e t a l . , C h e m . P h a r m . B u l l . 1 9 9 4 , 4 2 , 5 7 - 6 1 に記載のものも含まれる。このようなプロドラッグは、インビボで代謝されて本発明の化合物となることができる。これらのプロドラッグは、それら自体が活性であってもなくてもよい。

40

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物はまた、例えば非晶質及び結晶多形のような種々の多形で存在し得る。本発明の化合物の全ての多形は、本発明の枠組み内に含まれ、そして本発明のさらなる局面である。

【 0 0 2 3 】

本明細書においてこれ以降における「式 I の化合物」への言及は全て、上記の式 I の化

50

合物、並びに本明細書に記載されるそれらの塩、溶媒和物及び生理学的に機能性の誘導体を指す。

【0024】

使用

本発明はさらに、SGLT 1（ナトリウム依存性グルコース輸送体1）を阻害するための、式Iの化合物及びそれらの医薬組成物の使用に関する。SGLT 1は、炭水化物の腸での取り込み、特にグルコースの腸での取り込みに関与する（E. Turk et al., Nature 1991, 350, 354-356）。グルコース吸収の阻害は、血中グルコース濃度の上昇を抑制する。それ故、SGLT 1の阻害剤は、代謝障害、特に糖尿病の処置、制御及び予防に適している。

10

【0025】

式Iの化合物は、グルコース代謝に対する有益な作用を特徴としており；特にこれらは血中グルコースレベルを低下させ、1型及び2型の糖尿病の処置に適している。従って化合物は単独で、又は他の血中グルコース低下活性成分（抗糖尿病剤）と組み合わせて使用できる。

【0026】

式Iの化合物はさらに、糖尿病由来の遅発性の損傷、例えば腎症、網膜症、神経症及びX症候群、肥満、心筋梗塞、末梢動脈閉塞症、血栓症、動脈硬化症、炎症、免疫疾患、自己免疫疾患、例えばAIDS、喘息、骨粗鬆症、癌、乾癬、アルツハイマー病、統合失調症及び感染性疾患の予防及び処置に適しており、1型及び2型の糖尿病の処置並びに糖尿病由来の遅発性の損傷、X症候群及び肥満の予防及び処置が好ましい。

20

【0027】

製剤

所望の生物学的作用を達成するために必要な式Iの化合物の量は多くの要因、例えば選択された特定の化合物、意図する用途、投与様式および患者の臨床状態に依存する。日用量は、一般的には一日あたりそして体重1キログラムあたり0.3mg～100mg（典型的には3mgから50mg）の範囲、例えば3～10mg/kg/日である。例えば錠剤又はカプセル剤のような経口投与することができる単回用量製剤は、例えば1.0～1000mg、典型的には10～600mgを含有し得る。上述の状態の治療のためには、式Iの化合物は化合物自体として使用し得るが、これらは好ましくは許容しうる担体と共に医薬組成物の形態である。担体は当然ながら組成物の他の成分と適合性であり、そして患者の健康に対して有害ではないという意味において許容できるものでなければならない。担体は固体若しくは液体または両方であってよく、そして好ましくは単回用量、例えば錠剤として化合物と共に製剤化され、これは0.05質量%～95質量%の活性成分を含有し得る。他の式Iの化合物を含む他の薬学的活性物質も同様に存在し得る。本発明の医薬組成物は、公知の薬学的方法の1つにより製造でき、これは本質的には薬理学的に許容しうる担体及び/又は賦形剤と共に成分を混合することからなる。

30

【0028】

本発明の医薬組成物は経口、直腸、局所、口内（例えば舌下）投与に適する医薬組成物であるが、大部分の適切な投与様式は、個々の場合において処置される状態の性質及び重篤度、並びに各場合に使用される式Iの化合物の性質に依存する。コーティングされた製剤およびコーティングされた徐放性製剤もまた本発明の枠組み内に含まれる。酸および胃液に対して耐性である製剤が好ましい。胃液に耐性である適切なコーティングは、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸およびメタクリル酸メチルのアニオン重合体を含む。

40

【0029】

経口投与のための適切な医薬化合物は、例えば各々が式Iの化合物の所定量を含有するカプセル剤、カシェ剤、チュワブル錠若しくは錠剤のような個別の単位の形態で；散剤若しくは顆粒剤の形態で；水性若しくは非水性の液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は

50

水中油型若しくは油中水型の乳剤の形態であり得る。これらの組成物は、既に記述したとおり、活性成分および担体（１つまたはそれ以上のさらなる成分から構成され得る）を接触させる工程を含むあらゆる適切な薬学的方法により製造され得る。組成物は、一般的には液体および／または微粉化した固体の担体と活性成分とを均一かつ均質に混合し、その後、生成物を必要に応じて成形することにより製造される。それ故、例えば錠剤は、適切な場合は１つ又はそれ以上のさらなる成分と共に、化合物の粉末または顆粒を圧縮または成型することにより製造することができる。圧縮錠剤は、例えば粉末または顆粒のような自由流動性の形態の化合物を、適切な場合は結合剤、流動化剤、不活性希釈剤および／または１つ（又はそれ以上）の界面活性剤／分散剤と混合して、適当な機器で錠剤化することにより製造することができる。成型錠剤は粉末形態であり不活性液体希釈剤で湿潤化された化合物を適当な機器で成型することにより製造することができる。

10

【 0 0 3 0 】

口内（舌下）投与に適切な医薬組成物は、矯味矯臭剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントと共に式Ⅰの化合物を含有するチュワブル錠、並びにゼラチンおよびグリセロールまたはスクロースおよびアラビアゴムのような不活性の基剤中に化合物を含むトローチ剤を含む。

【 0 0 3 1 】

直腸投与に適する医薬組成物は、好ましくは単回用量の坐剤の形態である。これは式Ⅰの化合物を１つ又はそれ以上の従来の固体担体、例えばカカオ脂と混合し、得られた混合物を成形することにより製造することができる。

20

【 0 0 3 2 】

他の医薬との組合せ

本発明の化合物は、単独で、又は例えば代謝障害若しくはしばしばそれらに伴う障害に対して有利な作用を有する１つ若しくはそれ以上のさらなる薬理学的に活性な物質と組み合わせ投与することができる。このような医薬の例は、

- １．血中グルコースを低下させる医薬、抗糖尿病薬、
- ２．異常脂質血症の処置のための活性成分、
- ３．抗アテローム性動脈硬化症薬、
- ４．肥満抑制剤、
- ５．抗炎症性活性成分
- ６．悪性腫瘍の処置のための活性成分
- ７．抗血栓活性成分
- ８．高血圧の処置のための活性成分
- ９．心不全の処置のための活性成分及び

30

１０．糖尿病により引き起こされるか又は糖尿病に関連する合併症の処置及び／又は予防のための活性成分である。

【 0 0 3 3 】

これらは、特に作用の相乗的向上のために、式Ⅰの本発明の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組合せの投与は、患者への活性成分の別々の投与により、又は複数の活性成分が１つの医薬製剤中に存在する組合せ製品の形態のいずれかで行うことができる。

40

【 0 0 3 4 】

言及され得る例は：

抗糖尿病薬

適切な抗糖尿病薬は、例えば R o t e L i s t e 2 0 0 1 , c h a p t e r 1 2 又は U S P D i c t i o n a r y o f U S A N a n d I n t e r n a t i o n a l D r u g N a m e s , U S P h a r m a c o p e i a , R o c k v i l l e 2 0 0 3 に開示される。抗糖尿病薬は、全てのインスリンおよびインスリン誘導物、例えば L a n t u s (登録商標) (www.lantus.comを参照のこと) 又は A p i d

50

ra (登録商標)、及び他の速効型インスリン (US 6,221,633 を参照のこと)、WO 01/04146 に記載される GLP-1 受容体モジュレータ、又は例えば Novo Nordisk A/S の WO 98/08871 に開示されるものを含む。

【0035】

経口で有効な血糖降下活性成分としては、好ましくは、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、経口 GLP-1 アゴニスト、DPP-IV 阻害剤、カリウムチャンネル開口薬、例えば WO 97/26265 および WO 99/03861 に開示されるもの、インスリン感作剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤、グルコース取り込みのモジュレータ、脂質代謝を改変して血中脂質組成の変化をもたらす化合物、食物摂取又は食物吸収を低減させる化合物、PPAR および PXR モジュレータ並びにベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分が挙げられる。

10

【0036】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物はインスリンと組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、肝臓グルコース産生に影響を与える物質、例えばグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤 (WO 01/94300、WO 02/096864、WO 03/084923、WO 03/084922、WO 03/104188 を参照のこと) と組み合わせられる。

20

【0037】

1 つの実施態様において、式 I の化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジドまたはグリメピリドと組み合わせて投与される。

【0038】

1 つの実施態様において、式 I の化合物は、ベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャンネルに対して作用する活性成分、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドまたはレパグリニドと組み合わせて投与される。

1 つの実施態様において、式 I の化合物は、ピグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

さらなる実施態様において、式 I の化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与される。

30

【0039】

1 つの実施態様において、式 I の化合物は、チアゾリジンジオン、例えばシグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたは Dr. Reddy's Research Foundation の WO 97/41097 に開示されている化合物、特に 5 - [[4 - [(3,4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニルメトキシ] フェニル] メチル] - 2,4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0040】

1 つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば WO 98/19998、WO 99/61431、WO 99/67278、WO 99/67279、WO 01/72290、WO 02/38541、WO 03/040174 に記載されるような DPP-IV 阻害剤、特に P 93/01 (1 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンタンアンモニウムクロリド)、P 31/98、LAF 237 (1 - [2 - [3 - ヒドロキシアダマンタ - 1 - イルアミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - (S) - カルボニトリル)、TS 021 ((2S,4S) - 4 - フルオロ - 1 - [[(2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリルモノベンゼンスルホネート) と組み合わせて投与される。

40

【0041】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、PPAR ガンマアゴニスト、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾンと組み合わせて投与される。

50

1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004/007571、WO2004/052902、WO2004/052903に直接的又は間接的に開示されるような、SGLT-1及び/又はSGLT-2に対する阻害作用を有する化合物と組み合わせ投与される。

【0042】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、 α -グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボースと組み合わせ投与される。

1つの実施態様において、式Iの化合物は、上述の化合物の1つより多くと組み合わせ、例えば、スルホニル尿素およびメトホルミンと、スルホニル尿素およびアカルボースと、レパグリニドおよびメトホルミンと、インスリンおよびスルホニル尿素と、インスリンおよびメトホルミンと、インスリンおよびトログリタゾンと、インスリンおよびロバスタチンなどと組み合わせ投与される。

10

【0043】

脂質モジュレータ

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、HMGCoA還元酵素阻害剤、例えば、ロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、イバスタチン、イタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンと組み合わせ投与される。

【0044】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、胆汁酸吸収抑制剤（例えばUS6,245,744、US6,221,897、US6,277,831、EP0683773、EP0683774を参照のこと）と組み合わせ投与される。

20

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、重合体胆汁酸吸着剤、例えばコレステルアミン、コレセベラムと組み合わせ投与される。

【0045】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO0250027に記載されるようなコレステロール吸収抑制剤、又はエゼチミブ、チケシド、パマケシドと組み合わせ投与される。

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、LDL受容体誘導剤（例えばUS6,342,512を参照のこと）と組み合わせ投与される。

【0046】

30

1つの実施態様において、式Iの化合物は、増量剤、好ましくは不溶性の増量剤（例えばイナゴマメ/Caromax（登録商標）（Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6）参照）と組み合わせ投与される。Caromaxは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH (Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)のイナゴマメ含有製品である。Caromax（登録商標）との組み合わせは1つの製剤で、または、式Iの化合物とCaromax（登録商標）との別々の投与が可能である。Caromax（登録商標）はこの点に関して、食品、例えばベーカリー製品またはミューズリーバーの形態で投与することもできる。

40

【0047】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、PPARアルファアゴニストと組み合わせ投与される。

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、AZ242（テサグリタザル、(S)-3-(4-[2-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)エトキシ]フェニル)-2-エトキシプロピオン酸）、BMS 298585（N-[（4-メトキシフェノキシ）カルボニル]-N-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル]グリシン）又はWO99/62872、WO9

50

9 / 6 2 8 7 1、WO 0 1 / 4 0 1 7 1、WO 0 1 / 4 0 1 6 9、WO 9 6 / 3 8 4 2 8、WO 0 1 / 8 1 3 2 7、WO 0 1 / 2 1 6 0 2、WO 0 3 / 0 2 0 2 6 9、WO 0 0 / 6 4 8 8 8 若しくは WO 0 0 / 6 4 8 7 6 に記載されるような混合 P P A R アルファ / ガンマ アゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 0 4 8 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、フィブレート、例えばフェノフィブレート、ゲムフィプロジル、クロフィブレート、ベザフィブレートと組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、ニコチン酸又はナイアシンと組み合わせて投与される。

10

【 0 0 4 9 】

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、C E T P 阻害剤、例えば C P - 5 2 9、4 1 4 (トルセトラピブ) と組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、A C A T 阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、M T P 阻害剤、例えばインプリタピドと組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、抗酸化剤と組み合わせて投与される。

【 0 0 5 0 】

20

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、リポタンパク質リパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、A T P シトレートリアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、スクアレン合成酵素阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、リポタンパク質 (a) アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 0 5 1 】

肥満抑制剤

30

本発明の 1 つの実施態様において、式 I の化合物は、リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタットと組み合わせて投与される。

1 つの実施態様において、さらなる活性成分は、フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

別の実施態様において、さらなる活性成分はシブトラミンである。

【 0 0 5 2 】

さらなる実施態様において、式 I の化合物は、C A R T モジュレータ (「 C o c c a i n e - a m p h e t a m i n e - r e g u l a t e d t r a n s c r i p t i n f l u e n c e s e n e r g y m e t a b o l i s m , a n x i e t y a n d g a s t r i c e m p t y i n g i n m i c e 」 A s a k a w a , A , e t a l . , M . : H o r m o n e a n d M e t a b o l i c R e s e a r c h (2 0 0 1) , 3 3 (9) , 5 5 4 - 5 5 8) 、 N P Y アンタゴニスト、例えばナフタレン - 1 - スルホン酸 { 4 - [(4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ) メチル] シクロヘキシルメチル } アミド塩酸塩 (C G P 7 1 6 8 3 A)) 、 M C 4 アゴニスト (例えば 1 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] アミド ; (W O 0 1 / 9 1 7 5 2)) 、 オレキシアンタゴニスト (例えば 1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩 (S B - 3 3 4 8 6 7 - A)) 、 H 3 アゴニスト (3 - シクロヘキシル - 1 - (4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 , 6 , 7 -

40

50

テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO00/63208));TNFアゴニスト、CRFアンタゴニスト、例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO00/66585)、CRFBPアンタゴニスト(例えばウロコルチン)、ウロコルチンアゴニスト、 β 3アゴニスト(例えば1-(4-クロロ-3-メタンシルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO01/83451))、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、CCK-Aアゴニスト(例えば{2-[4-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5-(2-シクロヘキシルエチル)チアゾール-2-イルカルバモイル]-5,7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO99/15525))、セロトニン再取り込み阻害剤(例えばデクスフェンフルアミン)、混合セロトニン作用性及びノルアドレナリン作用性化合物(例えばWO00/71549)、5HTAアゴニスト、例えば1-(3-エチルベンゾフラン-7-イル)ピペラジンシュウ酸塩(WO01/09111)、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン(例えばヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物(6-ベンジルオキシ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸第三級ブチルエステル(WO01/85695))、TRHAアゴニスト(例えばEP0462884を参照のこと)、脱共役タンパク質2若しくは3モジュレータ、レプチンアゴニスト(例えばLee, Daniel W.;Leinung, Matthew C.;Rozhavskaaya-Arena, Marina;Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881を参照のこと)、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシ)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えばWO00/40569)、PPARモジュレータ(例えばWO00/78312)、RXRモジュレータ又はTR- β アゴニストと組み合わせて投与される。

【0053】

本発明の1つの実施態様において、さらなる活性成分はレプチンである。

1つの実施態様において、さらなる活性成分はデキサメタゾン、アンフェタミン、マジンドール又はフェンテルミンである。

1つの実施態様において、式Iの化合物は、冠循環及び血管系に対して効果を有する医薬、例えばACE阻害剤(例えばラミプリル)、アンギオテンシン-レニン系に作用する医薬、カルシウムアンタゴニスト、ベータ遮断薬などと組み合わせて投与される。

【0054】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、抗炎症性作用を有する医薬と組み合わせて投与される。

1つの実施態様において、式Iの化合物は、癌治療及び癌予防に使用される医薬と組み合わせて投与される。

本発明の化合物と上述の化合物の1つ又はそれ以上及び場合により1つ又はそれ以上の他の薬理的に活性な物質との全ての適切な組合せが、本発明により与えられる保護内にあるとみなされることが理解されるだろう。

【0055】

化合物の活性は以下のように試験した：

ウサギ、ラット及びブタの小腸からの刷子縁膜小胞の調製

小腸の腸細胞からの刷子縁膜小胞の調製を、いわゆるMg²⁺沈殿法により実施した。小腸の粘膜を掻き取り、そして氷冷Tris/HCl緩衝液(pH7.1)/300mMマンニトール、5mM EGTA 60ml中に懸濁した。氷冷蒸留水で300mlに希釈した後、氷冷しながら2×1分、最大出力の75%でUltraturrax(18シャフト、IKA Werk Staufen, FRG)を用いてホモジナイズした。1M

10

20

30

40

50

MgCl₂溶液3mlを添加した後(最終濃度10mM)、混合物を厳密に15分間0で放置した。Mg²⁺を添加することにより細胞膜が凝集し、刷子縁膜を除いて沈殿を生じた。3000×g(5000rpm、SS-34ローター)で15分間遠心分離した後、沈殿を廃棄し、刷子縁膜を含有する上清を26700×g(15000rpm、SS-34ローター)で30分間遠心分離した。上清を廃棄し、そして沈殿をPotter Elvehjemホモジナイザー(Braun, Melsungen, 900rpm, 10ストローク)を使用して12mM Tris/HCl緩衝液(pH7.1)/60mMマンニトール、5mM EGTA 60ml中で再ホモジナイズした。1M MgCl₂溶液0.1mlを添加し、そして15分間0でインキュベートした後、再度3000×gで15分間遠心分離した。次いで上清を再度46000×g(20000rpm、SS-34ローター)で30分間遠心分離した。沈殿を20mM Tris/Hepes緩衝液(pH7.4)/280mMマンニトール30ml中に入れ、そして1000rpmでPotter Elvehjemホモジナイザー中20ストロークにより均質に再懸濁した。48000×g(20000rpm、SS-34ローター)で30分間遠心分離した後、沈殿をTris/Hepes緩衝液(pH7.4)/280mMマンニトール0.5~2ml(最終濃度20mg/ml)に入れ、27ゲージ針のツベルクリンシリンジを使用して再懸濁した。

10

【0056】

小胞は標識または輸送試験のために調製後直接使用するか、または、液体窒素中に4mgずつ-196で保存した。

20

【0057】

ラット小腸から刷子縁膜小胞を調製するために、6~10匹の雄性Wistarラット(Kastengrund、Aventis Pharmaで飼育)を断首により屠殺し、小腸を取り出し、冷等張性食塩水ですすいだ。腸を切断し、粘膜を掻き取った。刷子縁膜を単離するための操作は上記のとおり行った。細胞骨格画分を除去するために、ラット小腸由来の刷子縁膜小胞をカオトロピックイオンとしてKSCNを用いて処理した。

【0058】

ウサギ小腸から刷子縁膜を調製するために、テトラカインHCl2.5mg、m-ブトラミド100mg及びヨウ化メベゾニウム25mgの水溶液0.5mlを静脈内注射することによりウサギを屠殺した。小腸を取り出し、氷冷生理食塩水ですすぎ、-80で窒素下にてプラスチックバッグ中で凍結させて4~12週間保存した。膜小胞の調製のために、凍結した腸を水浴中30で解凍し、次いで粘膜を掻き取った。膜小胞を得るための操作は上記のように行った。

30

【0059】

ブタ腸から刷子縁膜小胞を調製するために、屠殺したばかりのブタ由来の空腸の断片を氷冷等張性食塩水ですすぎ、そして-80で窒素下にてプラスチックバッグ中で凍結させた。膜小胞の調製は上記のように行った。

【0060】

刷子縁膜小胞によるグルコース取り込みの測定

[¹⁴C]標識グルコースの刷子縁膜小胞への取り込みを、膜濾過法により測定した。10mM Tris/Hepes緩衝液(pH7.4)/300mMマンニトール中の刷子縁膜小胞懸濁液10μlを20において、10mM Tris/Hepes緩衝液(pH7.4)/100mM NaCl/100mM中の10pM [¹⁴C]Dグルコース及び適切な濃度の該当する阻害剤(5~200μM)の溶液90μlに添加した。

40

【0061】

15秒間インキュベートした後、氷冷停止溶液(10mM Tris/Hepes緩衝液(pH7.4)/150mM KCl)1mlを添加することにより輸送過程を停止し、そして小胞懸濁液を25~35mbarの真空下で硝酸セルロースメンブレンフィルター(0.45μm、25mm直径、Schleicher & Schuell)を通して即時に吸引濾過した。フィルターを5mlの氷冷停止溶液で洗浄した。各測定は2連また

50

は3連の測定で行った。

【0062】

放射標識基質の取り込みを測定するために、メンブレンフィルターを適切なシンチレーター (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main) 4ml に溶解し、放射能を液体シンチレーション測定により決定した。標準試料を使用する機器の校正の後、そして存在するあらゆる化学発光について補正した後、dpm (分当たり崩壊) として測定値を得た。

【0063】

選択された物質についてのウサギ小腸刷子縁膜小胞に対する輸送アッセイにおいて得られた IC_{50} データに基づく活性に関して活性成分を比較した (絶対値は種依存性及び実験依存性であると考えられる)。

10

【0064】

化合物の活性を調べるためのさらなる方法は、ヒトナトリウム依存性グルコース輸送体 1 (SGLT1, SLC5A1) のインピットにおける輸送活性の障害である：

1. ヒト SGLT1 用の発現ベクターのクローニング

ヒト SGLT1 のための cDNA を pcDNA4/TO ベクター (Invitrogen) に、Sambrook et al. (Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Edition) に記載されるような分子生物学の標準的方法により導入した。挿入部分のその後の配列決定により、Hediger et al. (Hediger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 5748-5752.) により記載され、GenBank 配列データベース (GenBank Accession Number: M24847) に登録されたヒト SGLT1 についての塩基配列の塩基 11 ~ 2005 との完全な同一性が明らかとなった。塩基 11 ~ 2005 はヒト SGLT1 の完全コード領域に対応する。

20

【0065】

2. ヒト SGLT1 の誘導性発現を用いた組換え細胞株の製造

ヒト SGLT1 の発現ベクターを、FuGene6 リポフェクション (Roche) により CHO-TRex 細胞 (Invitrogen) に導入した。単細胞クローンを選択するために、ゼオシン $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Invitrogen) を、細胞培養培地 (10% ウシ胎仔血清 (BD Biosciences)、プラストサイジン $510 \mu\text{g}/\text{ml}$ (CN Biosciences)、ペニシリン 100 単位 $/\text{ml}$ 、ストレプトマイシン 100 単位 $/\text{ml}$ を補給した Nutrient Mixture F-12 (Ham), (Invitrogen)) に加えた。選択により得られた単細胞クローンの機能性を、放射標識メチル α -D-グルコピラノシドに対するそれらの取り込み活性により試験した。メチル α -D-グルコピラノシドに対する最も高い取り込み活性を有する細胞クローン (本明細書以下では CHO-TRex-hSGLT1 と呼ぶ) をさらなる実験のために選択し、そしてゼオシン $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下で培養を続けた。

30

【0066】

3. メチル α -D-グルコピラノシド (α -MDG) の取り込みに対する試験物質の阻害性作用の測定

40

CHO-TRex-hSGLT1 細胞を、Cytostar-T シンチレーティング 96 ウェルプレート (Amersham Biosciences) において 1 ウェルあたり 50000 細胞の濃度で細胞培養培地中に播種し、そして 24 時間培養した。組換えヒト SGLT1 の発現を、テトラサイクリン $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ をさらに 24 時間加えることにより誘導した。 α -MDG 取り込み実験のために、細胞を PBS で洗浄し、次いで 37 °C で一時間飢餓状態 (10% ウシ胎仔血清を補充した PBS) にした。輸送アッセイ緩衝液 (塩化ナトリウム 140 mM 、塩化カリウム 2 mM 、塩化マグネシウム 1 mM 、塩化カルシウム 1 mM 、HEPES/Tris 10 mM 、pH 7.5) を用いるさらなる洗浄工程の後、試験物質の不在下又は種々の濃度での存在下のいずれかで室温にて 15 分間細胞をイ

50

ンキュベートした。試験物質を、ジメチルスルホキシド中の10 mMストック溶液から始めて輸送アッセイ緩衝液中で適切に希釈した(40 μ l/ウェル)。次いで放射標識メチル α -D-[U- 14 C]グルコピラノシド(Amersham)及び非標識メチル α -D-グルコピラノシド(Across)の混合物10 μ lを加えることによりアッセイを開始した。アッセイにおけるメチル α -D-グルコピラノシドの最終濃度は50 μ Mであった。室温での30分のインキュベーション時間後、50 μ l/ウェルの輸送アッセイ緩衝液中メチル α -D-グルコピラノシド10 mM(4)を加えることにより反応を停止させ、細胞による放射能取り込みをMicroBeta Scintillation Microplate Reader(Wallac)で測定した。試験物質の最大半減阻害性作用(IC50)を以下の方法で決定した:

10

【0067】

1. 0%阻害に対する値の確立。これは、ナトリウム含有輸送アッセイ緩衝液中で測定される、物質の不在下での測定値である。

2. 100%阻害に対する値の確立。これは、ナトリウム非含有輸送アッセイ緩衝液(塩化コリン140 mM、塩化カリウム2 mM、塩化マグネシウム1 mM、塩化カルシウム1 mM、HEPES/Tris 10 mM、pH 7.5)中で測定される、物質の不在下での測定値である。

3. 種々の濃度の試験物質の存在下で行われた測定についての阻害パーセントの計算。次に、これらから、メチル α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%減少させた試験物質の濃度(IC50)を確定することが可能になった。

20

【0068】

試験物質のIC50値(μ M)

[メチル α -D-グルコピラノシドの取り込みのインビトロ試験]

【表1】

実施例番号	IC ₅₀ [μ M]
3	0.043
6	0.133
9	0.081
12	0.139
15	0.170
18	0.080
21	0.047
22	0.144
24	0.208
31	0.252
33	0.070
36	0.043

30

40

【0069】

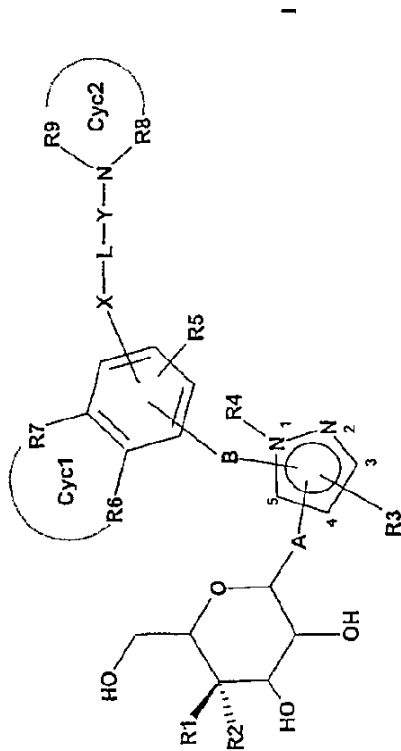
以下に詳述される実施例は、本発明を説明するために役立つが、本発明を制限することはない。

【実施例】

【0070】

【表 2】

表 1 : 式 I の化合物



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [分]
1	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	-	505.47	1.19
2	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522.57	1.74
3	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	CO	535.44	1.15
4	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	537.44	1.13
5	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	523.38	1.15
6	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	509.33	1.02
7	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	523.42	1.36
8	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	509.29	1.08
9	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	552.29	1.13
10	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	525.31	1.02
11	H	F	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₂ CH ₂ OH]C H ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	551.30	0.95
12	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	549.30	1.07

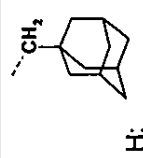
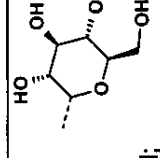
10

20

30

40

【表 3】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [分]
13	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	534.54	1.77
14	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	548.56	1.83
15	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	520.52	1.67
16	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	535.32	1.06
17	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	496.43	1.37
18	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	524.26	1.34
19	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	538.28	1.26
20	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH=CH-	CO	494.28	1.10
21	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	570.33	1.14
22	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522.52	1.74
23	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H;	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	614.45	2.11
24	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H;	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	628.25	1.07
25	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[SO ₃ H]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	615.42	1.64
26	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHOSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	603.41	1.56
27	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	588.50	1.60
28	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	616.52	1.61

10

20

30

40

【表 4】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	MS*	t _R [分]
29	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536.48 1.58
30	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536.54 1.84
31	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	494.12 2.77
32	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	494.97 0.97
33	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	481.19 1.02
34	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	521.16 1.00
35	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	507.16 1.20
36	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	不検出 不検出
37	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	不検出 不検出

関連は実験項中の実施例の説明に示される。

* LCMSの勾配：アセトニトリル + 0.05% TFA : 水 + 0.05% TFA : 5 : 95 (0分) ~ 95 : 5 (2.5分) ~ 95 : 5 (3分) ; カラム : YMC J'sphere 33 × 2, 4 □ M、1.3 mL / 分流量 (勾配1)。

これらと異なるさらなるLCMS勾配は、実験項で示される：

勾配2：0分 96% H₂O (0.05% TFA) から2.0分 - 95% MeCN、次いで2.4分まで95% MeCN ; 次いで2.45分で4% MeCNにする ; 1 mL / 分 ; 110 - 1000 MW ; 0.4 □ L (YMC J'sphere ODS H80 20 × 2 1.4 □ □ □ □)

勾配3：0分 95% H₂O (5 mmol 酢酸アンモニウム) から95% MeCNにて3.5分、次いで2分間95% MeCN ; 次いで1分で5% MeCNにする ; 0.5 mL / 分 ; 115 - 1000 MW ; 1 □ L (Merck Purospher 3 □, 2 × 55 mm)、□ □

【0072】

本発明はさらに、一般式Iの化合物の製造のための方法に関する。

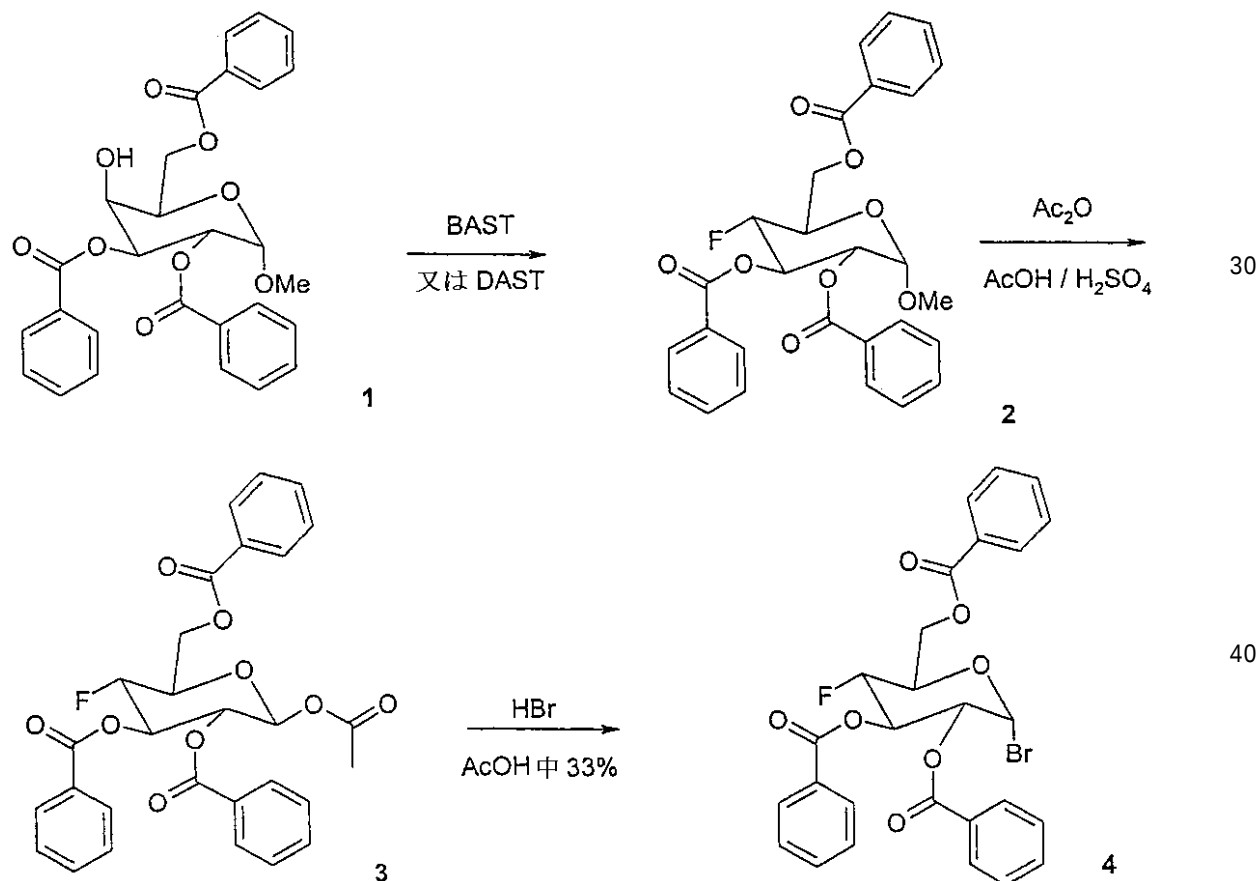
実施例の製造は、以下に詳細に記載される。本発明の化合物は、WO0414932及びWO0418491に記載される方法と同じように、またはそれらに従って得ることができる。

【0073】

実験項：

【化2】

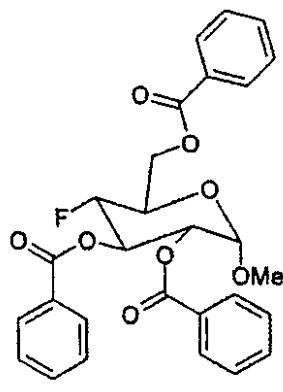
反応スキーム：□-ブロモグリコシド4の合成



【0074】

メチル2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-フルオロ-4-デオキシ-α-D-グルコピラノシド(2)

【化 3】



10

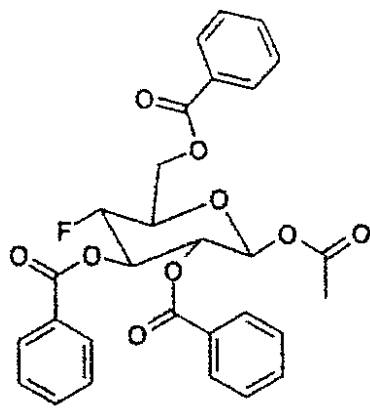
3.0 g のメチル 2,3,6 - トリ - O - ベンゾイル - α - D - ガラクトピラノシド (Reist et al., J. Org. Chem 1965, 30, 2312) を、ジクロロメタン中に導入し、そして -30 に冷却した。次いで三フッ化 [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] 硫黄 (BAST) 3.06 ml を滴下した。反応溶液を室温まで温め、そして 12 時間撹拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、そして有機相を H_2O 、 $NaHCO_3$ 溶液及び飽和 $NaCl$ 溶液で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル及びヘプタンから結晶化させた。生成物 2 1.95 g を無色固体として得た。 $C_{28}H_{25}FO_8$ (508.51) MS (ESI⁺) 526.18 (M + NH_4^+)。あるいは、2.8 当量の三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) を使用して反応を行うこともできる；この場合、反応溶液を添加後 18 時間還流する。後処理は上記と同じように行う。

20

【0075】

1 - O - アセチル - 2,3,6 - トリ - O - ベンゾイル - 4 - フルオロ - 4 - デオキシグルコース (3)

【化 4】



30

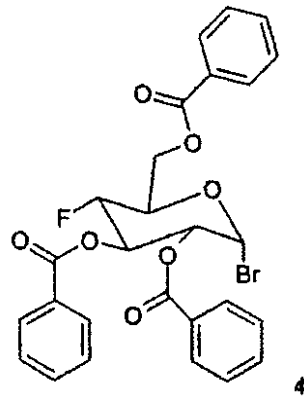
化合物メチル 2,3,6 - トリ - O - ベンゾイル - 4 - フルオロ - 4 - デオキシ - α - D - グルコピラノシド 12.0 g を無水酢酸 150 ml に懸濁した。濃硫酸 8.4 ml を氷酢酸 150 ml と混合し、氷冷しながらこの混合物に加えた。混合物を室温で 60 時間撹拌した。混合物を $NaHCO_3$ 溶液に注ぎ、そしてこの溶液をジクロロメタンで抽出した。有機相を $NaCl$ 溶液で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶した。生成物 3 5.97 g を無色固体として得た。 $C_{29}H_{25}FO_9$ (536.52) MS (ESI⁺) 554.15 (M + NH_4^+)

40

【0076】

1 - プロモ - 4 - デオキシ - 4 - フルオロ - 2,3,6 - トリ - O - ベンゾイル - アルファ - D - グルコース (4)

【化 5】



10

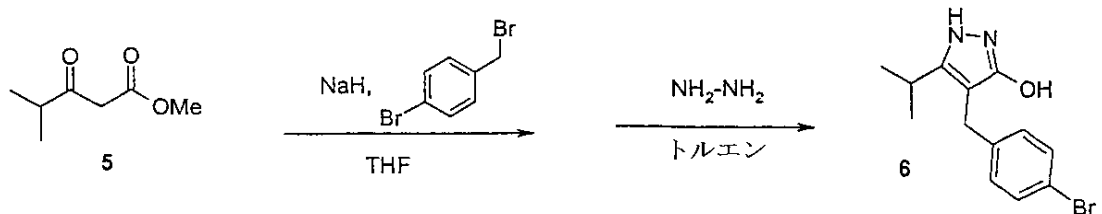
1 - O - アセチル - 2, 3, 6 - トリ - O - ベンゾイル - 4 - フルオロ - 4 - デオキシグルコース 1.44 g を、氷酢酸中の臭化水素酸 (33%) 20 ml に溶解し、そして室温で撹拌した。5 時間後、この混合物を氷水に注ぎ、そして水相を 3 回ジクロロメタンで抽出した。集めた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムを通して酢酸エチル / ヘプタン 70 : 30 を用いて濾過した。生成物 4 1.40 g を無色固体として得た。C₂₇H₂₂BrFO₇ (557.37) MS (ESI⁺) 574.05 / 576.05 (M + NH₄⁺)

【0077】

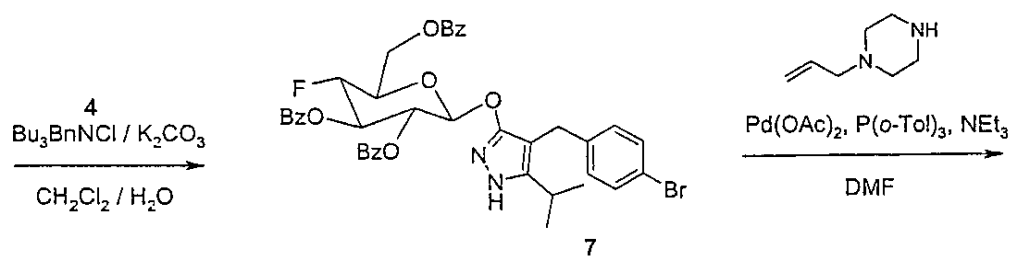
20

【化 6】

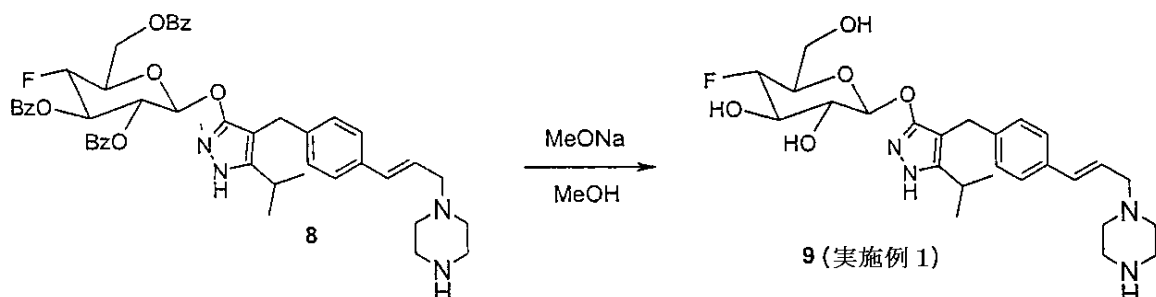
反応スキーム I : 実施例 1 の合成



30



40

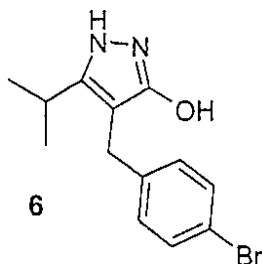


50

【 0 0 7 8 】

4 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - イソプロピルピラゾ - 3 - オール (6) :

【 化 7 】



10

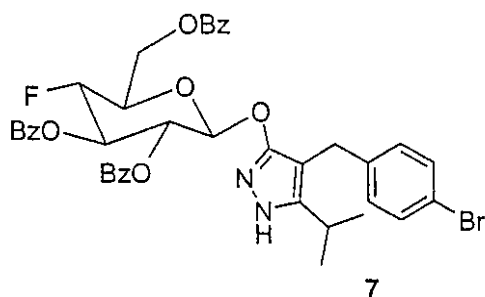
メチルイソブチリルアセテート (5) 15.2 g をテトラヒドロフラン 250 ml 中の水素化ナトリウム (60% , 3.85 g) の懸濁液に氷冷しながら加えた。THF 100 ml 中の 4 - ブロモベンジルブロミド 20.0 g の溶液を次いで加え、そしてこの混合物を室温で 48 時間撹拌した。H₂O 300 ml 及び EtOAc 300 ml を加えた後、有機相を MgSO₄ で乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。得られた粗生成物をトルエン 120 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 (8.01 g) と混合し、そして水トラップを用いて 12 時間加熱還流した。反応混合物を 50 ml の体積になるまで濃縮し、そして 0℃ に冷却した。結晶化した生成物を吸引濾過し、そしてヘプタンで洗浄した。化合物 6 10.8 g を淡黄色固体として得た。C₁₃H₁₅BrN₂O (295.18) MS (ESI⁺) 294.04 (M + H⁺) 。

20

【 0 0 7 9 】

化合物 7 :

【 化 8 】



30

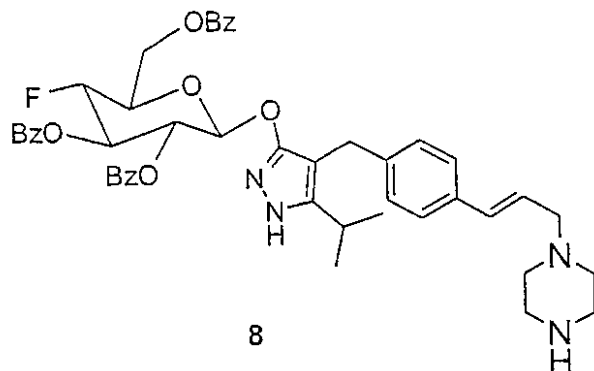
4 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - イソプロピルピラゾ - 3 - オール (6) 530 mg 及び臭化物 4 1.50 g を塩化メチレン 50 ml に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム 1.86 g、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム 91 mg 及び水 0.8 ml を続けて添加し、次いでそれを室温にて 24 時間撹拌した。反応溶液を分液漏斗に移し、水そして飽和塩化ナトリウム溶液で続けて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン) で分離した。化合物 7 193 mg を無色固体として得た。C₄₀H₃₆BrF₂N₂O₈ (771.6) MS (ESI⁺) 773.1 (M + H⁺) 。

40

【 0 0 8 0 】

化合物 8 :

【化 9】



10

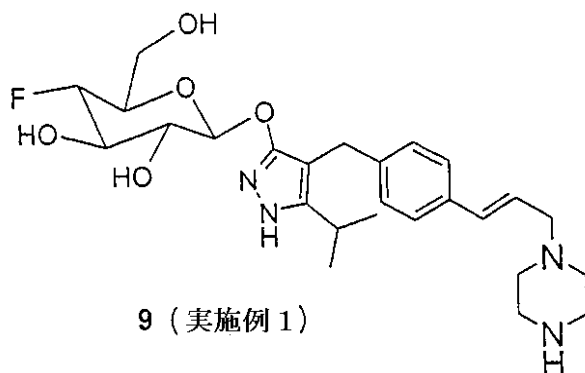
グリコシド 7 193 mg を DMF 1.25 ml に溶解し、そして $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2.3 mg、トリ - O - トリルホスフィン 6.09 mg、トリエチルアミン 0.25 ml 及び 1 - アリルピペラジン 84.6 ml を加えた。反応混合物を油浴で 100 に 18 時間加熱した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) で精製した。化合物 8 117 mg を無色ろう状物として得た。 $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{FN}_4\text{O}_8$ (816.9) MS (ESI⁺) 817.05 (M + H⁺)。

【0081】

化合物 9 (実施例 1) :

【化 10】

20



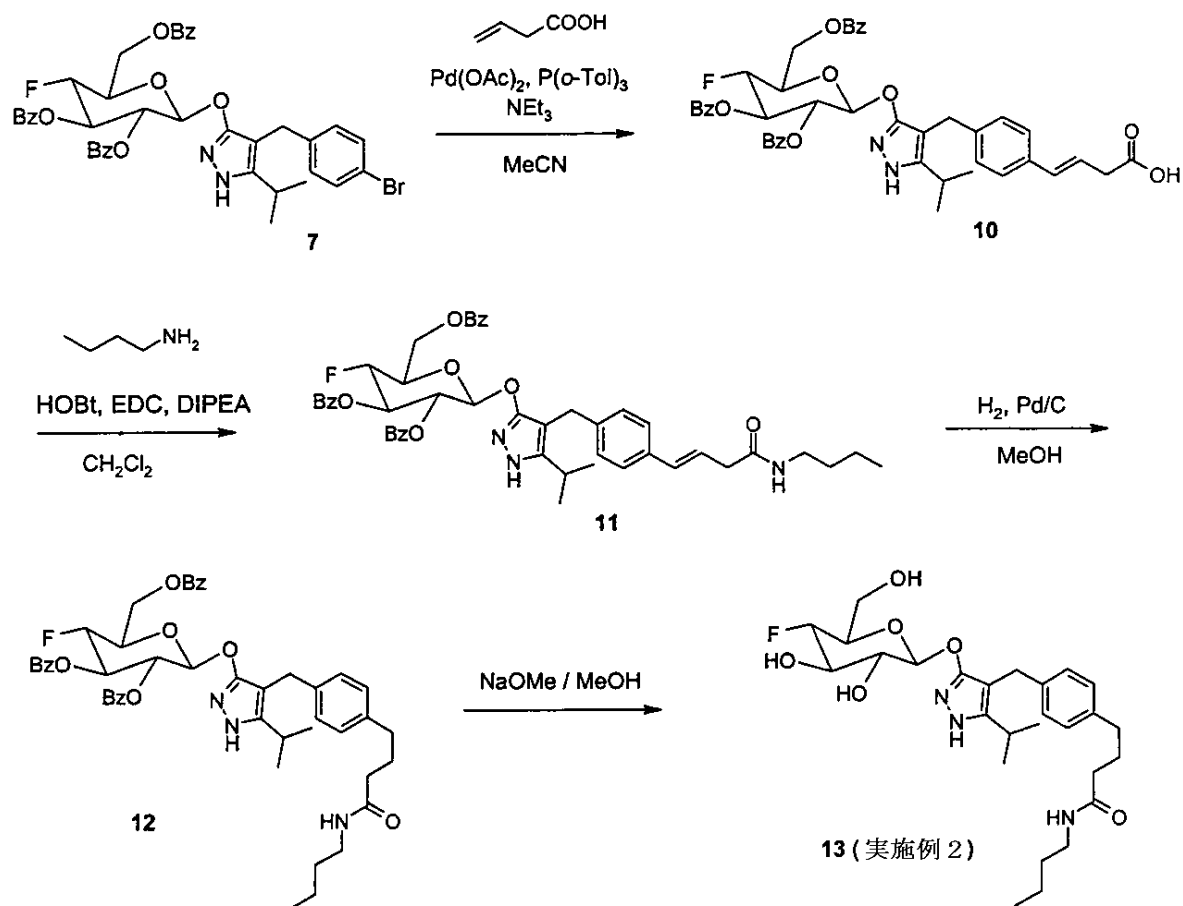
30

グリコシド 8 98 mg をメタノール / 水 / トリエチルアミン (3 : 3 : 1) の混合物 4 ml に入れ、そして室温で 48 時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア) で精製した。化合物 9 34 mg を無色固体として得た。 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_5$ (504.61) MS (ESI⁺) 505.47 (M + H⁺)。

【0082】

【化 1 1】

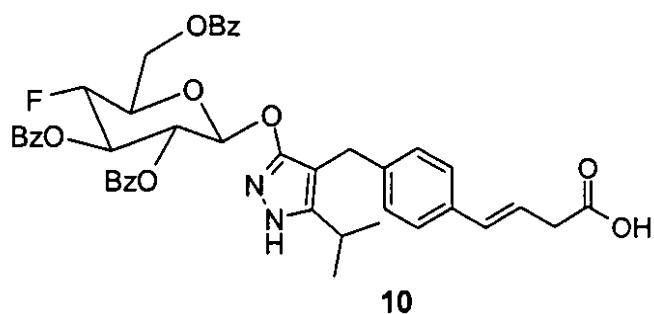
反応スキーム II：実施例 2 の合成



【 0 0 8 3】

化合物 1 0：

【化 1 2】



グリコシド 7 7.20 g をアセトニトリル 109 ml に溶解し、そして $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 41.9 mg、トリ - O - トリルホスフィン 113.6 mg、トリエチルアミン 39.2 ml の及びビニル酢酸 1.04 g を加えた。反応混合物を 60 時間加熱還流した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{濃アンモニア} = 30 / 5 / 1$) で精製した。化合物 10 6.18 g のを無色ろう状物として得た。 $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_{10}$ (776.8)。

【 0 0 8 4】

化合物 1 1：

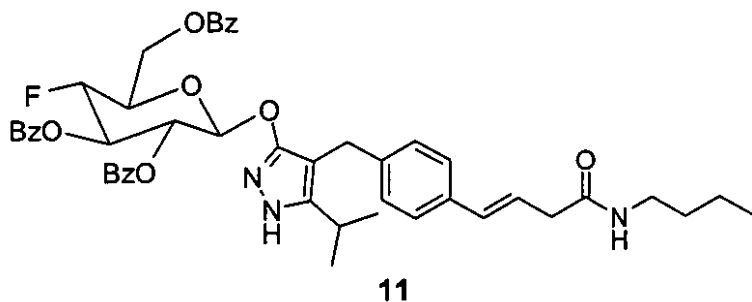
10

20

30

40

【化 13】

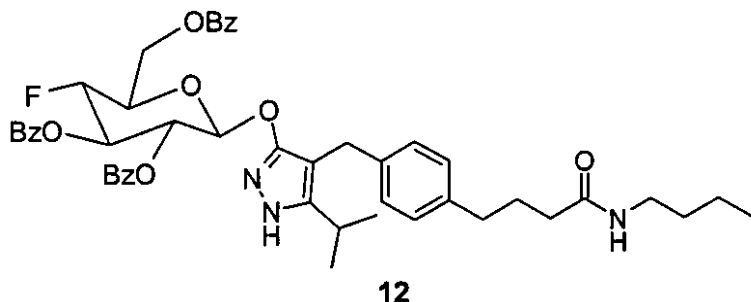


化合物 10 100 mg をジクロロメタン 4.00 ml に溶解し、そして n - ブチルアミン 9.41 mg、ジイソプロピルエチルアミン 119.8 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 26.1 mg 及び N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド 30 mg を加えた。反応混合物を 20 で 16 時間攪拌した。溶液を各場合において NaHCO₃ 溶液 5 ml、0.2 M 塩酸 5 ml 及び飽和 NaCl 溶液 5 ml で続けて洗浄した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をさらに精製することなく化合物 12 に変換した。C₄₈H₅₀FN₂₃O₉ (831.9)。

【0085】

化合物 12 :

【化 14】

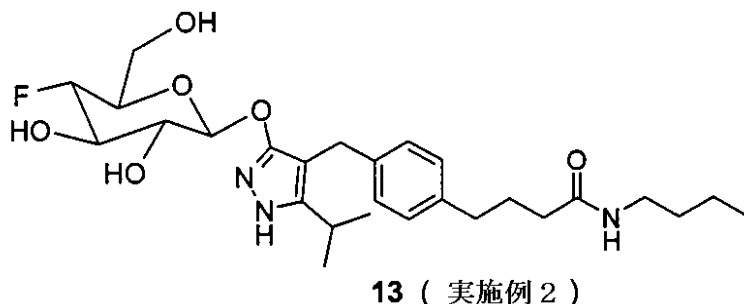


化合物 11 82 mg をメタノール 5.00 ml に溶解し、そして活性炭担持パラジウム 10.5 mg (10%) を加えた。反応混合物を 1 bar の H₂ 雰囲気下で 16 時間攪拌した。炭素担持パラジウムをろ別し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。粗生成物のシリカゲルでのさらなる精製は不要である。所望の化合物 12 72 mg を無色ろう状物として得た。C₄₈H₅₂FN₂₃O₉ (834.0)。

【0086】

化合物 13 (実施例 2) :

【化 15】

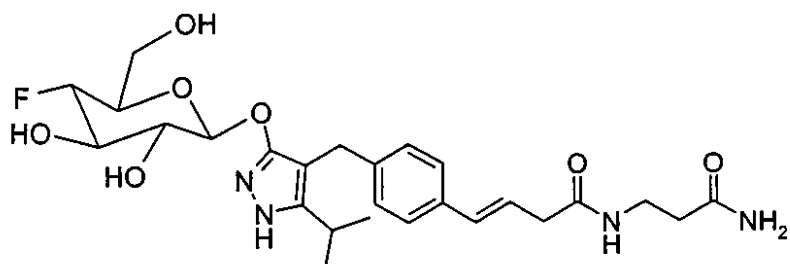


グリコシド 12 72 mg をメタノール 10 ml に溶解し、そして 2 M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 1.72 ml を加えた。反応混合物を 20 で 4 時間攪拌し、そして塩化アンモニウム 46.2 mg を加えた。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をシリカゲル (最初に酢酸エチル / ヘプタン = 5 / 1 を用い ; 続いて塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア = 30 / 5 / 1 を用いる) で精製した。化合物 13 24 mg を無色固体として得た。C₂₇H₄₀FN₃O₉ (521.63) ; MS (ESI⁺) 522.57 (M + H⁺)。

【 0 0 8 7 】

化合物 1 4 (実施例 3) :

【 化 1 6 】

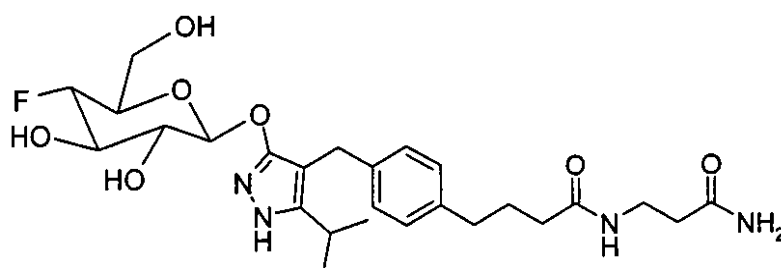
**14 (実施例 3)**

化合物 1 4 を、化合物 1 3 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 1 0 から開始したが、これを *n* - ブチルアミンではなく 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩と反応させ、そしてその後の水素化を行わずに、化合物 1 4 を無色固体として得た。C₂₆H₃₅FN₄O₇ (5 3 4 . 6) : MS (ESI⁺) 5 3 5 . 4 4 (M + H⁺) 。

【 0 0 8 8 】

化合物 1 5 (実施例 4) :

【 化 1 7 】

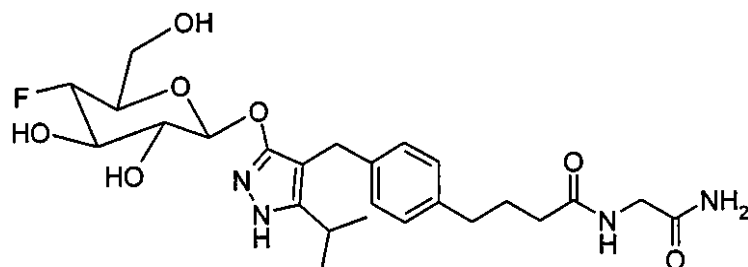
**15 (実施例 4)**

化合物 1 5 を、化合物 1 3 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 1 0 から開始したが、*n* - ブチルアミンではなく 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩と反応させて、化合物 1 5 を無色固体として得た。C₂₆H₃₇FN₄O₇ (5 3 6 . 6) : MS (ESI⁺) 5 3 7 . 4 4 (M + H⁺) 。

【 0 0 8 9 】

化合物 1 6 (実施例 5) :

【 化 1 8 】

**16 (実施例 5)**

化合物 1 6 を、化合物 1 3 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 1 0 から開始したが、*n* - ブチルアミンではなくグリシンアミド塩酸塩と反応させて、化合物 1 6 を無色ろう状物として得た。

C₂₅H₃₅FN₄O₇ (5 2 2 . 6) : MS (ESI⁺) 5 2 3 . 3 8 (M + H⁺) 。

【 0 0 9 0 】

化合物 1 7 :

10

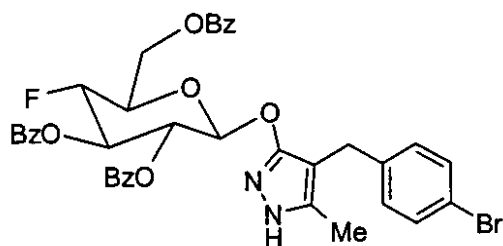
20

30

40

50

【化 19】

**17**

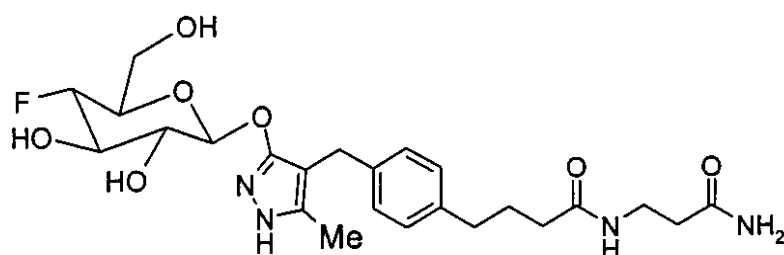
化合物 17 を、化合物 7 (スキーム I) について記載される合成経路と同じように合成した。しかし、イソブチリル酢酸メチルの代わりにアセト酢酸エチルを出発物質として使用した。化合物 17 を無色固体として得た。C₃₈H₃₂BrFN₂O₈ (743.6)。

10

【 0091】

化合物 18 (実施例 6) :

【化 20】

**18 (実施例 6)**

20

化合物 18 を、化合物 15 (実施例 4) について記載される合成と同じように合成した。しかし、グリコシド 10 の代わりにグリコシド 17 を出発物質として使用した。化合物 18 を無色ろう状物として得た。

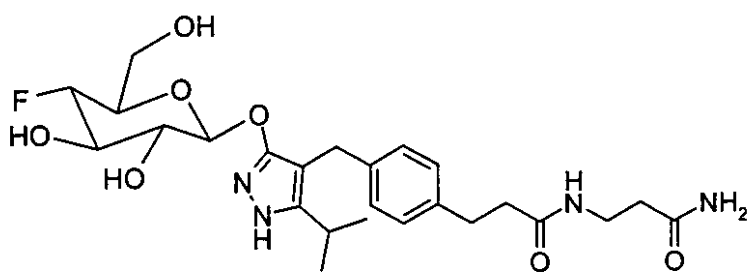
C₂₄H₃₃FN₄O₇ (508.6) : MS (ESI⁺) 509.33 (M + H⁺)。

【 0092】

化合物 19 (実施例 7) :

30

【化 21】

**19 (実施例 7)**

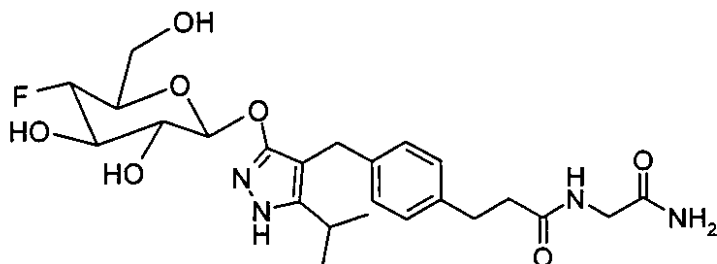
40

化合物 19 を、化合物 15 (実施例 4) について記載される合成と同じように合成した。しかし、プロモ化合物 7 を、ビニル酢酸の代わりにアクリル酸と反応させた。化合物 19 を無色ろう状物として得た。C₂₅H₃₅FN₄O₇ (522.6) : MS (ESI⁺) 523.42 (M + H⁺)。

【 0093】

化合物 20 (実施例 8) :

【化 2 2】

**20** (実施例 8)

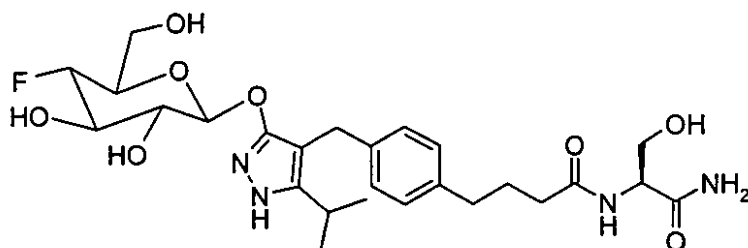
10

化合物 20 を、化合物 19 (実施例 7) について記載される合成と同じように合成した。しかし、アミドカップリンにおいて 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩をグリシンアミド塩酸塩と置き換えた。化合物 20 を無色ろう状物として得た。C₂₄H₃₃F N₄O₇ (508.6) : MS (ESI⁺) 509.29 (M + H⁺)。

【0094】

化合物 21 (実施例 9) :

【化 2 3】

**21** (実施例 9)

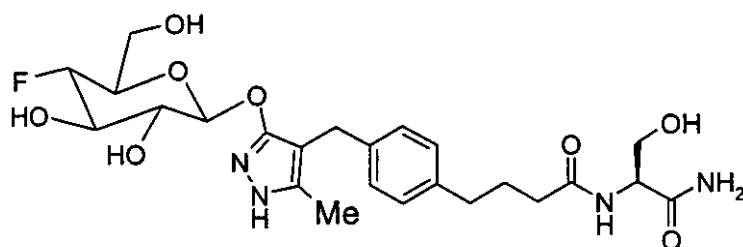
20

化合物 21 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなく L - セリンアミド塩酸塩と反応させて、化合物 21 を無色固体として得た。C₂₆H₃₇F N₄O₈ (552.6) : MS (ESI⁺) 553.29 (M + H⁺)。

【0095】

化合物 22 (実施例 10) :

【化 2 4】

**22** (実施例 10)

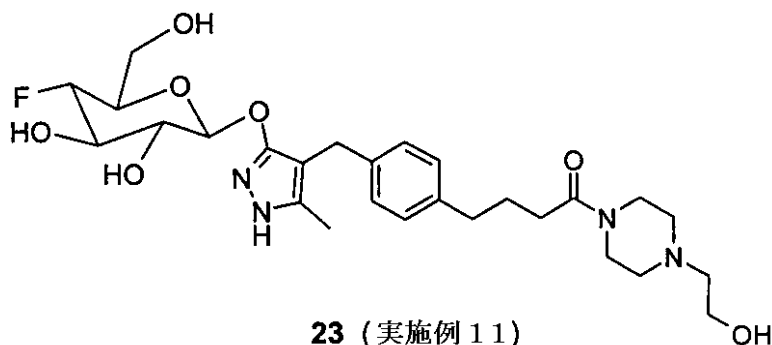
40

化合物 22 を、化合物 18 (実施例 6) について記載される合成と同じように合成した。グリコシド 17 から開始したが、3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩ではなく L - セリンアミド塩酸塩と反応させて、化合物 22 を無色ろう状物として得た。C₂₄H₃₃F N₄O₈ (524.6) : MS (ESI⁺) 525.31 (M + H⁺)。

【0096】

化合物 23 (実施例 11) :

【化 2 5】



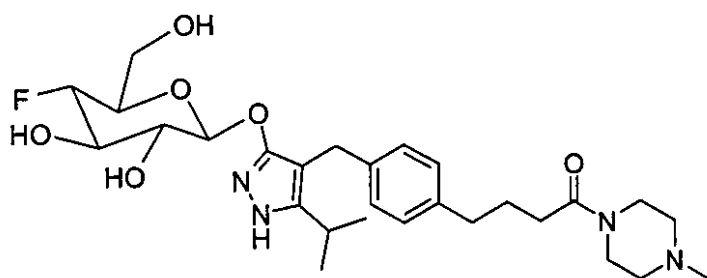
10

化合物 23 を、化合物 18 (実施例 6) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 17 から開始したが、3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩ではなく N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンと反応させて、化合物 23 を無色ろう状物として得た。 $C_{27}H_{39}FN_4O_7$ (550.6) : MS (ESI⁺) 551.30 (M + H⁺)。

【0097】

化合物 24 (実施例 12) :

【化 2 6】



20

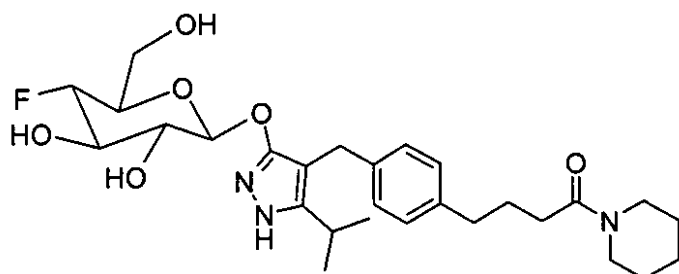
化合物 24 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなく N - メチルピペラジンと反応させて、化合物 24 を無色ろう状物として得た。 $C_{28}H_{41}FN_4O_6$ (548.7) : MS (ESI⁺) 549.30 (M + H⁺)。

30

【0098】

化合物 25 (実施例 13) :

【化 2 7】



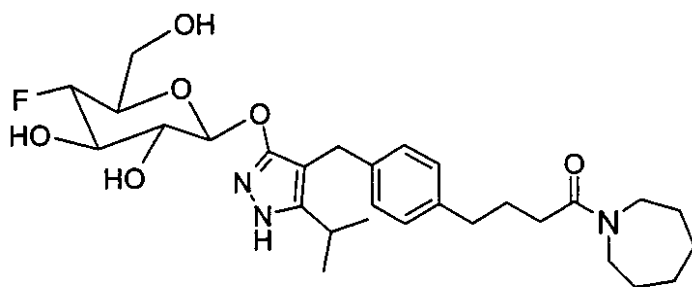
40

化合物 25 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなくピペリジンと反応させて、化合物 25 を無色ろう状物として得た。 $C_{28}H_{40}FN_3O_6$ (533.7) : MS (ESI⁺) 534.54 (M + H⁺)。

【0099】

化合物 26 (実施例 14) :

【化 2 8】

**26 (実施例 14)**

10

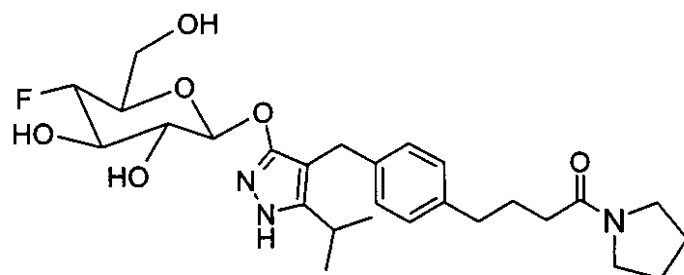
化合物 26 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、*n*-ブチルアミンではなくヘキサヒドロ-1*H*-アゼピンと反応させて、化合物 26 を無色ろう状物として得た。

$C_{29}H_{42}FN_3O_6$ (547.7) : MS (ESI⁺) 548.56 ($M + H^+$)。

【0100】

化合物 27 (実施例 15) :

【化 2 9】

**27 (実施例 15)**

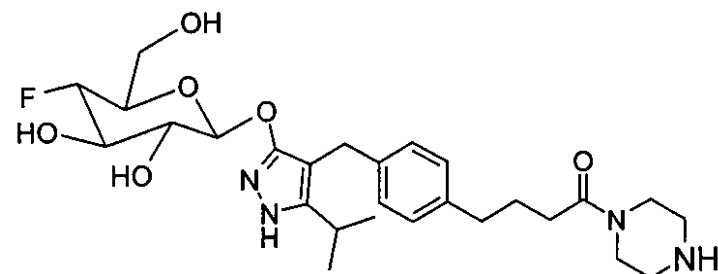
20

化合物 27 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、*n*-ブチルアミンではなくピロリジンと反応させて、化合物 27 を無色ろう状物として得た。 $C_{27}H_{38}FN_3O_6$ (519.6) : MS (ESI⁺) 520.52 ($M + H^+$)。

【0101】

化合物 28 (実施例 16) :

【化 3 0】

**28 (実施例 16)**

30

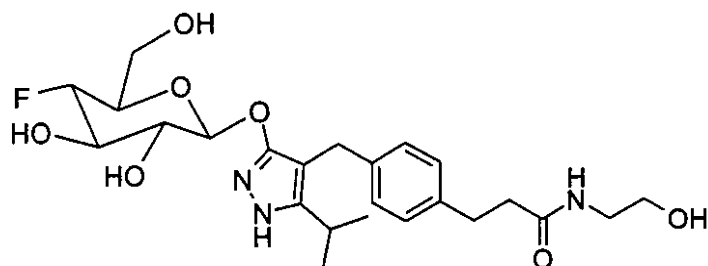
化合物 28 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、*n*-ブチルアミンではなくベンジル 1-ピペラジンカルボキシレートと反応させて、化合物 28 を無色ろう状物として得た。 $C_{27}H_{39}FN_4O_6$ (534.6) : MS (ESI⁺) 535.32 ($M + H^+$)。

【0102】

化合物 29 (実施例 17) :

40

【化 3 1】

**29 (実施例 17)**

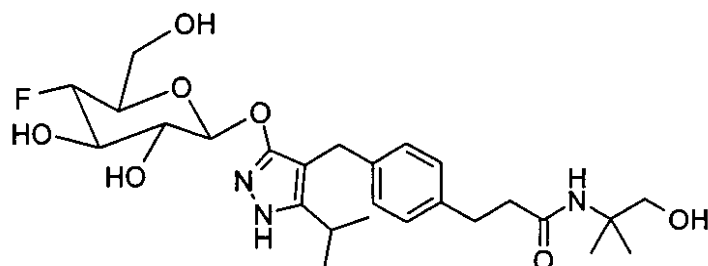
10

化合物 29 を、化合物 19 (実施例 7) について記載される合成と同じように合成した。しかし、アミドカップリングにおいて 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩を 2 - アミノエタノールと置き換えた。化合物 29 を無色油状物として得た。C₂₄H₃₄F N₃O₇ (495.6) : MS (ESI⁺) 496.43 (M + H⁺)。

【0103】

化合物 30 (実施例 18) :

【化 3 2】

**30 (実施例 18)**

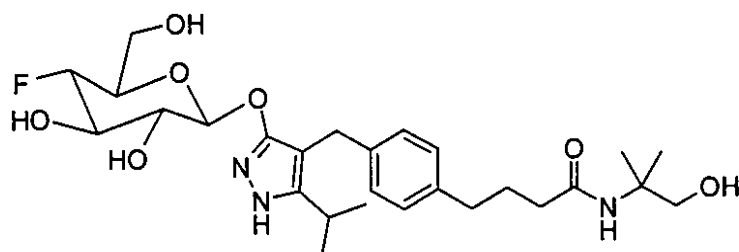
20

化合物 30 を、化合物 19 (実施例 7) について記載される合成と同じように合成した。しかし、アミドカップリングにおいて 3 - アミノプロピオンアミド塩酸塩を 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールと置き換えた。化合物 30 を無色油状物として得た。C₂₆H₃₈F N₃O₇ (523.6) : MS (ESI⁺) 524.26 (M + H⁺)。

【0104】

化合物 31 (実施例 19) :

【化 3 3】

**31 (実施例 19)**

30

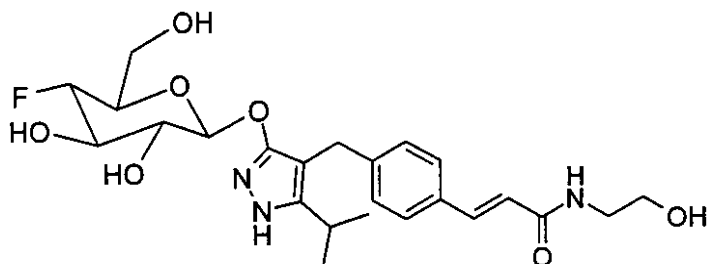
化合物 31 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなく 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールと反応させて、化合物 31 を無色固体として得た。C₂₇H₄₀F N₃O₇ (537.6) : MS (ESI⁺) 538.28 (M + H⁺)。

【0105】

化合物 32 (実施例 20) :

40

【化 3 4】

**32** (実施例 20)

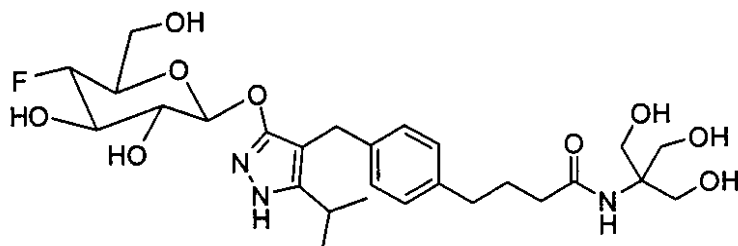
10

化合物 3 2 を、化合物 2 9 (実施例 1 7) について記載される合成と同じように合成した。しかし、水素化段階を行わなかった。化合物 3 2 を無色ろう状物として得た。 $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ (493.6) : MS (ESI⁺) 494.28 (M + H⁺)。

【0106】

化合物 3 3 (実施例 2 1) :

【化 3 5】

**33** (実施例 21)

20

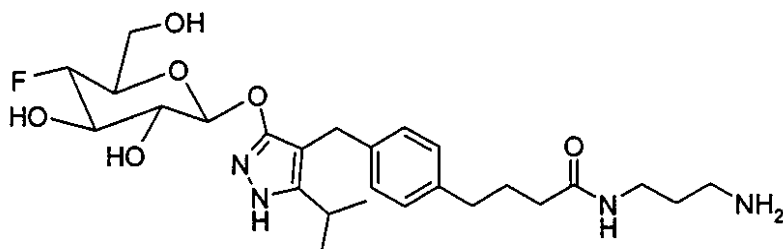
化合物 3 3 を、化合物 1 3 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 1 0 から開始したが、n - ブチルアミンではなくトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンと反応させて、化合物 3 3 を無色固体として得た。 $C_{27}H_{40}FN_3O_9$ (569.6) : MS (ESI⁺) 570.33 (M + H⁺)。

【0107】

化合物 3 4 (実施例 2 2) :

30

【化 3 6】

**34** (実施例 22)

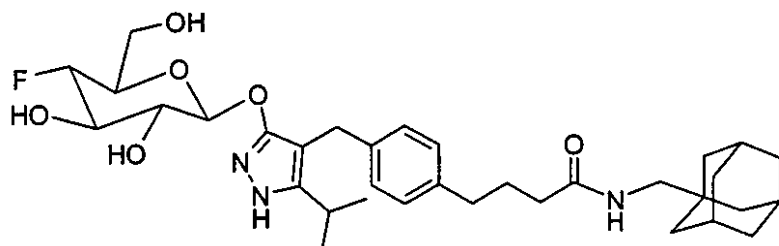
化合物 3 4 を、化合物 1 3 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 1 0 から開始したが、n - ブチルアミンではなく N - カルボベンゾオキシ - 1, 3 - ジアミノプロパン塩酸塩と反応させて、化合物 3 4 を無色油状物として得た。 $C_{26}H_{39}FN_4O_6$ (522.6) : MS (ESI⁺) 522.52 (M + H⁺)。

【0108】

化合物 3 5 (実施例 2 3) :

40

【化 3 7】

**35 (実施例 23)**

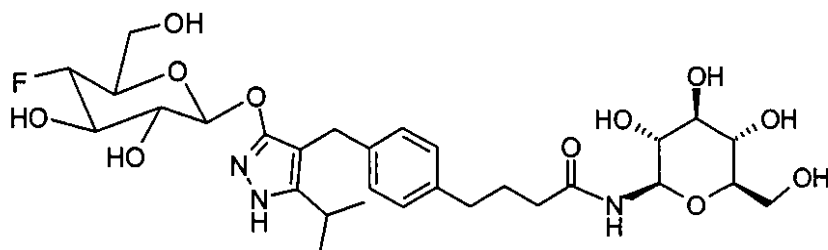
化合物 35 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなく 1 - アダマンタンメチルアミンと反応させて、化合物 35 を無色ろう状物として得た。

$C_{34}H_{48}FN_3O_6$ (613.8) : MS (ESI⁺) 614.45 (M + H⁺)。

【0109】

化合物 36 (実施例 24) :

【化 3 8】

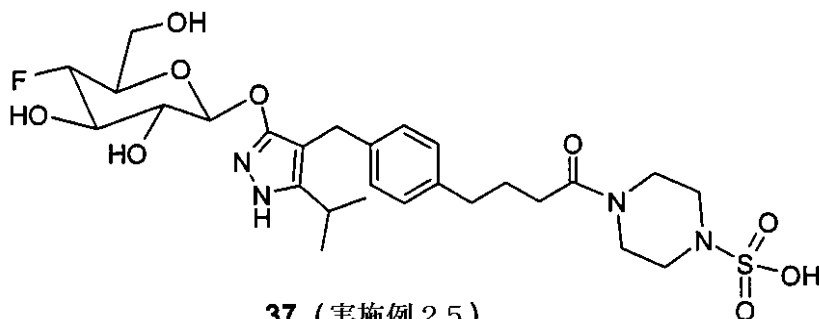
**36 (実施例 24)**

化合物 36 を、化合物 13 (実施例 2) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド 10 から開始したが、n - ブチルアミンではなく 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 1 - アミノ - 1 - デオキシ - ベータ - D - グルコースと反応させて、化合物 36 を無色油状物として得た。 $C_{29}H_{42}FN_3O_{11}$ (627.7) : MS (ESI⁺) 628.25 (M + H⁺)。

【0110】

化合物 37 (実施例 25) :

【化 3 9】

**37 (実施例 25)**

化合物 37 を、化合物 28 (実施例 16) について記載される合成経路と同じように合成した。しかし、最終段階のナトリウムメタノラートを用いる脱保護の前に三酸化硫黄 - トリエチルアミン錯体との反応を行った：これはピペラジン化合物 63.0 mg をメタノール 10.0 ml に溶解し、そして 0 にて三酸化硫黄トリエチルアミン錯体 202 mg を加え、そして 0 で 2 時間攪拌することにより行った。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をシリカゲル (塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア = 30 / 5 / 1) で精製した。サルフェート化合物 59 mg を得、そしてナトリウムメトキシドを用いる化合物 28 の合成と同じように化合物 37 に変換し、無色ろう状物として得

10

20

30

40

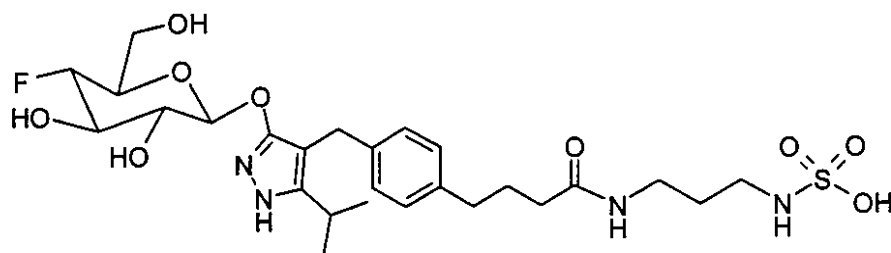
50

た。C₂₇H₃₉FN₄O₉S (614.7) : MS (ESI⁺) 615.42 (M + H⁺)。

【0111】

化合物38 (実施例26) :

【化40】



10

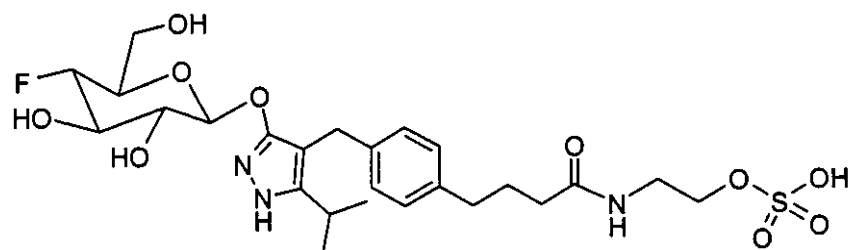
38 (実施例26)

化合物38を、化合物37 (実施例25) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド10から開始したが、ベンジル1 - ピペラジンカルボキシレートではなくN - カルボベンゾオキシ - 1,3 - ジアミノプロパン塩酸塩と反応させて、化合物38を無色ろう状物として得た。C₂₆H₃₉FN₄O₉S (602.7) : MS (ESI⁺) 603.41 (M + H⁺)。

【0112】

化合物39 (実施例27) :

【化41】



20

39 (実施例27)

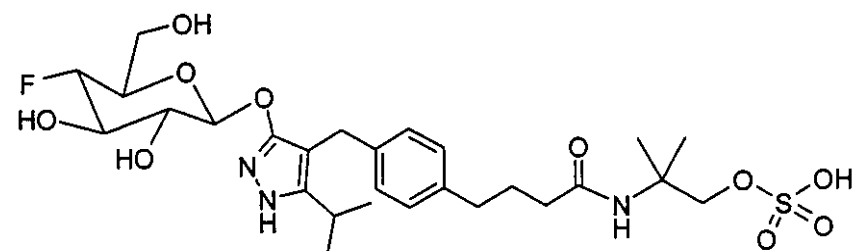
化合物39を、化合物37 (実施例25) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド10から開始したが、ベンジル1 - ピペラジンカルボキシレートではなく2 - アミノエタノールと反応させて、化合物39を無色ろう状物として得た。

C₂₅H₃₆FN₃O₁₀S (589.6) : MS (ESI⁺) 588.50 (M⁺ - H)。

【0113】

化合物40 (実施例28) :

【化42】



30

40

40 (実施例28)

化合物40を、化合物37 (実施例25) について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド10から開始したが、ベンジル1 - ピペラジンカルボキシレートではなく2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールと反応させて、化合物40を無色ろう状物として得た。C₂₇H₄₀FN₃O₁₀S (617.7) : MS (ESI⁺) 616.52 (M⁺

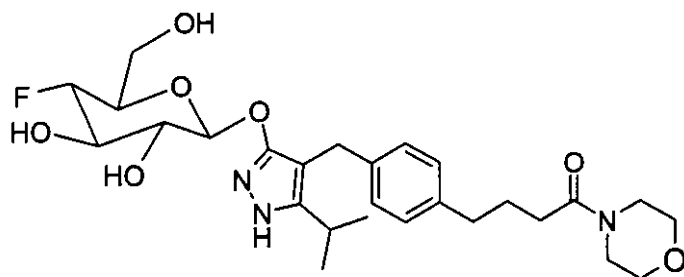
50

- H)。

【0114】

化合物41(実施例29)：

【化43】



10

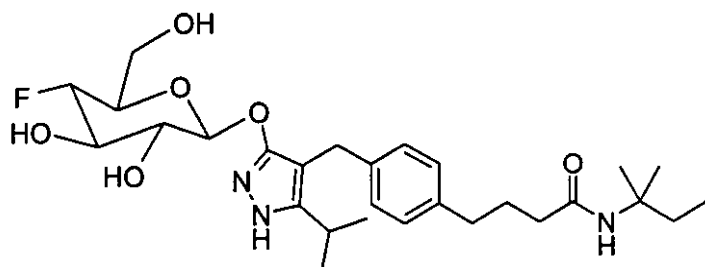
41(実施例29)

化合物41を、化合物13(実施例2)について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド10から開始したが、*n*-ブチルアミンではなくモルホリンと反応させて、化合物41を淡黄色ろう状物として得た。 $C_{27}H_{38}FN_3O_7$ (535.6)：MS(ESI⁺)536.48(M+H⁺)。

【0115】

化合物42(実施例30)：

【化44】



20

42(実施例30)

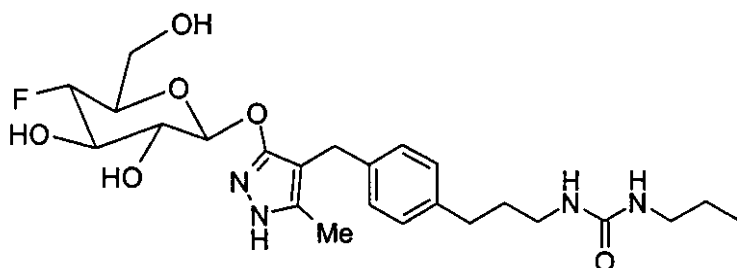
化合物42を、化合物13(実施例2)について記載される合成経路と同じように合成した。グリコシド10から開始したが、*n*-ブチルアミンではなく*tert*-アミルアミンと反応させて、化合物42を淡黄色ろう状物として得た。 $C_{28}H_{42}FN_3O_6$ (535.7)：MS(ESI⁺)536.54(M+H⁺)。

30

【0116】

化合物43(実施例31)：

【化45】



40

43(実施例31)

1-アリル-3-プロピル尿素41.3mgをTHF5.00mlに溶解し、そして0.5M 9-BBNトルエン溶液1.21mlを加え、そしてこの混合物を20℃で4時間攪拌した。続いて、グリコシド17 180mgのトルエン10.0ml中の溶液、トリ-O-トリルホスフィン7.4mg、リン酸カリウム102.7mg及びPd(OAc)₂ 2.7mgを加えた。反応混合物を100℃で3時間加熱した。沈殿物をろ別し、そして有

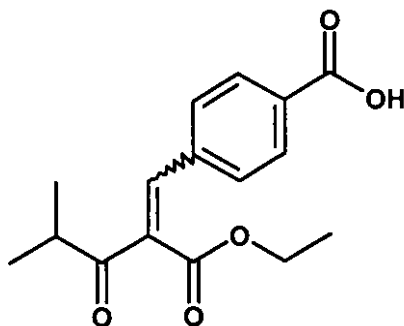
50

機相を水 10 ml で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc / ヘプタン）で精製した。無色固体 59 mg を得、そして化合物 13（実施例 2）の製造と同じようにナトリウムメトキシドと反応させた。化合物 43 を無色ろう状物として得た。C₂₄H₃₅FN₄O₆（494.6）MS（ESI⁺）494.12（M⁺）。

【0117】

4 - （2 - エトキシカルボニル - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタ - 1 - エニル）安息香酸（E / Z 異性体混合物）（44）：

【化 46】



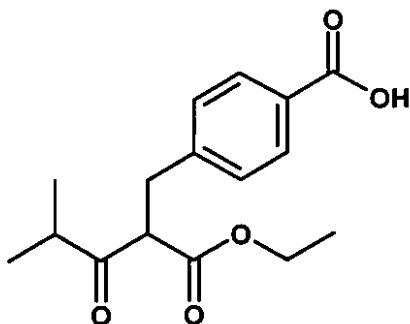
44

イソブチリル酢酸エチル 29.0 g 及び 4 - カルボキシベンズアルデヒド 33.0 g を水トラップを用いて 6 時間加熱した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルに入れ、そして 20 % 濃度の塩化アンモニウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そしてさらに直接反応させて 45 とした。油状物 50.0 g を得た。C₁₆H₁₈O₅（290.3）：MS（ESI⁺）：291.1（M + H）⁺、t_R = 1.42 分（勾配 2）。

【0118】

4 - （2 - エトキシカルボニル - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンチル）安息香酸（45）：

【化 47】



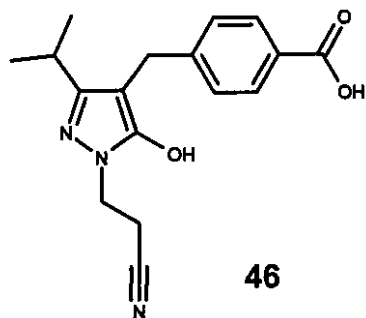
45

4 - （2 - エトキシカルボニル - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタ - 1 - エニル）安息香酸 50 g を THF 300 ml に溶解し、炭素担持パラジウム（10 %）1.00 g を加え、そして混合物を、4 bar の水素圧下にてオートクレーブ中で 24 時間水素添加させた。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして Celite を通して吸引濾過し、残留物をジクロロメタンで洗浄し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル / n - ヘプタン = 3 / 1）で精製した。化合物 45 45 g を油状物として得た。C₁₆H₂₀O₅（292.3）MS（ESI⁺）：293.1（M + H）⁺、t_R = 1.37 分（勾配 2）。

【0119】

4 - [1 - (2 - シアノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] 安息香酸 (4 6)

【化 4 8】



10

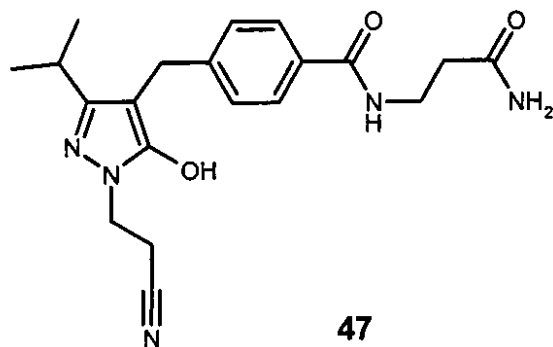
化合物 4 5 1 5 g を氷酢酸 1 0 0 m l に溶解した。2 - シアノエチルヒドラジン 7 . 4 m l を加え、そしてその溶液を 1 0 0 で 2 時間加熱した。この混合物を氷水に加え、そして酢酸エチルで数回抽出した。有機相を 2 0 % 濃度の塩化アンモニウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で抽出し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。所望の化合物 4 6 2 . 4 0 g は酢酸エチル相で結晶化した。母液を濃縮し、そしてシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた (ジクロロメタン : メタノール : 氷酢酸 = 1 0 0 : 1 0 : 1) 。さらに化合物 4 6 1 . 1 0 g 及び再単離した前駆体 4 5 7 . 0 g を得た。C₁₇H₁₉N₃O₃ (3 1 3 . 4) ; M S (E S I⁺) : 3 1 4 . 2 (M + H)⁺、t_R = 0 . 9 7 分 (勾配 2) 。

20

【 0 1 2 0 】

N - (2 - カルバモイルエチル) - 4 - [1 - (2 - シアノ - エチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] ベンズアミド (4 7) :

【化 4 9】



30

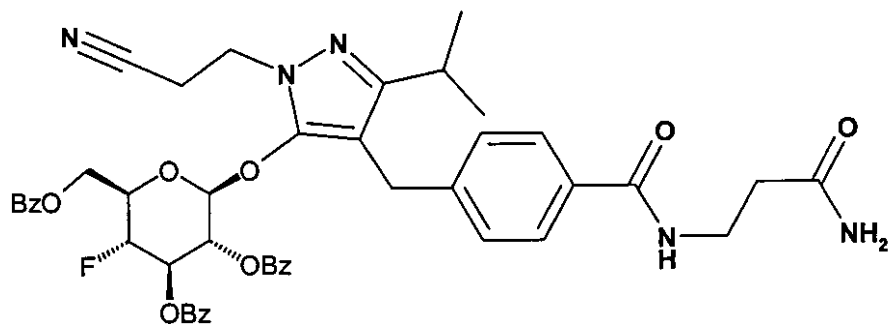
化合物 4 6 5 0 0 m g 及び β - アラニンアミド塩酸塩 1 4 5 m g をジクロロメタン 1 0 m l 中に導入し、そして N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 8 m l 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 1 5 m g 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 3 0 6 m g を加えた。この溶液を 1 2 時間撹拌した。溶液を濃縮し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / 氷酢酸 1 0 0 : 0 : 5 → 1 0 0 : 1 0 : 5) で精製した。所望の化合物 4 7 4 4 0 m g を得た。C₂₀H₂₅N₅O₃ (3 8 3 . 5) ; M S (E S I⁺) : 3 8 4 . 2 (M + H)⁺、t_R = 3 . 5 8 分 (勾配 3) 。

40

【 0 1 2 1 】

化合物 4 8 :

【化50】



48

10

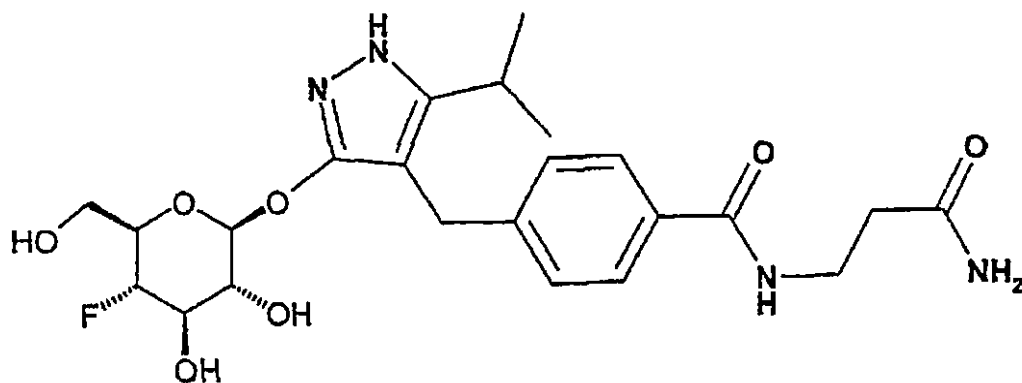
化合物47 300mg、化合物4 436mg及び炭酸カリウム324mgをアセトニトリル25ml及び水2.5mlに懸濁し、そして72時間撹拌した。反応混合物を濾過し、残留物をジクロロメタンで洗浄し、そして合わせた有機相を水そして飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた(ジクロロメタン/メタノール=100/5)。グリコシド48 207mgを無色固体として得た。 $C_{47}H_{46}FN_5O_{10}$ (859.9); MS (ESI⁺): 860.3 (M+H)⁺、 t_R =1.70分(勾配2)。

【0122】

20

化合物49(実施例32):

【化51】



30

49 (実施例32)

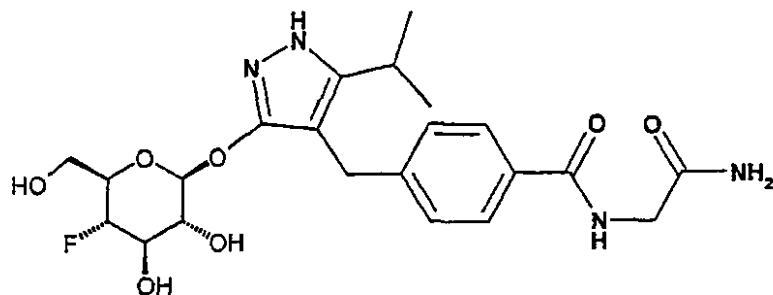
化合物48 200mgをTHF15mlに溶解し、そしてアルゴン下で-78℃に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(ヘキサン中1M)0.81mlをセプタムを通してゆっくりと加えた。30分後、20%濃度の塩化アンモニウム溶液2mlを冷却して加え、溶液を室温まで温めた。飽和塩化ナトリウム溶液2mlを加え、有機相を分離し、そして水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を濃縮し、そして残留物をトリエチルアミン:メタノール:水(14ml 1:3:3)の混合物中に入れた。溶液を24時間撹拌し、次いで乾固するまで濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。化合物49 50mgを無色固体として得た。 $C_{23}H_{31}FN_4O_7$ (494.5); MS (ESI⁻): 493.2 (M-H)⁻、 t_R =3.58分(勾配3); t_R =0.97分(勾配1)。

40

【0123】

化合物50(実施例33):

【化 5 2】

**50 (実施例 33)**

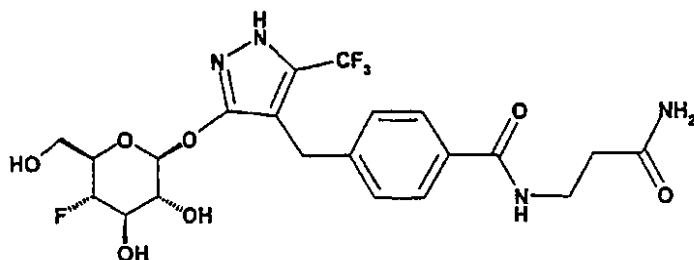
10

化合物 50 を、化合物 49 (実施例 32) について記載される合成と同じように合成した。しかし、グリシンアミド塩酸塩を β -アラニンアミドの代わりに使用した。化合物 50 を無色固体として得た。C₂₂H₂₉F N₄O₇ (480.5) : MS (ESI⁺) 481.19 (M + H⁺)。

【0124】

化合物 51 (実施例 34)

【化 5 3】

**51 (実施例 34)**

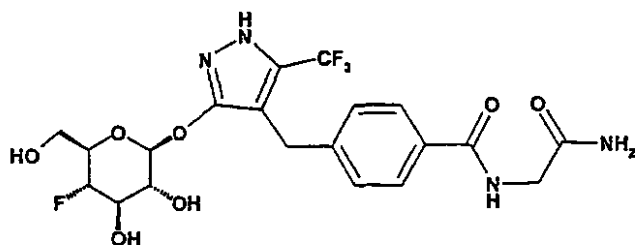
20

化合物 51 を、化合物 49 (実施例 32) について記載される合成と同じように合成した。しかし、4,4,4-トリフルオロアセトアセテートをイソブチル酢酸エチルの代わりに出発物質として使用した。化合物 51 を無色固体として得た。C₂₁H₂₄F₄N₄O₇ (520.4) : MS (ESI⁺) 521.16 (M + H⁺)。

【0125】

化合物 52 (実施例 35) :

【化 5 4】

**52 (実施例 35)**

40

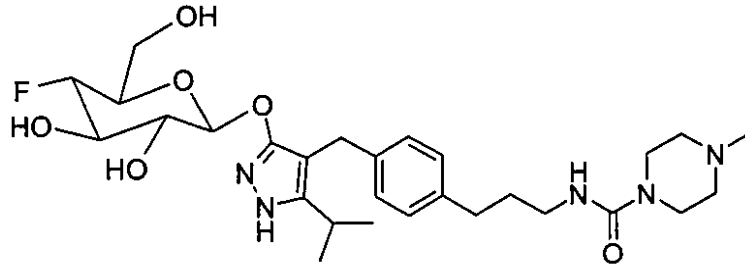
化合物 52 を、化合物 50 (実施例 33) について記載される合成と同じように合成した。しかし、4,4,4-トリフルオロアセトアセテートをイソブチル酢酸エチルの代わりに出発物質として使用した。化合物 52 を無色固体として得た。C₂₀H₂₂F₄N₄O₇ (506.4) : MS (ESI⁺) 507.16 (M + H⁺)。

【0126】

化合物 53 (実施例 36) :

50

【化 5 5】

**53** (実施例 36)

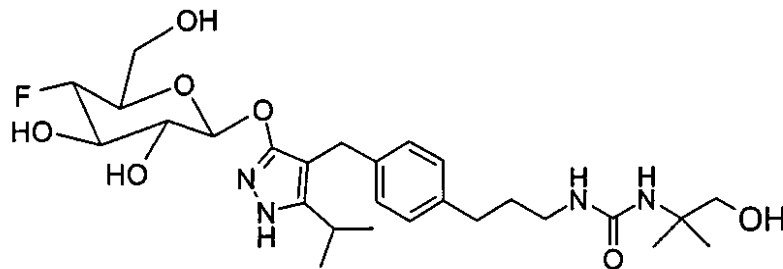
10

化合物 53 を、化合物 43 (実施例 31) について記載される合成と同じように合成したが 1 - (N - メチルピペラジン) - 3 - アリル尿素を 1 - アリル - 3 - プロピル尿素の代わりに出発物質として使用し、そしてグリコシド 7 をグリコシド 17 の代わりに使用した。化合物 53 を無色固体として得た。C₂₈H₄₂FN₅O₆ (563.7)。

【0127】

化合物 54 (実施例 37) :

【化 5 6】

**54** (実施例 37)

20

化合物 54 を、化合物 43 (実施例 31) について記載される合成と同じように合成したが、1 - (N - メチルピペラジン) - 3 - アリル尿素を 1 - アリル - 3 - プロピル尿素の代わりに出発物質として使用し、そしてグリコシド 7 をグリコシド 17 の代わりに使用した。化合物 54 を無色固体として得た。C₂₇H₄₁FN₄O₇ (552.7)。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	31/00	

- (72)発明者 ハルム・ブルーメルホフ
ドイツ連邦共和国 6 0 3 8 9 フランクフルト・ギュンターズブルクアレー 7 2
- (72)発明者 ヴェンデルリン・フリック
ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 ヒュンシュテッテン - ボイアーバッハ・ショルンミュールシュトラッセ 3
- (72)発明者 ハイナー・グロムビク
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・アム・ローツェンヴァルト 4 2
- (72)発明者 オリヴァー・プレッテンブルク
ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 9 ケルクハイム・ハウプトシュトラッセ 3 6
- (72)発明者 マルティン・ビッケル
ドイツ連邦共和国 6 1 3 4 8 パートホムブルク・ミッテルシュテッターヴェーク 3
- (72)発明者 フーベルト・ホイアー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァーベンハイム・アム・シュポルトフェルト 7 4
- (72)発明者 シュテファン・テイス
ドイツ連邦共和国 6 0 5 9 4 フランクフルト・テクストーアシュトラッセ 1 6

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 1 1 3 3 5 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 1 2 2 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 3 1 2 0 3 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 9 9 5 8 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 8 4 9 1 (WO, A 1)
特開 2 0 0 4 - 1 3 7 2 4 5 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 9 3 2 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 4 8 3 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 17/02

A61K 31/7056
A61P 3/04
CA/REGISTRY(STN)