

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-508371

(P2010-508371A)

(43) 公表日 平成22年3月18日(2010.3.18)

(51) Int.Cl.

C07H 7/04 (2006.01)
 C07C 25/18 (2006.01)
 C07C 43/225 (2006.01)
 C07C 233/25 (2006.01)
 C07C 217/84 (2006.01)

F 1

C07H 7/04
 C07C 25/18
 C07C 43/225
 C07C 233/25
 C07C 217/84

C S P
 C

テーマコード(参考)

4 C057

4 C086

4 H006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-535698 (P2009-535698)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月5日 (2007.11.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月7日 (2009.5.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2007/061877
 (87) 國際公開番号 WO2008/055870
 (87) 國際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 (31) 優先権主張番号 06123515.6
 (32) 優先日 平成18年11月6日 (2006.11.6)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁(EP)
 (31) 優先権主張番号 07102828.6
 (32) 優先日 平成19年2月21日 (2007.2.21)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁(EP)
 (31) 優先権主張番号 07109727.3
 (32) 優先日 平成19年6月6日 (2007.6.6)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁(EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

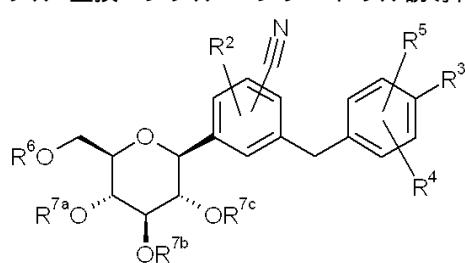
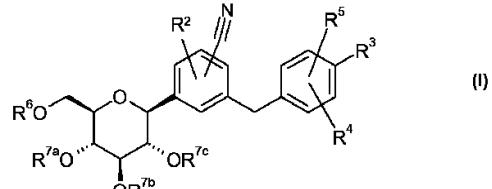
(54) 【発明の名称】グルコピラノシリル置換フェニル誘導体、該化合物を含有する医薬品及びその使用と製造方法

(57) 【要約】

【課題】新規グルコピラノシリル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体を提供する。

【解決手段】

請求項1において定義された一般式Iのグルコピラノシリル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体



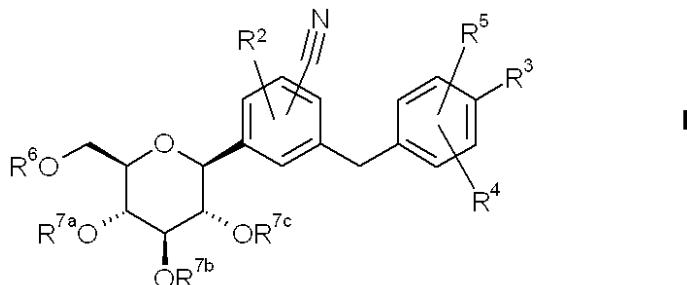
であって、それらの互換異性体、立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩を含む。本発明の化合物は代謝性疾患の治療に適している。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I のグルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体



10

20

30

40

式中、

R^2 はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{5\sim 7}$ -シクロアルケニルオキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルファニル、アミノ、ニトロ 又はシアノであり、

上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル- 及びシクロアルケニル- 残基はフッ素で单置換又は多置換されていてもよく及び/又は 同一または異なる置換基 L_2 で单置換又は二置換されていてもよく、及び

上記 $C_{5\sim 6}$ -シクロアルキル及び $C_{5\sim 6}$ -シクロアルケニル環において 1 又は 2 個のメチレン基 は互いに独立して O、S、CO、SO 又は SO_2 により置換されていてよく、及び

R^3 は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{5\sim 7}$ -シクロアルケニル、 $C_{5\sim 7}$ -シクロアルケニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1\sim 3}$ -アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4- $(C_{1\sim 4}$ -アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1\sim 3}$ -アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4- $(C_{1\sim 4}$ -アルキル)ピペラジン-1-イル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニル-アミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、 $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{5\sim 7}$ -シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキルスルファニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルケニルスルファニル、 $C_{5\sim 7}$ -シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロであり、

上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル- 及びシクロアルケニル- 残基はフッ素で单置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一または異なる置換基 L_2 で单置換又は二置換されていてもよく、及び

上記 $C_{5\sim 6}$ -シクロアルキル及び $C_{5\sim 6}$ -シクロアルケニル環において、1 又は 2 個のメチレン基 は互いに独立して O、S、CO、SO 又は SO_2 により置換されていてよく、及び

上記 N-ヘテロシクロアルキル環において、1 個のメチレン基は CO 又は SO_2 により置換されていてよく、及び

R^4 、 R^5 は互いに独立して水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されたメチル-又はメトキシ-

50

基であり、

L1は互いに独立してフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノから選択され；及び

L2は互いに独立してフッ素、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、(C₁₋₄-アルキル)オキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノから選択され；及び

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに水素、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルから選択される意味を有し、アリール-基は互いに独立して同一または異なる置換基L1によって単置換又は二置換されていてもよく；

上記基の定義において述べられたアリール-基はフェニル又はナフチル-基を意味し、定義されたように置換されていてもよく；及び

別に述べない限り、上記アルキル-基は直鎖又は分岐でもよく、

互変異性体、それらの立体異性体又はそれらの混合物、及びそれらの生理学的に許容可能な塩を含む。

【請求項2】

R²がフッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ又はC₁₋₃-アルキルスルファニルであり、C₅₋₆-シクロアルキル環において、メチレン基は0によって置換されていてもよく、及び前記任意のアルキル基又はシクロアルキル環はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一又は異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、前記L2は請求項1において定義された通りであることを特徴とする請求項1記載のグルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

【請求項3】

R³が塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニルであり、C₅₋₆-シクロアルキル環において、メチレン基は0で置換されてもよく、及び前記任意のアルキル基及びシクロアルキル環はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一または異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、前記L2は請求項1において定義された通りであることを特徴とする、請求項1又は2記載のグルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

【請求項4】

R⁶が水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシ-カルボニル、C₁₋₈-アルキルカルボニル又はベンゾイルであり、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立して水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイルであることを特徴とする、請求項1～3の1以上に記載の、グルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

【請求項5】

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}が水素であることを特徴とする、請求項4記載のグルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

【請求項6】

請求項1～5の1以上に記載の化合物の、生理学的に許容可能な無機又は有機酸との塩。

【請求項7】

請求項1～5の1以上に記載の化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項8】

10

20

30

40

50

ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTの阻害に影響される疾患又は症状の治療又は予防に適した医薬組成物の調製のための、請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

【請求項9】

1以上の代謝性疾患の治療又は予防に適した医薬組成物の調製のための、請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

【請求項10】

代謝性疾患が例えれば1型及び2型糖尿病、糖尿病の合併症、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インシュリン血症、グルコース代謝性疾患、インシュリン抵抗性、メタボリックシンドローム（代謝症候群）、異なる原因による異脂肪血症、アテローム性動脈硬化及び関連する疾患、肥満、高血圧症、慢性心臓発作、浮腫及び高尿酸血症から選択されることを特徴とする、請求項9記載の使用。

10

【請求項11】

ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2を阻害するための医薬組成物を調製するための、請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

【請求項12】

膵臓ベータ細胞変性の予防及び/又は膵臓ベータ細胞の機能の改善及び/又は回復のための医薬組成物の調製のための、請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

20

【請求項13】

請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の、それらが必要な患者における肝脂肪の異常な集積に起因する疾患又は症状を予防、遅延又は治療するための医薬組成物の調製のための使用。

【請求項14】

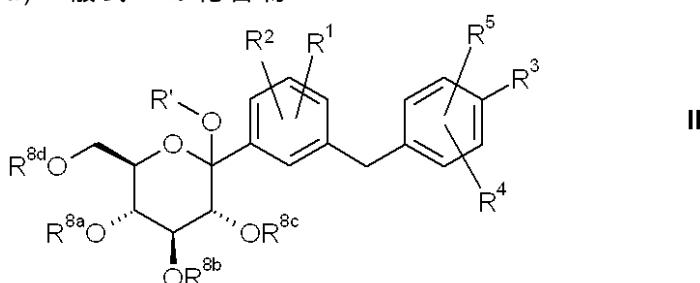
利尿剤及び/又は抗高血圧薬の調製のための、請求項1～5の1以上の請求項に記載の少なくとも1つの化合物又は請求項6記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

【請求項15】

請求項1～5の1以上に記載の化合物の調製方法であって、

30

a)一般式IIの化合物



（式中

40

R¹はシアノ、塩素又は臭素であり；

R'はH、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルであり、前記アルキル又はアリール-基はハロゲンにより单置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基について記載の定義の1つを有するか、ベンジル又はアリル基又はR^aR^bR^cSi基又はケタール又はアセタール基であり、特にアルキリデン又はアリールアルキリデンケタール又はアセタール基であり、各場合において2つの隣接する基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基又は1,2-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,2-ジ(C₁₋₃-アルキル)-エチレン架橋を形成してもよく、上記エチレン架橋はピラノース環の2つの酸素原子及び2つの付隨

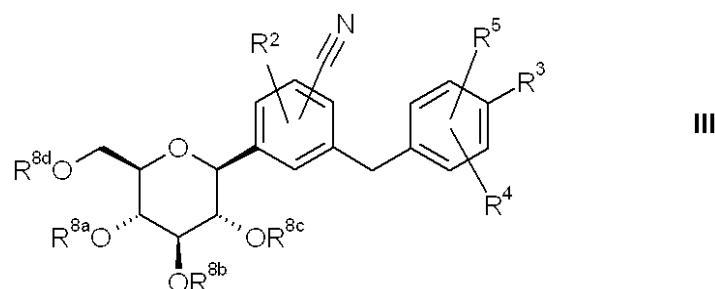
50

する炭素原子とともに、置換ジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、及びアルキル、アリール及び/又はベンジル-基はハロゲン又はC₁₋₃-アルコキシで単置換又は多置換されていてもよく、及びベンジル-基はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく；及びR^a、R^b、R^cは互いに独立してC₁₋₄-アルキル、アリール又はアリール-C₁₋₃-アルキルであり、式中アリール又はアルキル-基はハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；上記基の定義におけるアリール-基はフェニル又はナフチル-基、好ましくはフェニル-基を意味し；

及び式中、基R²～R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は請求項1に定義された通りである)

をルイス又はブレンステッド酸の存在下還元剤と反応させ、存在する任意の保護基は同時に又は連続的に開裂し；もし式IIの化合物においてR¹がCl又はBrである場合、後続の変換においてR¹の各ハロゲン原子はシアノ基で置換され；又は

b)一般式の化合物III



10

20

30

40

(式中、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及びR²～R⁵請求項1に定義された通りであり、しかし少なくとも基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}のうち1つは水素ではない)

を加水分解して、請求項1に定義された式Iの化合物を得、式中、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素であり、及び

所望であれば、こうして得た式Iの化合物(式中、R⁶は水素原子である)、をアシル化により対応する一般式Iのアシル化化合物に変換し、及び/又は

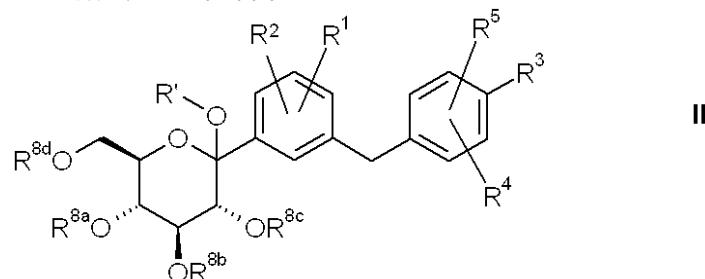
必要であれば上記反応で使用した任意の保護基を開裂し及び/又は

所望によりこうして得られた式Iの化合物はその立体異性体に分割されてもよく及び/又は

所望によりこうして得られた式Iの化合物はそれらの塩に変換されてもよいことを特徴とする、前記調製方法。

【請求項16】

一般式IIの化合物



(式中

R¹はシアノ、塩素又は臭素であり；

R'はH、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルであり、式中アルキル又はアリール-基はハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基について記載の定義の1つを有するか、ベンジル又はアリル基又はR^aR^bR^cSi基又はケタール基又はアセタール基であり

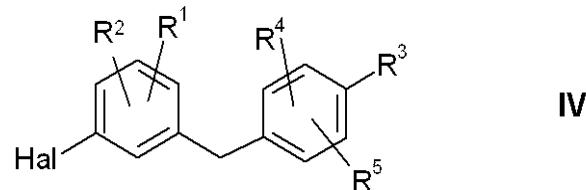
50

、各場合において2つの隣接する基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基を形成してもよく、又はピラノース環の2個の酸素原子と置換 $2,3$ -オキシジオキサン環、特に $2,3$ -ジメチル- $2,3$ -ジ(C_{1-3} -アルコキシ)- $1,4$ -ジオキサン環を形成してもよく、及びアルキル、アリール及び/又はベンジル基はハロゲン又は C_{1-3} -アルコキシにより単置換又は多置換されていてもよく、及びベンジル-基はまたジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基で置換されていてもよく；及び
 R^a 、 R^b 、 R^c は互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルであり、アルキル又はアリール-基はハロゲンにより単置換又は多置換されていても良い；上記基の定義で述べたアリール-基はフェニル又はナフチル-基、好ましくはフェニル-基を意味し；
 及び $R^2 \sim R^6$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 請求項1に定義された通りである)

10

の調製方法であって、

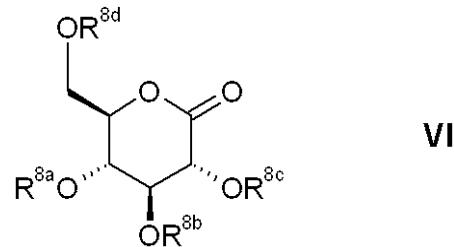
有機金属化合物(V)は式IV



(式中 Hal は Cl 、 Br 及び I であり、 R^1 は CN 、 Cl 又は Br であり、 $R^2 \sim R^5$ は請求項1に定義された通り)のハロゲン-ベンジルベンゼン化合物においてハロゲン-金属交換反応又は炭素-ハロゲン結合に金属を挿入することにより得ても良く、

20

任意に続いて一般式VI



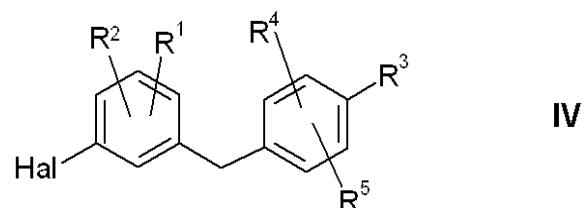
30

(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は請求項1に定義された通りである)のグルクノラクトンに金属交換反応を行ってもよく、及び
 続いて得られた付加物を、酸の存在下、水又はアルコール $R'-OH$ (R' は任意に C_{1-4} -アルキルで置換されていてもよく)と反応させ、任意に水との反応において得られた生産物(R' はH)を次の反応において、アシリ化剤を用いて式IIの生成物(式中、 R' は(C_{1-18} -アルキル)-カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルである)に変換し、定義されるように置換される。

【請求項17】

一般式IVの化合物

40

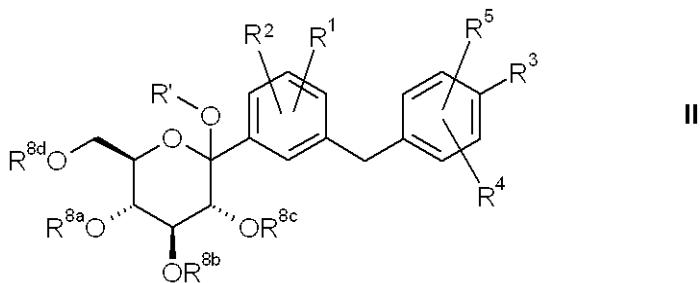


(式中 Hal は塩素、臭素又はヨウ素であり、 R^1 はシアノ、塩素又は臭素であり、及び基 R^2 及び R^5 は請求項1に定義された通りである)。

【請求項18】

一般式IIの化合物

50



(式中、R'、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及びR¹～R⁵は請求項1～6に定義された通りである)。

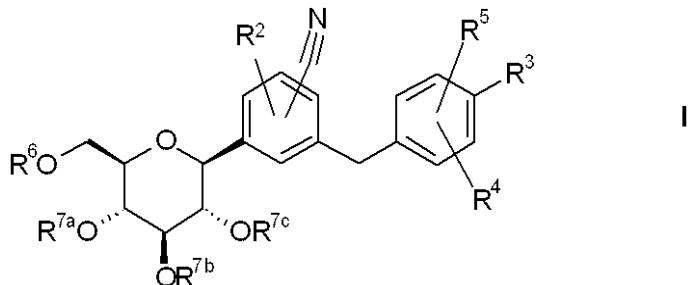
【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式Iのグルコピラノシリ-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体に関する。



20

式中、基R²～R⁶及びR^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は本明細書後述に定義のとおりであり、互変異性体、立体異性体それらの混合物及びそれらの塩を含む。本発明はさらに、本発明の式Iの化合物を含む医薬組成物ならびに代謝疾患治療用医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用にも関する。さらに本発明は、本発明の医薬組成物の製造方法ならびに化合物にも関する。

【背景技術】

【0002】

ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に抑制効果を有する化合物が、疾患の治療、特に糖尿病の治療薬として文献に提案されている。

30

【0003】

グルコピラノシリオキシ及びグルコピラノシリ置換芳香族基及びそれらの調製と、SGLT2阻害薬として可能性のある作用については、国際出願公報WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO 2006/064033 WO 2007/093610及び米国出願US 2003/0114390から公知である。

40

【発明の概要】

【0004】

(発明の目的)

本発明の目的は、新規なピラノシリ置換ベンゾニトリル誘導体、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対して活性を有する誘導体を見出すことである。本発明のさらなる目的は、in vitro及び/又はin vivoにおいてナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対する良好～非常に良好な阻害効果を有し、及び/又は薬理学的及び/又は薬物動態学的及び/又は物理学的な良好～非常に良好な特性を有するピラノシリ置換ベンゼン誘導体を発見することである。

【0005】

本発明の更なる目的は、代謝疾患、特に糖尿病の予防及び/又は治療を目的とした新規

50

医薬組成物を提供することである。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供することを規定する。

【0007】

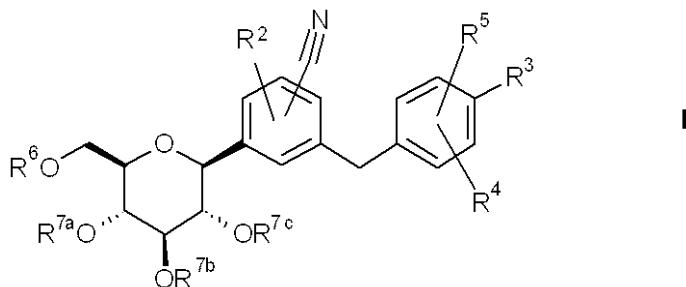
本発明の他の目的については、前述及び後述の所見から直接的に当業者とて明らかなものになるだろう。

【0008】

(発明の対象)

第1の態様において、本発明は一般式Iの置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体に関する。

10



式中、

R²はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、アミノ、ニトロ 又はシアノであり、

上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-及びシクロアルケニル-残基はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一または異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、及び

上記 C₅₋₆-シクロアルキル及びC₅₋₆-シクロアルケニル環において、1又は2個のメチレン基 は互いに独立してO、S、CO、SO又はSO₂により置換されていてよく、及び

R³は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₅₋₇-シクロアルケニル、C₅₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₄-アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C₁₋₄-アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C₁₋₄-アルキル)ピペラジン-1-イル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロ-アリール-カルボニルアミノ、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₇-シクロ-アルキルオキシ、C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₁₋₄-アルキルスルフィニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルフィニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルホニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルファニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルフィニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフアニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロであり、上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル- 及びシクロアルケニル-残基はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく 及び/又は 同一または異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、及び

20

上記 C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₁₋₄-アルキルスルフィニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルフィニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルホニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルファニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルフィニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフアニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロであり、上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル- 及びシクロアルケニル-残基はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく 及び/又は 同一または異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、及び

30

上記 C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₁₋₄-アルキルスルフィニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルフィニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルホニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルファニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルフィニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフアニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロであり、上記 アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル- 及びシクロアルケニル-残基はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく 及び/又は 同一または異なる置換基L2で単置換又は二置換されていてもよく、及び

40

50

上記 C_{5-6} -シクロアルキル及び C_{5-6} -シクロアルケニル環において、1又は2個のメチレン基は互いに独立してO、S、CO、SO又は SO_2 により置換されていてよく、及び

上記 N-ヘテロシクロアルキル環において 1個のメチレン基はCO又は SO_2 により置換されていてもよく、及び

R^4 、 R^5 は互いに独立して水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ又は1~3個のフッ素原子で置換されたメチル-又はメトキシ-基でありであり、

L_1 は互いに独立してフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ及びジ(C_{1-3} -アルキル)-アミノから選択され；及び

L_2 は互いに独立してフッ素、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、(C_{1-4} -アルキル)オキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ及びジ(C_{1-3} -アルキル)-アミノから選択され；及び

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに水素、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルから選択される意味を有し、アリール-基は互いに独立して同一または異なる置換基 L_1 によって单置換又は二置換されていても良い；

上記基の定義に記載されるアリール-基はフェニル又はナフチル-基を意味し、定義されたように置換されていても良い；及び

別に述べない限り、上記 アルキル-基は直鎖又は分岐でもよく、

互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩である。

【0009】

本発明の一般式Iの化合物及びそれらの生理学的に許容可能な塩は評価すべき薬理学的特性、とりわけナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT 2に対する阻害作用を有する。

さらに、本発明の化合物はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT 1についても阻害作用を有しても良い。本発明の化合物の可能性のあるSGLT 1に対する阻害作用と比較してSGLT 2を選択的に阻害することが好ましい。

本発明は無機又は有機酸との本発明の化合物の生理学的に許容可能な塩にも関する。

【0010】

本発明は少なくとも1種の本発明の化合物又は本発明の生理学的に許容可能な塩を含み、任意で、1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に構成される医薬組成物に関する。

【0011】

本発明はまた、医薬組成物の調製のための、少なくとも1種の本発明の化合物又はその生理学的に許容可能な塩のうち1種の使用に関し、当該医薬組成物はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT 2の阻害に影響される疾患又は症状の治療又は予防又に適している。

【0012】

本発明はまた、少なくとも1種の本発明の化合物又はその生理学的に許容可能な塩のうちの1種の代謝性疾患の治療に適した医薬組成物の調製のための使用に関する。

【0013】

さらなる態様において、本発明は少なくとも本発明の1つの化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩のうち1つの、臍臓細胞の変性の予防及び/又は臍臓細胞の機能の回復及び/又は改善のための医薬組成物の調製のための使用に関する。

【0014】

さらなる態様において本発明は少なくとも本発明の1つの化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩のうち1つの、それらが必要な患者における肝脂肪の異常な集積に起因す

10

20

30

40

50

る疾患又は症状予防、遅延又は治療するための医薬組成物の調製のための使用に関する。

【0015】

本発明は、少なくとも本発明の1つの化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩のうち1つの、ナトリウム-依存性グルコース共輸送体 SGLT、特にSGLT 2 の阻害のための医薬組成物の調製のための使用にも関する。

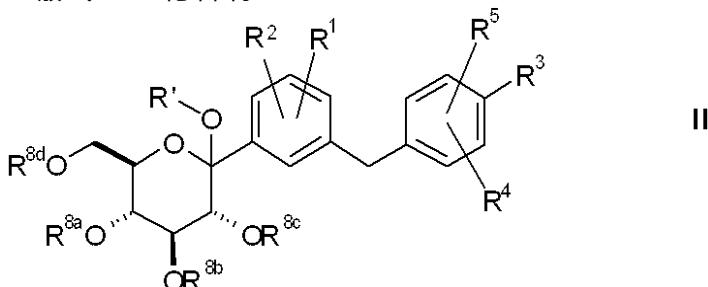
【0016】

本発明はさらに本発明の化合物 又はそれらの生理学的に許容可能な塩のうち1つが1以上の不活性担体及び/又は希釈剤に非化学的方法によって組み込まれることを特徴とする、本発明の医薬組成物の調製方法に関する。

【0017】

本発明は本発明の一般式Iの化合物の調製方法にも関し、

a) 本明細書の前述及び後述のように定義される一般式Iの化合物を調製する為に、一般式IIの化合物



10

20

30

40

(式中、

R¹はシアノ、塩素又は臭素であり；

R'はH、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニル、式中、アルキル又はアリール-基 ハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基について記載の定義の1つを有するか、ベンジル又はアリール基又はR^aR^bR^cSi基又はケタール又はアセタール基であり、特にアルキリデン又はアリールアルキリデン ケタール又はアセタール基であり、各場合において2つの隣接する基 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d} は環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基又は1,2-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,2-ジ(C₁₋₃-アルキル)-エチレン架橋を形成してもよく、上記 エチレン架橋はピラノース環の2つの酸素原子及び2つの付随する炭素原子とともに、置換ジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、及びアルキル、アリール 及び/又は ベンジル-基ハロゲン又はC₁₋₃-アルコキシにより単置換又は多置換されていてもよく、及びベンジル-基はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく；及び

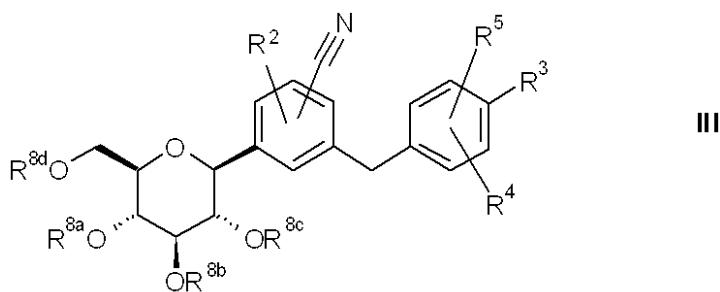
R^a、R^b、R^cは互いに独立してC₁₋₄-アルキル、アリール又はアリール-C₁₋₃-アルキルであり、アリール又はアルキル-基はハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；

上記基の定義において記載されたアリール-基はフェニル又はナフチル-基、好ましくはフェニル-基であり、；

及び式中、基R² to R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c} は前記及び後記定義の通りであり；

をルイス又はブレンステッド酸の存在下還元剤と反応させ、存在する任意の保護基は同時に連続して開裂し；式IIの化合物において R¹がCl又はBrである場合は、その後の変換において、R¹の各ハロゲン原子はシアノ基で置換される；) 又は

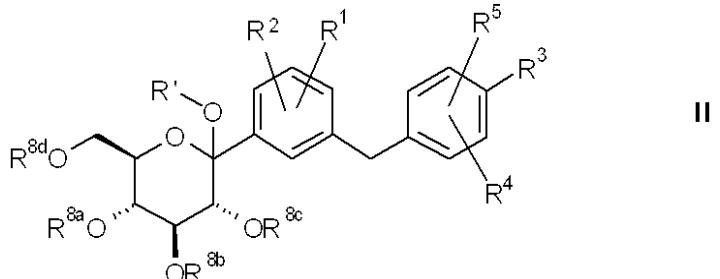
b) 一般式I(式中、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素である)の化合物を調製するために、一般式IIIの化合物



(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び R^2 ～ R^5 は前記及び後記定義の通りであり、しかし基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} のうち少なくとも 1 個は水素ではない) は加水分解され、及び所望であれば、こうして得られた一般式 I の化合物 (式中、 R^6 が水素原子である) はアシル化によって対応する一般式 I のアシル化合物に変換され、及び/又は必要であれば、上記反応において使用された任意の保護基は開裂し及び/又は所望であれば、こうして得られた一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し及び/又は所望であれば、こうして得られた一般式 I の化合物をそれらの塩、特に医薬に使用するために生理学的に許容可能なそれらの塩に変換する。

【0018】

本発明はさらに一般式 II の化合物



(式中

R^1 はシアノ、塩素又は臭素であり；

R' は H 、 C_{1-4} -アルキル、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルであり、式中アルキル又はアリール-基 ハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は互いに独立して、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 基について記載の定義の 1 つを有するか、ベンジル又はアリル基又は $R^aR^bR^cSi$ 基又はケタール又はアセタール基であり、各場合において 2 つの隣接する基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基 又はピラノース環の 2 つの酸素原子及び 2 つの付随する炭素原子とともに、置換 2,3-オキシジオキサン環、特に 2,3-ジメチル-2,3-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成してもよく、及びアルキル、アリール 及び/又は ベンジル-基 ハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく、又は C_{1-3} -アルコキシ、及びベンジル-基はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基で置換されてもよく；及び

R^a 、 R^b 、 R^c は互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルであり、アルキル又はアリール-基 ハロゲンにより単置換又は多置換されていてもよく；上記基の定義中のアリール-基はフェニル又はナフチル-基、好ましくはフェニル-基であり；及び

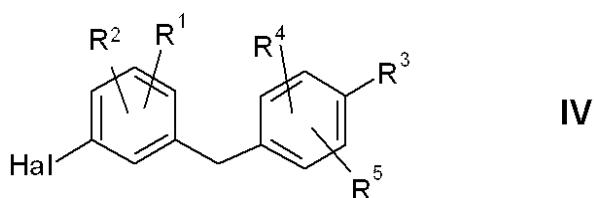
R^2 ～ R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は前記及び後記定義の通りである) の調製方法に関し、ハロゲン-金属交換反応 または式 I V

10

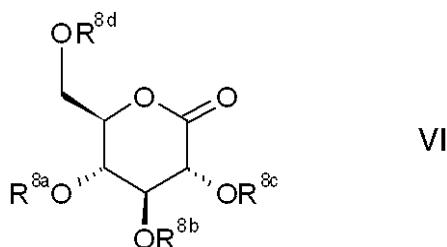
20

30

40



(式中HalはCl、Br及びIであり、R¹はCN、Cl又はBrであり、及びR²～R⁵は前記及び後記定義の通りである)のハロゲン-ベンジルベンゼン化合物の炭素-ハロゲン結合に金属を挿入することにより、任意に続いて金属交換反応により得た有機金属化合物(V)を 10
一般式VI



(式中、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は前記及び後記定義の通りである)のグルクノラクトンに 20
加え、及び

続いて得られた付加物を、例えばメタンスルホン酸、硫酸、塩酸、酢酸又は塩化アンモニウムのような酸の存在下、水又はアルコールR'-OH (R'は任意にC₁₋₄-アルキルで置換されていてもよく)と反応させ、水との反応において得られた生産物 (R'はH)を次の反応において酸の存在下アルコールを用いて、アルコキシ誘導体に変換し、又は例えば対応する酸塩化物又は酸無水物のようなアシル化剤を用いて式IIの生成物 (式中、R'は(C₁₋₁₈-アルキル)-カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルである)に変換し、定義されるように置換されていても良い。

列挙された中間生成物は、特に式IV、式II及び式III、も本発明の対象である。 30

【0019】

別に述べない限り、基、残基及び置換基、特にR²～R⁵、L1、L2、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、は上記及び後記のとおり定義される。

【0020】

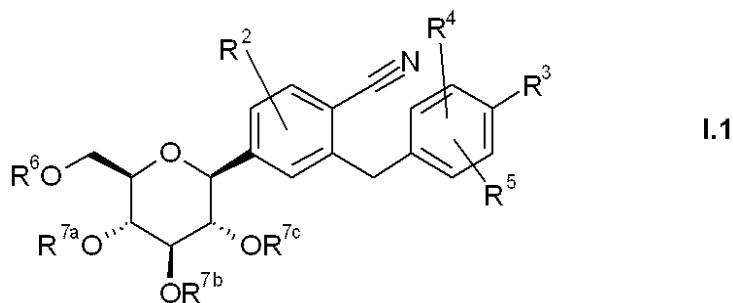
もし残基、置換基又は基が化合物の中で何度か出てくる場合は、例えばL1及びL2のように同じ又は異なる意味を有していても良い。

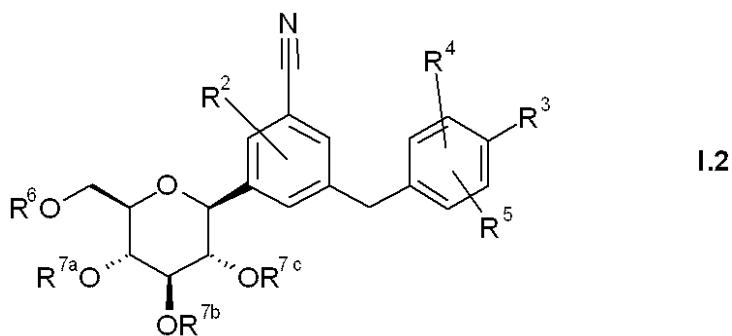
【0021】

いくつかの好ましい本発明の化合物の個々の基及び置換基の定義を本明細書において以下に示す。

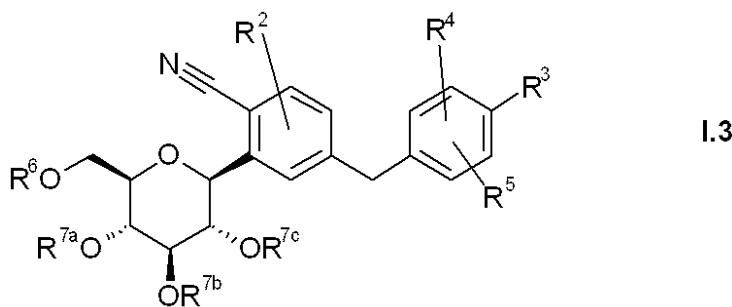
【0022】

本発明の好ましい化合物はI.1～I.4で表される:

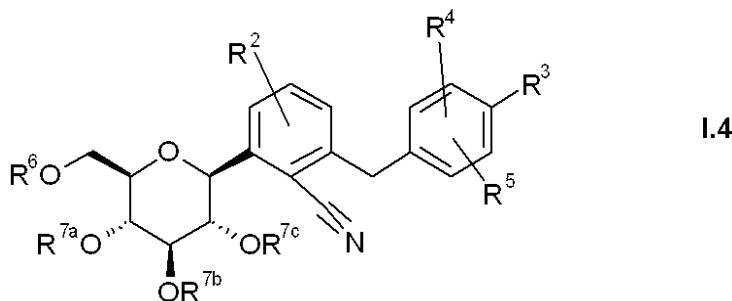




10



20



30

【0023】

式I.1に示すようなベンジル基に隣接する中央の芳香環上で、グルコース部分と反対側にシアノ基を有する化合物が特に好ましい。

【0024】

基R²は好ましくはフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ又はC₁₋₃-アルキルスルファニルであり、C₅₋₆-シクロアルキル環においてメチレン基は0で置換され、式中任意のアルキル基又はシクロアルキル環はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同じ又は異なる置換基L2で単置換又は2置換されても良い。

【0025】

特に好ましいR²の意味は塩素、臭素、メチル、エチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、メチルスルファニル、エチルスルファニル；特にメチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピル、シクロブチルオキシ、((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、メチルスルファニル及びシアノである。最も好ましくはR²はメチル、ヒドロキシ又はメトキシである。

【0026】

好ましい基R³の意味は塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニルであり、C₅₋₆-シクロアルキル環においてメチ

40

50

レン基は0で置換されてもよく、式中任意のアルキル基及びシクロアルキル環はフッ素で单置換又は多置換されていてもよく及び/又は同じ又は異なる置換基L2で单置換又は2置換されても良い。

【0027】

より好ましい基R³の定義は塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシル-エチル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピ-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチ-1-イル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、(R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、メチルスルファニル及びエチルスルファニルである。

10

【0028】

さらに好ましくはR³はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル又はエチルスルファニル、特にエチルまたはシクロプロピルである。

好ましい基R⁴の定義は水素及びフッ素、特に水素である。

好ましい基R⁵の定義は水素及びフッ素、特に水素である。

好ましい基L1の定義は、互いに独立してフッ素、塩素、臭素、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ 及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノから選択される。

20

【0029】

より好ましい基L1の定義はフッ素、塩素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノ、特にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノから選択される。

【0030】

好ましい基L2の定義は互いに独立してフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルコキシカルボニルから選択される。

30

【0031】

より好ましい基L2の定義はフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルコキシカルボニル；特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルから選択される。

【0032】

本発明において基R⁶は好ましくは水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシ-カルボニル、C₁₋₈-アルキルカルボニル又はベンゾイル、特に水素又は(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル又はC₁₋₆-アルキル-カルボニル、特に好ましくは水素、メチルカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル、最も特に好ましくは水素である。

40

【0033】

置換基R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は好ましくは互いに独立して水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシ-カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル又は(C₁₋₈-アルキル)カルボニル、特に好ましくは水素、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル又はエチルカルボニルである。最も特に好ましくはR^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素である。

【0034】

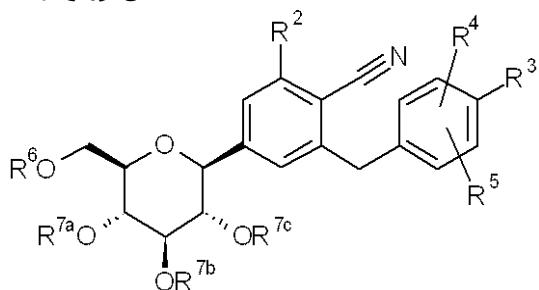
本発明の式Iの化合物、式中、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素以外の意味を有し、例えば

50

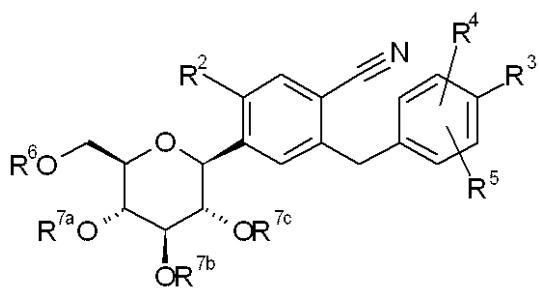
C_{1-8} -アルキルカルボニル、好ましくは式Iの化合物の合成の中間生成物として適しており、式中、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} は水素である。

〔 0 0 3 5 〕

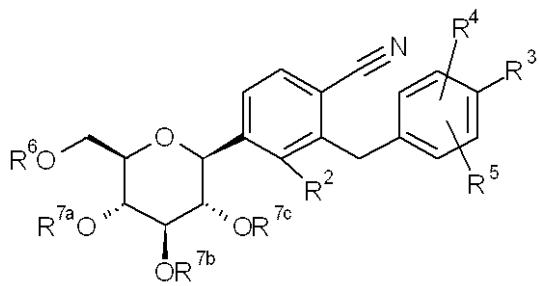
特に好ましい一般式 I の化合物は I. 1 a ~ I. 1 c の中から選択され、特に I. 1 a 及び I. 1 b である：



I. 1 a



1. 1 b



1.1 c

基 $R^2 \sim R^6$ 及び R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は前述の定義の通りであり、特に定義のうち 1 つが好ましく；及び特に

R^2 はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ又は C_{1-3} -アルキルスルファニルであり、 C_{5-6} -シクロアルキル環においてメチレン基は0で置換されてもよく、及び式中任意のアルキル基及びシクロアルキル環はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一または異なる置換基 L_2 で単置換又は二置換されていてもよく；さらにより好ましくは R^2 は塩素、臭素、メチル、エチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、メチルスルファニル、エチルスルファニルであり、；最も好ましくは R^2 はメチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピル又はシクロブチルオキシであり；及び

R^3 は塩素、臭素、ヨウ素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、 C_{1-4} -アルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニルであり、 C_{5-6} -シクロアルキル環において、メチレン基は0で置換

され；及び式中任意のアルキル基及びシクロアルキル環はフッ素で単置換又は多置換されていてもよく及び/又は同一または異なる置換基L₂で単置換又は二置換されていてもよく；さらにより好ましくはR³は塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシル-エチル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピ-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチ-1-イル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、(R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、メチルスルファニル及びエチルスルファニルであり；最も好ましくはR³はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル又はエチルスルファニルであり；及び

R⁴は水素又はフッ素、特に水素であり；及び

R⁵は水素又はフッ素、特に水素であり；及び

L₂は互いに独立してフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルキルオキシカルボニルから選択され；特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルであり；及び

R⁶は水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₆-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、メチルカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルであり、最も特に好ましくは水素であり；及び

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}互いに独立して水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイルであり、特に水素、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル又はエチルカルボニルであり、特に好ましくは水素である；互変異性体、立体異性体それらの混合物及びそれらの塩を含む。

【0036】

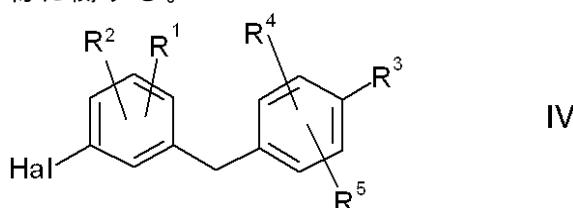
以下の実験の項で特定する一般式Iの化合物及び互変異性体、それらの立体異性体及びそれらの混合物を含むそれらの誘導体（式中、本発明のR⁶は水素以外であり、特に式中、R⁶はアセチル、エトキシカルボニル又はメトキシカルボニルである）はこの発明の他の変形例において好ましい。

【0037】

本発明の方法において基R²～R⁵は好ましくは本願明細書前述に定義された通りである。さらにR'は好ましくはH、C₁₋₃-アルキル又はベンジルであり、特にH、エチル又はメチルである。基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}は互いに独立して、好ましくはH、C₁₋₄-アルキルカルボニル又はベンジルであり、特にH、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルである。

【0038】

本発明の化合物の合成の中間生成物又は出発原料としての本発明はまた一般式IVの化合物に関する。



式中Halは塩素、臭素又はヨウ素であり、R¹はシアノ、塩素又は臭素、特にシアノであり、基R²～R⁵は前記定義の通りである。

【0039】

10

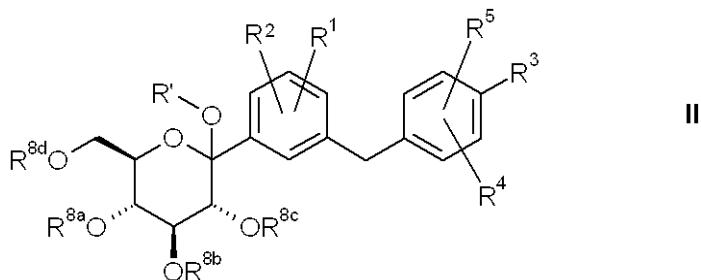
20

30

40

50

本発明はまた一般式IIの化合物に関する



式中、R'、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及びR¹～R⁵は前記及び後記定義の通りであり；特に
式中、R'はH、C_{1～3}-アルキル又はベンジルであり、特にH、エチル又はメチルであり；R¹
はシアノ、塩素又は臭素であり、特にシアノ又は臭素であり；及び基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}は互いに独立してH、C_{1～4}-アルキルカルボニル、アリル又はベンジルであり、特に
H、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルであり及び基R²～R⁵は本願明細
書前記定義の通りである。これらの化合物は本発明の化合物の中間生成物又は出発原料と
して供される。基R²～R⁵が以下の式I. 1a～Ic.の通りであることが特に好ましい。

【0040】

本発明の化合物を説明するための前述及び後述のいくつかの用語について、より詳細に定義しておく。

ハロゲンという用語はF、Cl、Br及びIからなる群から選択される原子を表す。

【0041】

C_{1～n}-アルキルという用語は、nが2～18の値をとることができ、炭素原子を1～n個有する分岐又は分岐していない飽和炭化水素基をさす。このような基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、iso-ヘキシル等が挙げられる。

【0042】

C_{2～n}-アルキニルという用語は、nが3～6の値をとり、炭素原子を2～n個有し、炭素三重結合を含む分岐又は分岐していない炭化水素基をさす。このような基の例として、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、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。特に記載のない限り、アルキニル基は1の位置にある炭素を介して分子の残りの部分と結合している。そのため、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル等は、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イル等と同じものを意味する。これは、同様にC_{2～n}-アルケニル基にも適用される。

【0043】

C_{1～n}-アルコキシという用語は、C_{1～n}-アルキル-O基を指し、C_{1～n}-アルキルは前述の定義のとおりである。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、iso-ペントキシ、neo-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、iso-ヘキソキシ等が挙げられる。

【0044】

C_{1～n}-アルキルカルボニルという用語は、C_{1～n}-アルキル-C(=O)基を表し、式中C_{1～n}-アルキルは以下に定義の通りである。そのような基の例としてはメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、iso-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、iso-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、iso-ペンチルカルボニル、neo-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、iso-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

【0045】

10

20

30

40

50

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は、炭素原子を3~n個有するモノ-、ビ-、トリ-又はスピロ-飽和炭素環式基を指す。このような基の例として、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、シクロノニル、シクロデシル、デカリニル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。 C_{3-7} -シクロアルキルという用語は、飽和单環式基を指すのが好ましい。

【0046】

C_{5-n} -シクロアルケニルという用語は、本願明細書前記で定義した C_{5-n} -シクロアルキルに少なくとも1個の不飽和C=C二重結合が付加されたものである。

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基をいい、 C_{3-n} -シクロアルキルは上記定義の通りである。

トリ-(C_{1-4} -アルキル)シリルという用語は、同一又は2種もしくは3種の異なるアルキル基を有するシリル基で構成される。

ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノという用語は、同一又は2つの異なる C_{1-3} -アルキル-基を有するアミノ-基を含む。

【0047】

アリールという用語は、好ましくはナフチル又はフェニルであり、より好ましくはフェニルである。

ヘテロアリールという用語は、N、O及びSからなる群から選択される1~4個の同じ又は異なるヘテロ原子を有する5又は6員单環芳香族環である。ヘテロアリールは好ましくはピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル又はテトラゾリル基又はピロリル、フラニル、チエニル又はピリジル基であり、式中1又は2個のメチル-基がそれぞれ窒素原子で置換されている。

【0048】

既に使用し、また後からも出てくるが、環状環の中央に向かって示される、環状基例えばフェニル環の置換基の結合の表し方は、特に記載のない限り、該当する置換基がフェニル環の水素原子を担持するいずれの場所に結合してもよいことを意味する。

【0049】

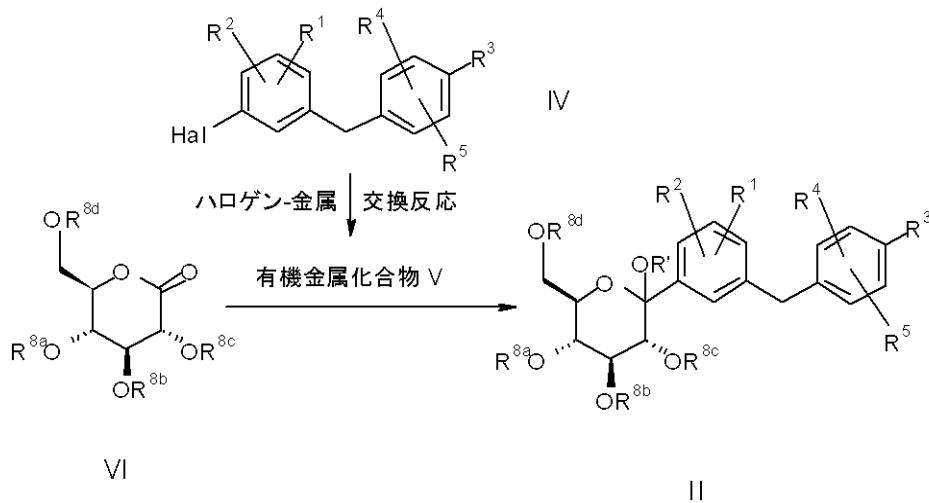
本発明の化合物は、基本的に、公知の合成方法を用いて得ることができる。該化合物は、下記の本発明による方法で得ることが好ましく、その方法を詳細に述べる。

【0050】

本発明の式IIのグルコース誘導体はD-グルコノラクトン又はそれらの誘導体から所望のベンジルベンゼン化合物を有機金属化合物(スキーム1)の形態で加えることにより合成される。

【0051】

スキーム1:グルコノラクトンへの有機金属化合物の付加



10

20

30

40

50

スキーム 1 の反応は好ましくは一般式 IV のハロゲン化ベンジルベンゼン化合物から出発して行われ、式中 Hal は塩素、臭素又はヨウ素である。スキーム 1 の R^1 はシアノ基又は塩素、臭素、カルボキシ、カルボキシルエステル、カルボキシアミド又はそれらの誘導体のような続いてシアノ基に変換される基、ホウ素又はシリル基、アセタール又はチアゾールのような保護又はマスクされたアルデヒド官能基又はニトロのような保護又はマスクされたアミノ官能基である。ベンジルベンゼン (V) のグリニャール又はリチウム試薬は対応する塩素化、臭素化又はヨウ素化ベンジルベンゼン IV からいわゆるハロゲン-金属交換反応反応又は金属を炭素-ハロゲン結合に挿入することを介して調製される。対応するリチウム化合物 V するためのハロゲン-金属交換反応は、例えば n -、 sec -又は tert -ブチルリチウムのような有機リチウム化合物を用いて行っても良い。類似したマグネシウム化合物は金属化工程を加速する塩化リチウムのようなさらなる塩の存在下又は非存在下で、例えばイソプロピル又は sec -ブチルマグネシウム臭化物 若しくは塩化物又はジイソプロピル又はジ- sec -ブチルマグネシウムのような適切なグリニャール試薬とのハロゲン-金属交換反応により製造しても良い。；特定の交換金属有機マグネシウム化合物も *in situ* で適切な前躯体から製造しても良い（例えば *Angew. Chem. 2004, 116, 3396-3399* 及び *Angew. Chem. 2006, 118, 165-169* 及びそこで引用される参考文献参照）。塩化ブチルマグネシウム若しくは臭化ブチルマグネシウム又はイソプロピルマグネシウム塩化物若しくは臭化物とブチルリチウムを組み合わせて得られる有機マグネシウム化合物のアート錯体も同様に採用してもよい（例えば *Angew. Chem. 2000, 112, 2594-2596* 及び *Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4841-4844* 及びそこで引用される参考文献参照）。ハロゲン-金属交換反応は好ましくは 40 ~ 100 、特に好ましくは 10 ~ 80 で、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン又はそれらの混合物のような不活性溶媒又はそれらの混合物中で行っても良い。こうして得られたマグネシウム又はリチウム誘導化合物は任意で塩化セリウム、塩化亜鉛若しくは臭化亜鉛、塩化インジウム若しくは臭化インジウムのような金属塩で金属交換し、付加に適した他の有機金属化合物 (V) を形成してもよい。あるいは、有機金属化合物 V は金属をハロ芳香族化合物 IV の炭素-ハロゲン結合に挿入することにより調製しても良い。リチウム又はマグネシウムはこの変換に適した金属元素である。挿入は、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド及びそれらの混合物のような溶媒中で -80 ~ 100 、好ましくは -70 ~ 40 で行われる。金属の活性化に自発的な反応が起こらない場合は、例えば 1,2-ジプロモエタン、ヨウ素、塩化トリメチルシリル、酢酸、塩酸及び/又は超音波による処理が必要になる。有機金属化合物 V のグルコノラクトン又はそれらの誘導体 (VI) への付加は好ましくは 40 ~ 100 、特に好ましくは 0 ~ 80 の温度で、不活性溶媒又はそれらの混合物の中で行われ、式 I の化合物 I を得る。前述の反応はすべて、例えば *WO 2004/076470* に記載されている方法と同様にアルゴン又は窒素のような不活性ガス環境下で行うことが好ましい。金属化及び/又はカップリング反応は高い交換速度を可能とするマイクロリアクター及び/又はマイクロミキサー内で行っても良い；金属化フェニル基 V を適切に保護されたグルコノラクトン VI に付加するのに好適な溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリドン又はこれらの混合物が挙げられる。付加反応はさらに補助剤無しで又は不活性な反応カップリングパートナーの場合は例えば $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ or Me_3SiCl のような促進剤の存在下で行なっても良い（*M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, チェスター/ニューヨーク/ブリストン/トロント/シンガポール、1994 参照*）。スキーム 1 中の置換基 R^8 は好ましくはベンジル、置換ベンジル、アリル、トリアルキルシリル、特に好ましくはトリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、アリル、4-メトキシベンジル及びベンジルである。隣接する 2 つの基 R^8 が一緒にになって結合する場合、これらの 2 つの基は、ベンジリデンアセタール、4-メトキシベンジリデンアセタール、イロプロピルケタールの一部であることが好ましく、あるいは

10

20

30

40

50

、ピラノース環の隣り合う酸素原子とともにブタンの2位及び3位を介して結合する2,3-ジメトキシ-ブチレン基を構成することが好ましい。R'基は好ましくは水素原子又はC₁₋₄-アルキルを示し、とりわけ水素、メチル又はエチルが好ましい。R'基は、有機金属化合物V又はその誘導体をグルコノラクトンVIに付加後、挿入される。R'が水素又はC₁₋₄-アルキルである場合、反応溶液は酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸又は塩酸の様な酸の存在下メタノール若しくはエタノールのようなアルコール又は水で処理される。R'は水素化合物IIの調製後に酸性条件化でアルコールと反応させることにより付加しても良い。R'の導入の間、反応条件化で不安定である場合は保護基R⁸を開裂し対応するプロトン化化合物、すなわち、R⁸がHである化合物IIを得ても良い。

10

【0052】

式IVのハロ芳香族化合物の合成は、有機化学における標準的な変換によって、あるいは、少なくとも有機合成における専門家の文献から公知である方法を用いて行えばよい(とりわけJ. March著Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure第4版、John Wiley & Sons社出版、チチェスター/ニューヨーク/ブリスベン/トロント/シンガポール、1992及び該著書に引用の文献を参照)。より具体的には遷移金属及び有機金属化合物の芳香族化合物の合成への使用はいくつもの研究論文に詳細に記載されている(例えばL. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruisze, Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, チチェスター/ニューヨーク/ブリスベン/トロント/シンガポール, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, 1997及びこれらに引用される参考文献を参照)。下記に記載の合成方法は一例として示すものである。さらに、アグリコン部分を、同じ合成法を使用して既に存在するピラノース部分と組み立てても良い。

20

【0053】

スキーム2:ジアリールケトンフラグメントの合成



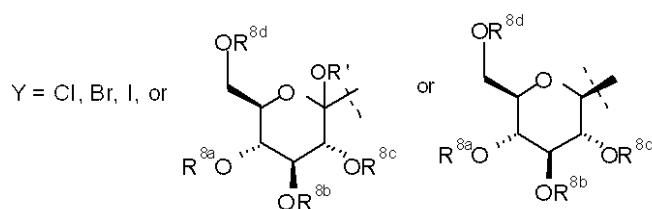
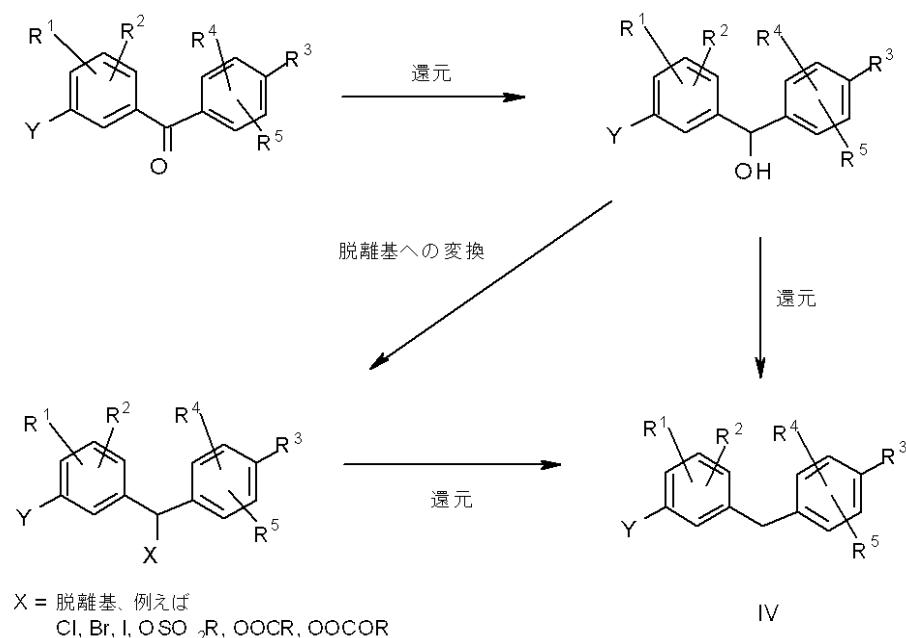
30

しかしながら、溶媒を使用しない反応又は電子レンジでの反応も可能である。

40

【0054】

スキーム3:ジアリールケトン及びジアリールメタノールのジアリールメタンへの還元



スキーム 3において置換基 RはC₁₋₃-アルキル又はアリールであり、R¹はシアノ基または塩素、臭素、カルボキシ、カルボキシルエステル、カルボキシアミド又はそれらの誘導体のようなその後シアノ-基に変換される基、ホウ素又はシリル基、例えばアセタール又はチアゾールのような保護又はマスクされたアルデヒド官能基又は例えばニトロのような保護又はマスクされたアミノ官能基である。ジアリールケトン又はジアリールメタノールから出発し、1又は2つの反応工程でジアリールメタンを得る。ジアリールケトンは対応するジフェニルメタノールを介して2段階で、又は1段階でジアリールメタンに還元しても良い。2段階の変法において、ケトンは例えばNaBH₄、LiAlH₄又はiBu₂AlHのような金属水素化物のような還元剤を用いて還元し、アルコールを形成する。得られたアルコールは例えばBF₃*OEt₂、InCl₃ or AlCl₃のようなルイス酸又は例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸のようなブレンステッド酸の存在下、Et₃SiH、NaBH₄又はPh₂SiClHのような還元剤を用いて変換し所望のジフェニルメタンを得る。ケトンからジフェニルメタンを得る1段階工程は例えばたとえばEt₃SiHのようなシラン、例えばNaBH₄のような水素化ホウ素又はLiAlH₄のような水素化アルミニウムを用いて例えばBF₃*OEt₂、トリス(ペンタフルオロフェニル)-ボラン、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩化アルミニウム又はInCl₃のようなルイス又はブレンステッド酸の存在下に行う。反応は好ましくは例えばジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、又はそれらの混合物のようなハロゲン化炭化水素のような溶媒中で-30～150、好ましくは20～100で行う。例えばパラジウム炭素のような遷移金属触媒の存在下の水素による還元は他の可能性のある合成法である。ウォルフ・キシュナー法又はその変法による還元も可能である。ケトンはまず1,2-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドラジンのようなヒドラジン又はそれらの誘導体を用いてヒドラゾンに変換し、該ヒドラゾンは強い塩基性反応条件下分解し加熱してジフェニルメタン及び窒素を形成する。反応は一反応工程で又は又はヒドラゾン又はそれらの誘導体を分離した後に2つの別個の反応工程で行っても良い。適切な塩基には例えばKOH、NaOH又はKotBuの例えばエチレングリコール、トルエン、DMSO、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール又はtert-ブタノール溶液が含まれ;溶媒を含まない反応もまた可能である。

30

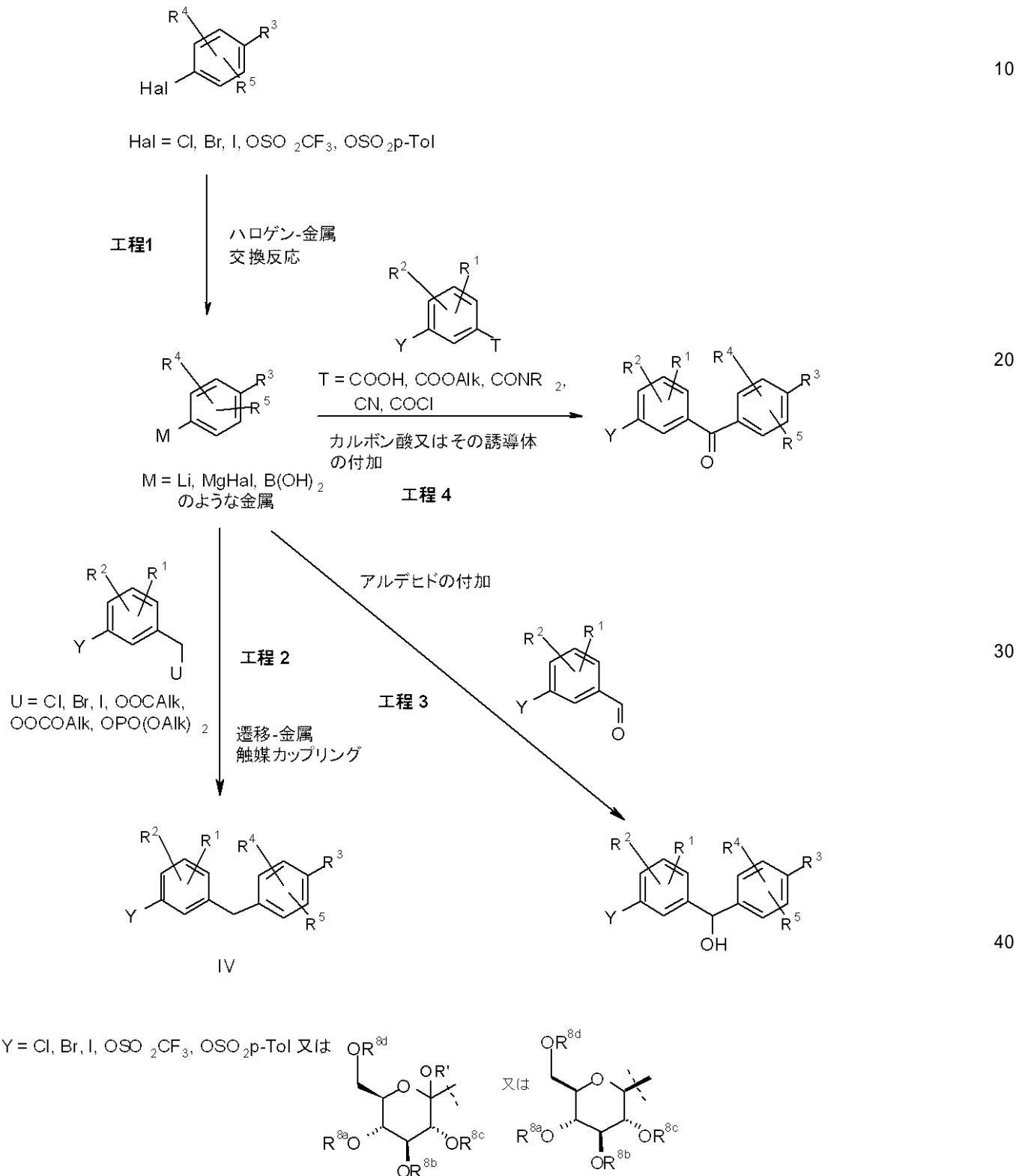
40

50

る。反応は 20 ~ 250 で好ましくは 80 ~ 200 で行われても良い。ウォルフ・キシュナー還元の塩基性条件の代わりに、酸性条件下で行われるクレメンゼン還元を使用しても良い。ジアリールメタノールにおけるアルコール官能基は最初に塩素、臭素、ヨウ素、酢酸、炭酸、リン酸又は硫酸のような脱離基に変換してもよく；後続のジアリールメタンを形成する還元工程は有機化学分野の文献に広く記載されている。

【0055】

スキーム 4：ジアリールメタンユニット及びそれらの可能性のある前駆体化合物の合成

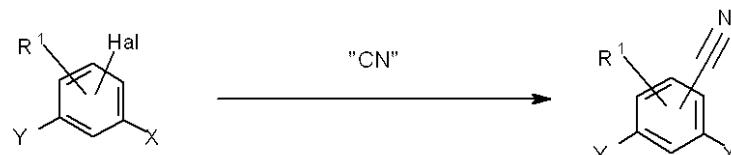


スキーム 4において、 R^1 はシアノ基又は塩素、臭素、カルボキシ、カルボキシリエスチル、カルボキシアミド 又はそれらの誘導体のような続いてシアノ基に変換される基、

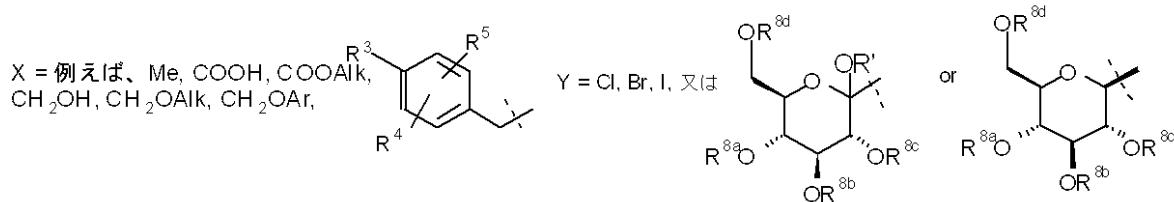
ホウ素又はシリル基、保護又はマスクされた例えばアセタール又はチアゾールのようなアルデヒド官能基又は例えばニトロ基のような保護又はマスクされたアミノ官能基である。「AIk」という語はC₁₋₃-アルキルであり各置換基Rは互いに独立してH、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシから成る群から選択される。スキーム4は、金属化フェニル基から出発したジアリールメタン及びそれらの可能性のある前駆体化合物の合成を示す。リチウム又はマグネシウム置換芳香族化合物は塩素化、臭素化又はヨウ素化芳香族から、例えばブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムハロゲニド、又はジイソプロピルマグネシウムとのハロゲン-金属交換反応又はハロゲン-炭素結合への金属原子の挿入によって合成される。ボロン酸、ボロン酸エステル又はジアルキルアリールボランのような対応するホウ素置換化合物はこれらの金属化フェニル基からボロン酸エステル又はそれらの誘導体のようなホウ素求電子試薬との反応により得ることができる。さらに、ボリル化芳香族化合物は対応するハロゲン化又は擬ハロゲン前駆体及びジボロン又はボラン化合物から遷移金属、例えばパラジウム触媒反応により調製される(例えば *Tetrahedron Lett.* 2003, p. 4895-4898 及びそこで引用される参考文献を参照)。リチウム又はマグネシウム置換フェニル化合物をベンズアルデヒド(工程3)及び安息香酸エステル、例えばワインレブタイプの-ベンゾニトリルまたは塩化ベンゾイルのようなベンズアミドのような安息香酸又はそれらの誘導体(工程4)に加えた。これらの反応は主にさらなる遷移金属触媒またはセリウム、インジウム又は亜鉛のような他の金属への金属交換無しに行われ;時には後述の代替方法の使用が有利である。アリールボロン酸はベンズアルデヒドに各ジアリールメタノールを提供するロジウム触媒を用いて付加することができる(例えば *Adv. Synth. Catal.* 2001, p. 343-350 及びそこで引用される参考文献参照)。さらに、アリールボロン酸、それらのエステル、ジアルキルアリールボラン又はアリールトリフルオロボレートは例えばパラジウム、錯体又はそれらの塩のような遷移金属によりを介して塩化ベンゾイルとカップリングしジアリールケトンを得る。金属化フェニル基は、ベンジル塩化物、臭化物又はヨウ化物のようなベンジル求電子試薬と反応しジアリールメタンを得ることができる。リチウム又はマグネシウム誘導フェニル化合物は好ましくはしかし常に必要ではないが銅、鉄又はパラジウムのような遷移金属の存在下反応される(例えば *Org. Lett.* 2001, 3, 2871-2874 及びそこで引用される参考文献参照)。リチウム又はマグネシウムから例えばホウ素、スズ、ケイ素又は亜鉛への金属交換反応は例えばそれぞれ対応する芳香族ボロン酸、スタンナン、シラン、亜鉛化合物を提供し、それらはベンジル求電子試薬、例えばベンジルハロゲニド、カルボネート、ホスフェート、スルホネート又はカルボキシリエステルとカップリングしても良い。反応はパラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄のような遷移金属の存在下に行う(例えば *Tetrahedron Lett.* 2004, p. 8225-8228 及び/又は *g. Lett.* 2005, p. 4875-4878 及びその中で引用されている参考文献参照)。

【0056】

スキーム5:シアノ基の導入



Hal = 例えば、Cl, Br, I, OSO₂pTol, OSO₂CF₃



10

20

30

40

50

スキーム 5 は標的分子の合成の様々な段階において中央のフェニル基にシアノ基を付加する可能性のある経路を示す。シアノ基は、例えばナトリウム、カリウム、シアン化亜鉛又はシアン化銅のような適切なシアノ源とハロゲン化又は擬ハロゲン化フェニル-基の遷移金属を介したカップリング反応により導入される。適切な触媒は例えばパラジウム炭素のような元素、例えばパラジウムの塩化物、臭化物又は酢酸塩のような塩、たとえばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン又はdppfのようなホスフィンとの錯体、例えばジベンジリデンアセトンのようなアルケンの形態で使用されるパラジウム、ロジウム、ニッケル、鉄又は銅のような遷移金属から誘導されても良い。活性化触媒は *in situ* において反応混合物に加える前に製造されても良い。亜鉛元素又は塩のような添加剤が有利である (Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1849-1853 及び Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1815-1818 及びそこで引用される参考文献参照)。塩素化、臭素化又はヨウ素化化合物からハロゲン金属交換反応又は各金属をハロゲン結合に挿入することにより得られる対応する亜鉛、マグネシウム又はリチウム化合物と、p-トリルスルホニルシアニド、シアノゲンプロミド又は2-ピリジルシアネットのようなシアノ求電子試薬を反応させることはシアノ官能性を導入する他の実行可能な方法である (例えば Synth. Commun. 1996, 3709-3714 及びそこで引用される参考文献を参照)。

10

20

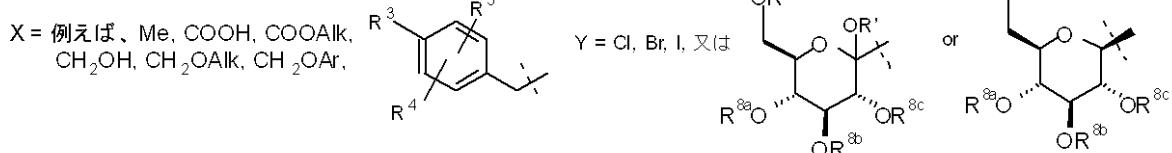
30

40

50

【0057】

スキーム 6: アルデヒド又はカルボン酸誘導体からのシアノ基の導入

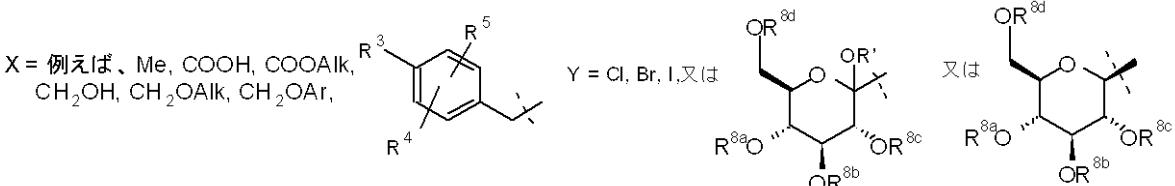
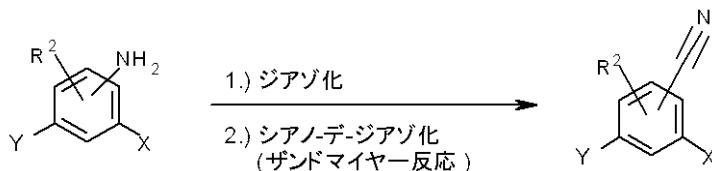


シアノ基の他の導入はアルデヒド又はカルボキシアミドから出発して合成される (スキーム 6)。アルデヒド製官能基それ自体はそのまま、保護された状態、マスクされた状態で導入される。アルデヒド官能基の一般的な保護基はアセタールであるが、他の保護基も同様に使用しても良い (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 参照)。アルデヒド官能基の適切なマスクは例えばオレフィン及びチアゾールである。アルデヒドはヒドロキシリルアミンを例えればギ酸、濃塩酸、ポリリン酸又はピリジン-トルエンと組み合わせて用い、シアノ官能基に変換しても良い。これらの反応条件下で形成された中間体であるオキシムは脱水して最終生産物を產生する前に分離しても良い。例えばビストリフルオロアセチルヒドロキシリルアミン及びNH₂OSO₃のようあるいはヒドロキシリルアミン試薬も同様に使用してもよく、さらに試薬を使用することなくニトリルを产生しても良い。適用可能なさらなる試薬は例えばNH₄PO₄H₂ 及びニトロプロパンの酢酸溶液、トリメチルシリルアジド又はS,S

-ジメチルスルファジイミドである。カルボキシアミドも適切なニトリル前駆体である。変換はトリフルオロ酢酸無水物、五酸化リン、 POCl_3 、 CCl_4 -ホスフィン複合体、 Cl_3COCl -アミン複合体、バージェス試薬、ビルスママイヤー試薬、 SOCl_2 又はシアヌル酸クロリドのような脱水剤を用いて行っても良い。対応するモノアルキル化カルボキシアミド、カルボン酸、エステル又はカルボン酸塩化物から出発したニトリルの形成はいかなる中間物質の分離無しに1つの容器で行うことができる。

【0058】

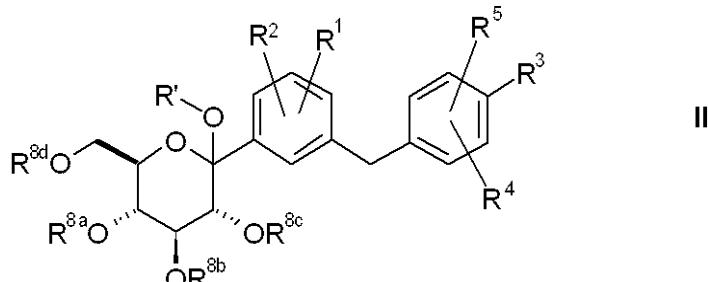
スキーム7：アニリン前駆体からのシアノ基の導入



ニトリル官能基を導入するよく確立された方法はシアノ化銅とそれぞのアニリン誘導体のジアゾ化により得られる対応するジアゾニウム化合物のいわゆるサンドマイヤー反応である。ジアゾニウム化合物の合成及びそれらに続くシアノ-デ-ジアゾ化は広く有機化学分野の文献に記載されている。

【0059】

一般式Iの化合物を調製する為に、本発明の工程a)において、一般式IIの化合物



式中、 R' 、 R^1 ～ R^5 は前述の定義の通りであり、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は前述の定義の通りであり、互いに独立して、例えばアセチル、ピバロイル、ベンゾイル、tert-ブトキカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、アリル、ベンジル又は置換ベンジルであり、又は各場合において2つの隣接する基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} はベンジリデンアセタール、ジイソプロピルシリリデンケタール又はイソプロピリデンケタール又はブチレン基の2位及び3位を介してピラノース環の酸素原子と結合する2,3-ジメトキシ-ブチレン基と共に結合しそれらと上記記載の通り得た置換ジオキサンを形成し還元剤する)

をルイス又はブレンステッド酸の存在下反応させる。

【0060】

反応に適切な還元剤には例えばトリエチル-、トリプロピル-、トリイソプロピル又はジフェニルシランのようなシラン、水素化ほう素ナトリウム、ナトリウムシアノ水素化ホウ素、亜鉛水素化ホウ素、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムハイドライド又はヨウ化サマリウムである。還元は例えば塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸のような適切なブレンステッド酸、例えば三フッ化ホウ素工

10

20

30

40

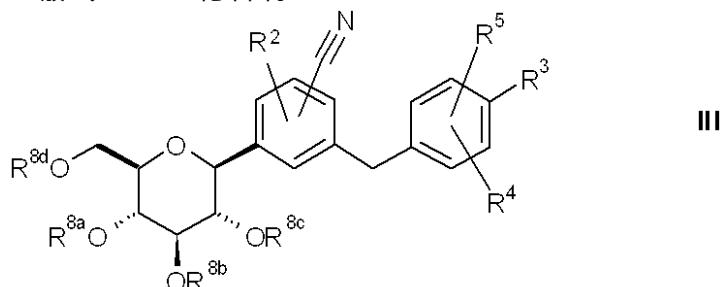
50

チルエ-テル、トリメチルシリルトリフラート、四塩化チタン、四塩化スズ、スカンジウムトリフラート又はヨウ化亜鉛のようなルイス酸の存在下又は非存在下で行う。使用する還元剤と酸に依存して例えは塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、水又はそれらの混合物のような溶媒中で-60 ~ 120 で行う。1つの特に適切な試薬の組み合わせは例えはトリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エチルエ-テルから成り、都合よくアセトニトリル又はジクロロメタン中で-60 ~ 60 で使用される。さらに、上述の変換には水素を例えはパラジウム炭素又はラネーニッケルのような遷移金属触媒の存在下、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、水又は酢酸のような溶媒中で使用しても良い。

10

【 0 0 6 1 】

あるいは、本発明の工程b)にしたがって一般式 Iの化合物を調製する為に、一般式 IIIの化合物



20

(式中、R¹～R⁵は本願明細書前記で定義したとおりであり、R^{8a}～R^{8d}は本願明細書で定義した保護基の1つを表し、例えば、アシリル、アリールメチル、アセタール、ケタール又はシリル基を指し、これらは例えば、本願明細書記載の式IIで表される化合物を還元することで得られる。)において、該保護基が開裂される。

〔 0 0 6 2 〕

アシリル保護基が使用されている場合、例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又はジオキサン／水等の水性溶媒中で、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸等の酸の存在下、あるいは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基の存在下、あるいは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で、温度0～120、好ましくは10～100で加水分解により開裂させる。トリフルオロアセチル基の場合は、塩酸等の酸を用いて、任意に酢酸等の溶媒の存在下、50～120で処理するか、あるいは、水酸化ナトリウム溶液を用いて、任意であるがテトラヒドロフラン又はメタノール等の溶媒の存在下、0～50で処理することによって開裂させることが好ましい。

30

〔 0 0 6 3 〕

アセタール又はケタール保護基が使用されている場合は、例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又はジオキサン／水等の水性溶媒中で、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸等の酸の存在下、あるいは、例えばヨードトリメチルシランの存在下で非プロトン条件下で、温度0～120、好ましくは10～100で加水分解により開裂させる。

40

[0 0 6 4]

トリメチルシリル基は、例えば、水、水性溶媒混合物又はメタノールもしくはエタノールのような低級アルコール中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム又はナトリウムメトキシドのような塩基の存在下で開裂させる。

【 0 0 6 5 】

水性溶媒又はアルコール系溶媒において、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸等の酸も好適である。有機溶媒中の開裂、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなどの有機溶媒中では、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム等のようなフッ化物試薬の使用も適している。

50

【0066】

ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば、パラジウム／木炭のような触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は無水酢酸等の好適な溶媒中、任意で塩酸等の酸を加えて、0～100、好ましくは20～60の周囲温度で、1～7barの水素圧、好ましくは3～5barの水素圧で、例えば水素を用いて水素化分解で開裂させることが有利である。2,4-ジメトキシベンジル基の場合は、しかしながらアニソールの存在下でトリフルオロ酢酸中で開裂させるのが好ましい。ベンジル基は、アニソール又はペンタメチルベンゼンの存在下三塩化ホウ素又は塩化アルミニウムで開裂させるのが好ましい。

【0067】

t-ブチル基又はt-ブチルオキシカルボニル基は、トリフルオロ酢酸又は塩酸等の酸で処理するか、あるいはヨードトリメチルシランで処理して開裂することが好ましく、任意で塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテル等の溶媒を使ってもよい。

【0068】

本願明細書前記記載の反応において、エチニル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基等の存在するいずれの反応基も、従来からの保護基で反応中は保護することができ、反応後は再び開裂される。

【0069】

例えば、エチニル基の保護基は、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基のようなトリアルキルシリル又は2-ヒドロキシイソプロパ-2-イル基のようなジアルキル-ヒドロキシメチルでも良い。

【0070】

例えば、ヒドロキシル基の保護基は、メチル、メトキシメチル、トリメチルシリル基、アセチル基、トリチル基、ベンジル基又はテトラヒドロピラニル基でも良い。アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基又は2,4-ジメトキシベンジル基でも良い。

【0071】

さらに、得られた一般式Iの化合物は、本願明細書前記記載のとおり鏡像異性体及び／又はジアステレオ異性体に分離してもよい。例えば、シス／トランス混合物をそれらのシス異性体及びトランス異性体に分離したり、少なくとも1個の光学活性炭素原子を有する化合物を鏡像異性体に分割することもできる。

【0072】

具体的には、クロマトグラフィーによってシス／トランス混合物をシス異性体及びトランス異性体に分離することができ、また、ラセミ体として得られた一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法 (Allinger N. L. 及び Eliel E. L. 「Topics in Stereochemistry」第6巻、Wiley Interscience (1971) 参照) によって鏡像異性体に分割することができる。また、少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別晶出によって、それぞれの物理化学的相違を基にしてジアステレオ異性体に分割することができる。また、化合物がラセミ体の形で得られた場合、上記のように引き続き鏡像異性体に分離することができる。

【0073】

鏡像異性体は、キラル相によるカラム分離又は光学活性溶媒からの再結晶によって分離することが好ましく、あるいは、該ラセミ化合物と一緒にになって塩又はエステルもしくはアミド等の誘導体を形成する光学活性物質、とりわけ酸及びそれらの活性化誘導体又はアルコールと反応させ、得られた塩又は誘導体のジアステレオ異性体混合物を、例えば溶解度の違いをもとにして分離しながら、遊離している鏡像異性体を純粋なジアステレオ異性体の塩又は誘導体から好適な物質の作用を利用して放出させて分離することができる。一般に使用される光学活性酸としては、例えば、D体及びL体の酒石酸、又はジベンゾイ

10

20

30

40

50

ル酒石酸、ジ-0-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸が挙げられる。光学活性アルコールとは、例えば、(+)又は(-)-メントールがよく、アミドにおける光学活性アシル基としては、例えば、(+)又は(-)-メンチルオキシカルボニルがよい。

【0074】

さらに、式(I)の化合物は塩に変換してもよく、特に製薬学的使用には、無機酸又は有機酸を用いて医薬的に許容できる塩に変換することができる。この目的のために使用できる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸等が挙げられる。

【0075】

さらに、得られた化合物をアミノ酸、とりわけプロリン又はフェニルアラニンのようなアルファ-アミノ酸との例えは1:1又は1:2の混合物に変換することができる。これらは高結晶性というような特に好適な特性を有することができる。

【0076】

本発明の化合物は後述の実施例に記載の方法を用いても有利に得ることができるが、これらの方法を、当該目的のために、当業者には文献から公知の方法、なかでも例えばWO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO 2006/064033、WO 2007/093610及び米国出願US 2003/0114390に記載の方法と組み合わせることもできる。

【0077】

既に記載のとおり、本発明による一般式Iの化合物及びその生理学的に許容される塩は、有用な薬理学的特性を有し、特に、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、好ましくはSGLT2の抑制効果を有する。

【0078】

この新規化合物の生物学的特性は、以下のようにして調べることができる。:物質のSGLT-2活性抑制能は、CHO-K1セルライン(ATCC No. CCL 61)あるいはHEK293セルライン(ATCC No. CRL-1573)に発現ベクター-pZeoSV(Invitrogen、EMBLアクセスション番号L36849)が安定して取り込まれ、かつ、ヒトのナトリウムグルコース共輸送体2(Genbank Acc. No.NM_003041)(CHO-hSGLT2又はHEK-hSGLT2)のコード配列用のcDNAをふくむ、試験装置で実証することができる。このセルラインは、¹⁴Cで標識された-メチル-グルコピラノシド(¹⁴C-AMG、Amersham社製)をナトリウム依存的に細胞の内部に運ぶ。

【0079】

以下のようにしてSGLT-2アッセイを行う。:ハムF12培地(BioWhittaker社製)中、CHO-hSGLT2細胞で10%ウシ胎児血清及び250 μg/mlのゼオシン(zeocin、Invitrogen社製)を培養し、D MEM培地中、HEK293-hSGLT2細胞で10%ウシ胎児血清及び250 μg/mlのゼオシン(zeocin、Invitrogen社製)を培養する。PBSで二度洗った後、トリプシン/EDTAで処理を行い細胞を培養フラスコから取り出す。細胞培地を加えて細胞を遠心分離にかけ、培地に再懸濁させ、Casyセルカウンターで数える。さらに、ポリ-D-リジンを塗布した白色96ウェルプレートに1ウェルにつき40,000細胞となるように接種し、37°C、CO₂5%で培養する。250マイクロリットルのアッセイ緩衝液(ハンクス平衡塩溶液、137mMのNaCl、5.4mMのKCl、2.8mMのCaCl₂、1.2mMのMgSO₄及び10mMのHEPES(pH 7.4)、50 μg/mlのゲンタマイシン)で、細胞を二度洗浄する。その後、250 μlのアッセイ緩衝液と5 μlのテスト化合物を各ウェルに加え、培養器中でさらに15分間培養する。

【0080】

10

20

30

40

50

5 μ l の 10 % D M S O をネガティブコントロールとして使用する。各ウェルに 5 μ l の¹⁴C-AMG (0.05 μ Ci) を添加することにより反応を開始する。37¹⁰、CO₂ 5 % で 2 時間培養した後、250 μ l の P B S (20¹⁰) で細胞を再度洗浄し、25 μ l の 0.1 N 水酸化ナトリウムを加えて溶解させる (5 分、37¹⁰)。200 μ l の MicroScint 20 (パッカード社製) を各セルに加え、37¹⁰ でさらに 20 分間培養を続ける。培養終了後、吸収した¹⁴C-AMG の放射能を、Topcount (パッカード社製) で¹⁴Cシンチレーションプログラムを用いて測定する。

【 0 0 8 1 】

ヒト S G L T 1 についての選択性を求めるには、hSGLT 2 用 cDNA の替わりに hSGLT 1 用 cDNA (Genbank Acc. No. NM 0 0 0 3 4 3) を、CHO-K 1 又は HEK 2 9 3 細胞で発現させて、¹⁰ 同様のテストを行う。

本発明の一般式 I の化合物の E C 5 0 値は、1000 nM 未満、好ましくは 200 nM 未満、最も好ましくは 50 nM 未満であるとよい。

【 0 0 8 2 】

S G L T 活性の抑制能を鑑みて、本発明の一般式 I の化合物及びそれらの対応する医薬的に許容される塩は、S G L T 活性、とりわけ S G L T - 2 活性の抑制が効果的なすべての症状又は疾患の治療及び / 又は予防治療に理論上好適である。そのため、本発明の化合物は、疾病、なかでも代謝性障害又は症状、例えば 1 型及び 2 型糖尿病、糖尿病の合併症 (例えば、網膜症、腎症又は神経症、糖尿病による足の壊疽、大血管症) 、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インシュリン血症、グルコース代謝性疾患、インシュリン抵抗性、メタボリックシンドローム (代謝症候群) 、異なる原因による異脂肪血症、アテローム性動脈硬化及び関連する疾患、肥満、高血圧症、慢性心臓発作、浮腫及び高尿酸血症等の予防又は治療に特に適している。また、本発明の物質は、例えば、臍臓ベータ細胞のアポトーシス又はネクローシスといったベータ細胞変性の予防にも適している。さらに、臍臓細胞の機能の改善又は回復や、臍臓ベータ細胞の数を増やし、大きさを増大させるのにも適している。本発明の化合物は、利尿剤又は抗高血圧薬としても使用することができ、さらに、急性腎臓障害の予防や治療にも適している。²⁰

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物を投与することにより肝臓への脂肪の異常な集積が減少又は阻害される。それ故、本発明の他の態様は、本発明の化合物又は医薬組成物を投与することを特徴とする、それを必要とする患者における肝臓の脂肪の異常な集積に起因する疾患又は症状予防、減速、遅延又は治療に関する。肝臓の脂肪の異常な集積に起因する疾患又は症状は特に一般的な脂肪肝、非-アルコール性脂肪肝 (NAFL) 、非-アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 、過栄養性-誘導性脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、アルコール誘導性脂肪肝又は中毒性脂肪肝から成る群から選択される。³⁰

【 0 0 8 4 】

なかでも、本発明の化合物はそれらの医薬的に許容される塩も含み、糖尿病、特に 1 型及び 2 型糖尿病及び / 又は糖尿病の合併症の予防又は治療に好適である。

さらに本発明の化合物は特に過体重、肥満 (クラス I 、クラス II 及び / 又はクラス III 肥満) 、内臓肥満及び / 又は腹部肥満の予防又は治療に適している。⁴⁰

【 0 0 8 5 】

治療又は予防に対応する活性を得るために必要な投与量は、通常、投与する化合物、患者、疾患又は症状の状態や重篤度及び投与方法や投与回数によって変わるものであり、患者の医者が決めることがある。便宜上であるが、静脈投与の場合の投与量は 1 ~ 100 mg が好都合であり、1 ~ 30 mg がより好ましく、経口投与の場合は 1 ~ 1000 mg が好都合であり、1 ~ 100 mg がより好ましく、どちらの場合も 1 日 1 ~ 4 回投与である。この目的のために、本発明にしたがって調製された式 I の化合物は、任意であるが他の有効成分と一緒にして、1 種以上の従来からの不活性担体及び / 又は希釈剤、例えば、コーンスター、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水 / エタノール、水 / グリセロール、水 / ソル

10

20

30

40

50

ビトール、水 / ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は固形脂肪等の脂肪含有物質、あるいはこれら的好適な混合物等と共に処方して、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は坐剤等の従来からの生薬を作製することができる。

【 0 0 8 6 】

また、本発明の化合物は、とりわけ前記の疾病や症状の治療及び / 又は予防を目的として、他の有効成分とともに使用することができる。このような組合せに好適な有効成分としては、例えば、記載した徴候の中の 1 つについて、本発明による S G L T 拮抗薬の治療効果を増強させる有効成分、及び / 又は、本発明の S G L T 拮抗薬の投与量を減らすことができる有効成分が挙げられる。このような組合せに適した治療薬としては、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素化合物類（例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド）、ナテグリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン類（例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、P P A R - ガンマ作動薬（例えば GI 2 6 2 5 7 0 ）及び拮抗薬、P P A R - ガンマ / アルファモジュレータ（例えば KRP 2 9 7 ）、アルファ - グルコシダーゼ阻害薬（例えばアカルボーズ、ボグリボーズ）、D P P - IV 阻害剤（例えば LAF 2 3 7 、MK - 4 3 1 ）、アルファ 2 - 拮抗薬、インシュリン及びその類似物、G L P - 1 及びその類似物（例えばエキセンディン - 4 ）又はアミリン等の抗糖尿病剤が挙げられる。また、このリストには、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 の阻害剤、肝臓中で規制のなくなったグルコース産生に影響を及ぼす物質、例えば、グルコース - 6 - ホスファターゼの阻害剤もしくはフルクトース - 1 , 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコゲンシンターゼキナーゼ阻害剤もしくはピルビン酸デヒドロキナーゼ阻害剤、H M G - C o A - レダクターゼ阻害剤（例えばシンバスタチン、アトロバスタチン）等の脂質低下剤、フィブラーート系薬剤（例えばベザフィブラーート、フェノフィブラーート）、ニコチン酸及びその誘導体、P P A R - アルファ作動薬、P P A R - デルタ作動薬、A C A T 阻害剤（例えばアヴァシミブ (avasimibe) ）、又は例えはエゼチミブ等のコレステロール再吸収阻害剤、例えはコレステラミン等の胆汁酸結合物質、回腸への胆汁酸輸送の阻害剤、例えは C E T P 阻害剤もしくは A B C 1 調整剤などの H D L を上昇させる化合物、あるいは肥満治療の有効成分で、例えは、シブトラミンもしくはテトラヒドロリポスタチン、デックスフェンフルラミン、アクソキン、カンナビノイド 1 受容体の拮抗薬、M C H - 1 受容体拮抗薬、M C 4 受容体作動薬、N P Y 5 もしくは N P Y 2 拮抗薬、又は S B - 4 1 8 7 9 0 もしくは A D - 9 6 7 7 等の ₃ - 作動薬、ならびに 5 H T 2 c 受容体の作動薬などが含まれる。

【 0 0 8 7 】

さらに、例えは A - II 拮抗薬もしくは A C E 阻害剤、E C E 阻害剤、利尿薬、 - - プロッカー、カルシウム拮抗薬、中枢作用性の抗高血圧薬、 - 2 - アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等の高血圧、慢性心臓発作又はアテローム性動脈硬化症に効果を及ぼす医薬品、又はこれらを組合せたものと本化合物と共に使用することが好適である。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬の例としては、candesartan cilexetil、ロサルタンカリウム、エプロサルタンメシレート (eprosartan mesylate) 、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP- 3 1 7 4 、L- 1 5 8 8 0 9 、EXP- 3 3 1 2 、オルメサルタン、メドキソミル、タソサルタン、KT- 3 - 6 7 1 、GA- 0 1 1 3 、RU- 6 4 2 7 6 、EMD- 9 0 4 2 3 、BR- 9 7 0 1 等が挙げられる。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬は高血圧症や糖尿病の合併症の治療又は予防用として好ましく使用され、ヒドロクロロチアジドのような利尿剤とともに用いることが多い。

尿酸合成阻害薬又は尿酸排泄促進薬との組合せは、痛風の治療又は予防に好適である。

【 0 0 8 8 】

G A B A - 受容体拮抗薬、ナトリウムチャンネルプロッカー、トピラマット (topiramat) 、タンパク質キナーゼ C 阻害薬、終末糖化産物阻害薬又はアルドース還元酵素阻害薬との組合せは、糖尿病合併症の治療又は予防に使用することができる。

10

20

30

40

50

前記の組合せパートナーの投与量は、通常推奨される最小投与量の 1 / 5 から通常推奨投与量の 1 / 1 までで有効である。

【 0 0 8 9 】

そのため、本発明のもう一つの態様は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体 S G L T を阻害することによって効果のある疾病又は症状の治療又は予防に好適な医薬組成物を製造するための、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩と、上記有効成分のうちの少なくとも 1 種をパートナーとして組合せて使うことに関する。これらの疾病又は症状とは、好ましくは代謝性障害、とりわけ前記に挙げた疾患又は症状の 1 つであり、なかでも糖尿病又は糖尿病の合併症である。

本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を別の有効成分とともに使う場合、同時に 10 でも交互でもよいが、短時間にうちに使用することが好ましい。これらを同時投与する場合、2 種の有効成分を一緒にして患者へ投与するが、この 2 種の有効成分を交互に投与する場合は、2 種の成分は 12 時間以内、とりわけ 6 時間以内に患者に投与する。

【 0 0 9 0 】

したがって、本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩と、前記の組合せパートナーとしての有効成分を少なくとも 1 種、さらには任意で 1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 0 9 1 】

例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の式 I で表される化合物又はその医薬的に許容される塩と、少なくとも 1 種のアンギオテンシン II 受容体拮抗薬と、任意であるが 1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤との組合せで構成される。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩と、組合せに用いる付加的有効成分は、单一の調剤、例えば錠剤又はカプセル剤と一緒に存在していてもよいし、あるいは、いわゆる「キットオブ・パーツ (kit-of-parts)」として 2 つの同一又は異なる調剤に別々に存在させてもよい

本文前記及び後記において、水酸基の水素原子は構造式中にいずれの場合も明示していない。下記の実施例は本発明の説明を目的とするものであり、本発明を限定するものではない。用語「室温」及び「周囲温度」は互換的に使用され約 20 の温度である。以下の略語が使用された：

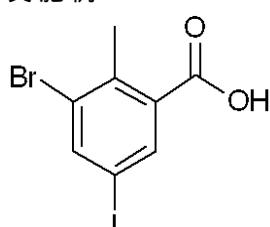
tBu	tert. ブチル
dba	ジベンジリデンアセトン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
THF	テトラヒドロフラン

【発明を実施するための形態】

【 0 0 9 2 】

出発物質の調製：

実施例 I



3 - ブロモ - 5 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸

N-ヨードサクシミニド (5.8 g) を氷冷した硫酸 (20 mL) に分けて加えた。得られた混合物を 40 分間攪拌した。得られた混合物 40 分間攪拌し、2-ブロモ-3-メチル-安息香酸 (5.0 g) の硫酸 (20 mL) 溶液を温度を 5 未満に維持される速度で加えた。混合物を 5-10 でさらに 3 時間攪拌し、一晩かけて室温に戻した。続いて、混合物を碎

10

20

30

40

50

いた氷(300 g)上に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。併せて抽出物を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2x)、水(3x)及び塩水(1x)で続けて洗浄した。有機相を乾燥後(MgSO_4)、溶媒を減圧下蒸発させ固体を得た。固体を70°の温水で研和し、ろ過で水から分離し乾燥させた。固体を少量のエーテルで研和しろ過して乾燥し生成物を白色固体として得た。

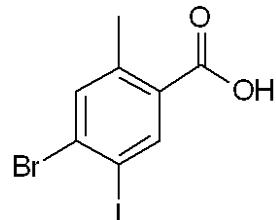
収量: 4.9 g (理論値の62%)

マススペクトル (ESI⁻): $m/z = 339 / 341$ (Br) [M-H]⁻

【0093】

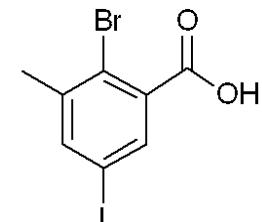
以下の化合物は実施例Iと同様にして得ても良い:

(1) 4-ブロモ-5-ヨード-2-メチル-安息香酸



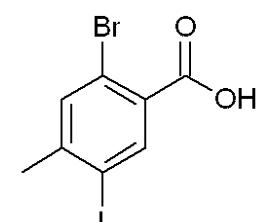
マススペクトル (ESI⁻): $m/z = 339 / 341$ (Br) [M-H]⁻

(2) 2-ブロモ-5-ヨード-3-メチル-安息香酸



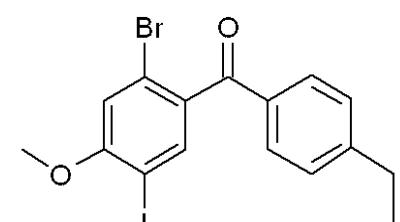
マススペクトル (ESI⁻): $m/z = 339 / 341$ (Br) [M-H]⁻

(3) 2-ブロモ-5-ヨード-4-メチル-安息香酸



マススペクトル (ESI⁻): $m/z = 339 / 341$ (Br) [M-H]⁻

(4) (2-ブロモ-5-ヨード-4-メトキシ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

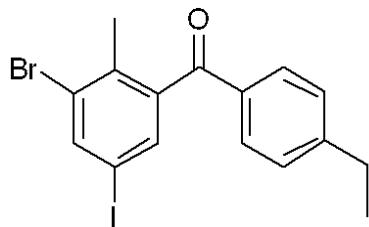


マススペクトル (ESI⁺): $m/z = 445 / 447$ (Br) [M+H]⁺

出発物質である(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノンは実施例II及びIIIに記載されたように調製した。

【0094】

実施例II



(3-ブロモ-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

3-ブロモ-5-ヨード-2-メチル-安息香酸 (7.3 g) 及び SOCl_2 (70 mL) を還流冷却器を接続したフラスコ内で併せた。DMFを数滴加え、還流しながら1時間加熱した。続いて、反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン (80 mL) 及びエチルベンゼン (15 mL) にとった。得られた溶液を氷浴で冷却し塩化アルミニウム (7.2 g) を分けて加えた。続いて、冷却浴をはずし反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を碎いた氷の上に注ぎ有機相を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を1 M 塩酸、 NaHCO_3 水溶液及び塩水で続けて洗浄した。有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、溶媒を取り除き残渣をシリカゲルでクロマトグラフした (シクロヘキサン/酢酸エチル 20:1 9:1)。精製した生成物はジイソプロピルエーテルから再結晶した。

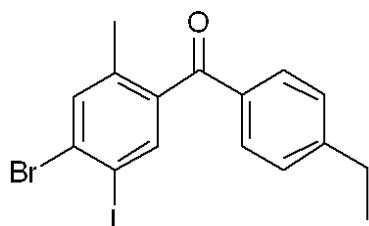
収量: 2.6 g (理論値の 28 %)

マススペクトル (ESI $^+$): $m/z = 429 / 431$ (Br) [M+H] $^+$

【0095】

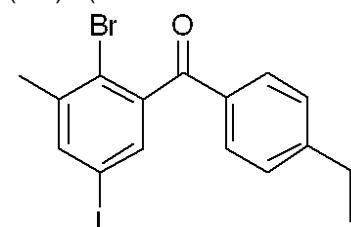
以下の化合物は実施例11と同様にして得ても良い:

(1) (4-ブロモ-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン



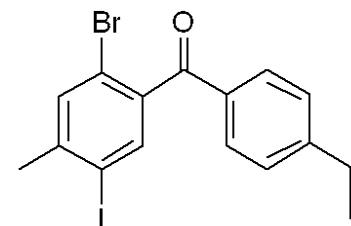
マススペクトル (ESI $^+$): $m/z = 429 / 431$ (Br) [M+H] $^+$

(2) (2-ブロモ-5-ヨード-3-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン



マススペクトル (ESI $^+$): $m/z = 429 / 431$ (Br) [M+H] $^+$

(3) (2-ブロモ-5-ヨード-4-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン



マススペクトル (ESI $^+$): $m/z = 429 / 431$ (Br) [M+H] $^+$

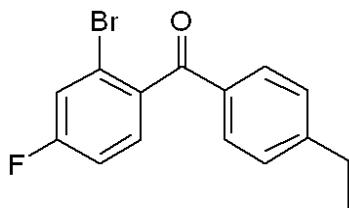
(4) (2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

10

20

30

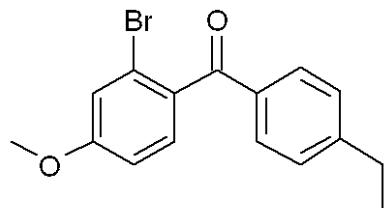
40



マススペクトル (ESI⁺): m/z = 307 / 309 (Br) [M+H]⁺

【0096】

実施例 III



10

(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

ナトリウムメトキシド (10.5 g) (2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン (43.0 g) の DMF (200 mL) 溶液を分けて加えた。溶液を一晩攪拌しナトリウムメトキシド (5.5 g) の残りを加えた。さらに3時間攪拌した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、溶媒を取り除き残渣をシリカゲルでクロマトグラフした(シクロヘキサン/酢酸エチル 20:1 9:1)。

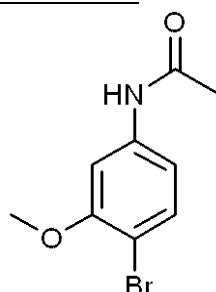
20

収量: 33.7 g (理論値の 75 %)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 319 / 321 (Br) [M+H]⁺

【0097】

実施例 IV



30

N-(4-ブロモ-3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド

無水酢酸 (13 mL) を氷冷した 4-ブロモ-3-メトキシ-フェニルアミン (25.0 g) の酢酸 (100 mL) 溶液に加えた。混合物を1時間攪拌し、氷冷した水 (500 mL) で希釈した。沈殿をろ過して分離し水で洗浄し60で乾燥し生成物を得た。

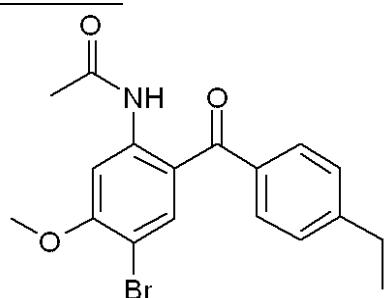
収量: 30.0 g (理論値の 99 %)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 244 / 246 (Br) [M+H]⁺

40

【0098】

実施例 V



50

N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-フェニル]-アセトアミド

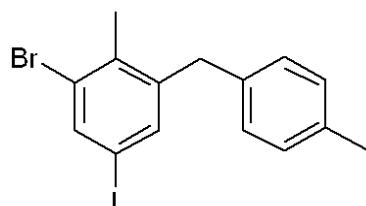
N-(4-ブロモ-3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド(5.0 g)及び4-エチル安息香酸(4.4 g)の1,2-ジクロロエタン懸濁液に塩化ホスホリル(17 mL)及び塩化スズ(IV)(5 mL)を、温度を35℃未満に維持するような速度で連続的に加えた。得られた混合物を還流温度で一晩加熱した。続いて混合物をジクロロメタンで希釈し碎いた氷上に注いだ。水性混合物を30分攪拌した後、有機相を分離し10%NaOH水溶液及び水で洗浄した。有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、溶媒を取り除き残渣をメタノールを研和し生成物を得た。

収量: 5.8 g (理論値の75%)

マススペクトル(ESI⁻): m/z = 374/376 (Br) [M-H]⁻

10

【0099】

実施例VI3-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン

(3-ブロモ-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン(4.2 g)及びトリエチルシラン(4.7 mL)のジクロロメタン(10 mL)及びアセトニトリル(2.8 mL)溶液を氷浴中で冷却した。続いて、三フッ化ホウ素エチルエーテル(1.4 mL)を3分間かけて滴下した。溶液を14時間周囲温度で攪拌し、25%KOH水溶液及びジイソプロピルエーテルを加えた。有機相を分離し、水相をジイソプロピルエーテルで3回抽出した。併せた有機相を2M水酸化カリウム及び塩水で洗浄し乾燥した(硫酸ナトリウム)。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルでクロマトグラフした(シクロヘキサン/酢酸エチル1:0~1:1)。

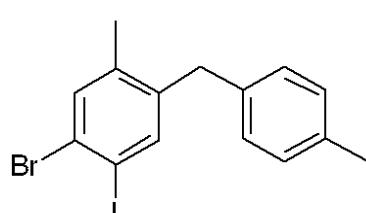
収量: 3.5 g 理論値の(86%)

20

【0100】

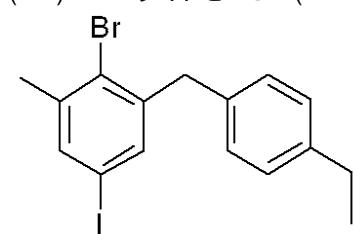
以下の化合物は実施例VIと同様にして得ても良い:

(1) 2-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン



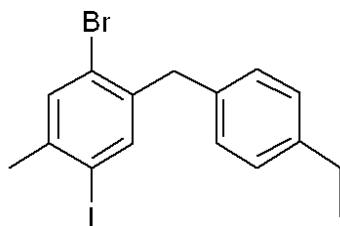
(2) 4-ブロモ-3-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-5-メチル-ベンゼン

30



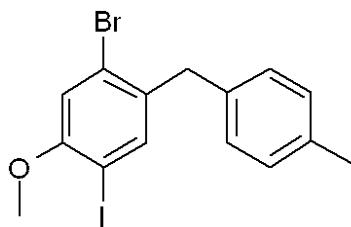
(3) 4-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-2-メチル-ベンゼン

40



マススペクトル (ESI⁺): m/z = 432 / 434 (Br) [M+NH₄]⁺

(4) 4-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-2-メトキシ-ベンゼン

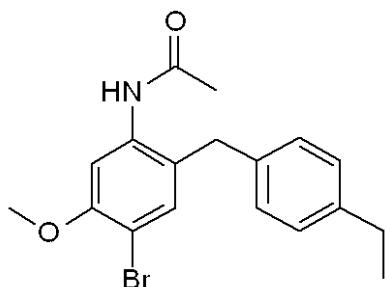


マススペクトル (ESI⁺): m/z = 448 / 450 (Br) [M+NH₄]⁺

【0101】

実施例 VII

N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-フェニル]-アセトアミド



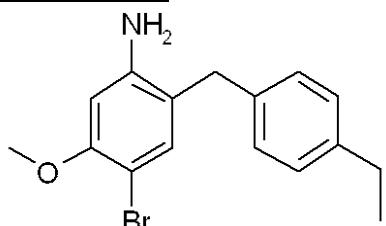
水素化ほう素ナトリウム (0.17 g)を氷冷した N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-フェニル]-アセトアミド (3.25 g)のエタノール (50 mL)懸濁液に滴下した。冷却浴を取り除き周囲温度で2時間攪拌した。続いて、1 M NaOH水溶液 (8.5 mL)を加えられた溶液を減圧下濃縮した。水を残渣に加え得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物は塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 (20 mL)にとり、トリエチルシラン (4.3 mL)を加えた。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、碎いた氷上に注いだ。得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。併せた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。残渣をメタノールで処理し、形成した沈殿を分離した。沈殿を続いてジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して所望の生成物を得た。

収量: 2.8 g (理論値の 89 %)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 362 / 364 (Br) [M+H]⁺

【0102】

実施例 VIII



10

20

30

40

50

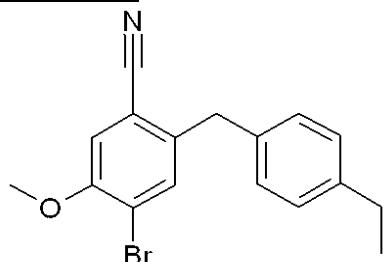
4 - ブロモ - 2 - (4 - エチル - ベンジル) - 5 - メトキシ - フェニルアミン

半濃縮 (half-concentrated) 塩酸 (5 mL) を N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-フェニル]-アセトアミド (2.8 g) のイソプロパノール (20 mL) 溶液に加えた。溶液を還流温度で8時間熱し減圧下アルコールのほとんどを取り除いた。NaHCO₃水溶液を残渣に加え酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機抽出物は塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 濃縮して表題の化合物を得た。

収量: 2.5 g (定量的)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 320 / 322 (Br) [M+H]⁺

【0103】

実施例 IX

10

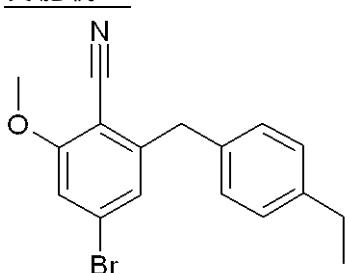
4 - ブロモ - 2 - (4 - エチル - ベンジル) - 5 - メトキシ - ベンゾニトリル

亜硝酸Tert-ブチル (1.1 mL) を 60 に暖めた CuCN (0.36 g) の DMSO (3 mL) 溶液に加えた。続いて、4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-フェニルアミン (1.0 g) の DMSO 溶液を滴下し、得られた溶液を 60 で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶液を 5 N の 塩酸を加えて酸性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し合わせた抽出液を乾燥させた (Na₂SO₄)。溶液を取り除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製し (シクロヘキサン/ジクロロメタン 3:1 1:3)、表題の化合物を得た。

収量: 0.3 g (理論値の 29 %)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 347 / 349 (Br) [M+NH₄]⁺

【0104】

実施例 X

30

1 - ブロモ - 4 - シアノ - 3 - メトキシ - 5 - (4 - エチル - ベンジル) - ベンゼン

KOtBu (11.8 g) を攪拌子及び乾燥NMP (40 mL) を入れたフラスコにアルゴン雰囲気下で -10 まで冷却した。エチル (4-エチル-フェニル)-acetate (10.1 g) 及び 1-ブロモ-4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンゼン (11.5 g) の NMP (40 mL) 溶液を反応温度が 10 未満に維持されるような速度で加えた。1時間室温で攪拌した後、メタノール (50 mL) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (39 mL) を加えられた混合物を一晩 100 で攪拌した。続いて 4 M 塩酸 (100 mL) を加え混合物をさらに 1 時間 100 で攪拌した。メタノール画分を蒸発させ、水 (200 mL) を残渣に加え得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。

併せた有機抽出物を水で2回、塩水で2回洗浄し乾燥した (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ残渣をメタノールで洗浄した。不溶性の残渣をろ過で分離し、乾燥させて白色の生成物を得た。

収量: 10.0 g (理論値の 58 %)

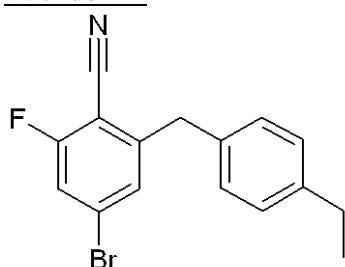
40

50

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 330 / 332 (Br) [M+H]⁺

【0105】

実施例 XI



10

1 - ブロモ - 4 - シアノ - 3 - フルオロ - 5 - (4 - エチル - ベンジル) - ベンゼン

KOtBu (6.7 g)を攪拌子及び乾燥NMP (30 mL)を入れたフラスコに加え、アルゴン雰囲気下-10℃に冷却した。エチル (4-エチル-フェニル)-アセテート(5.6 g)及び1-ブロモ-4-シアノ-3,5-ジフルオロ-ベンゼン (6.4 g)のNMP (20 mL)溶液を溶液の温度が10℃未満であるように維持するような速度で加えた。10℃で1時間攪拌した後、溶液を1M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。併せた抽出物を乾燥し (Na₂SO₄) 溶媒を蒸発させた。残渣をTHF (20 mL)に溶解し1M NaOH 溶液(80 mL)で処理した。室温で一晩攪拌した後、溶液を4M HCl溶液で酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をDMF (25 mL)に溶解しK₂CO₃ (5.5 g)を加えた。得られた混合物を100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を1M塩酸で中和しえられた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:0 ~ 1:1)。

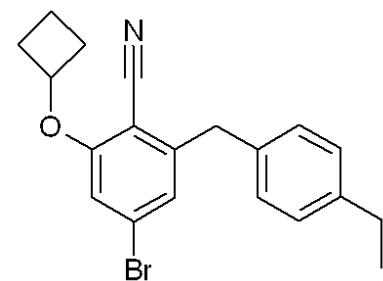
20

収量: 4.8 g (理論値の51%)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 317 / 319 (Br) [M]⁺

【0106】

実施例 XII



30

1 - ブロモ - 4 - シアノ - 3 - シクロブトキシ - 5 - (4 - エチル - フェニル) - ベンゼン

1-ブロモ-4-シアノ-3-フルオロ-5-(4-エチル-フェニル)-ベンゼン (1.2 g)を攪拌子KOtBu (0.5 g)及びシクロブタノール (3.0 g)と共にフラスコに入れた。溶液を一晩室温で攪拌しさらに別のKOtBu (0.2 g)を加えた。溶液をさらに5時間攪拌し1MのHCl水溶液で中和した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム) 溶媒を取り除いて表題の化合物を得た。

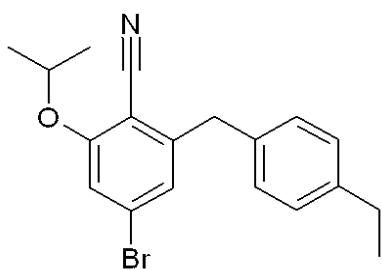
40

収量: 1.28 g (理論値の92%)

【0107】

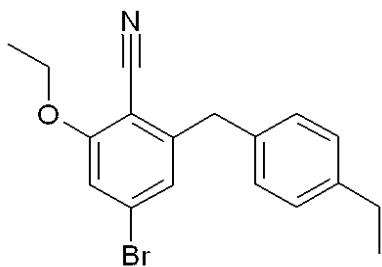
以下の化合物は実施例XIIと同様にして得ても良い:

(1) 1-ブロモ-4-シアノ-5-(4-エチル-ベンジル)-3-イソプロポキシ-ベンゼン

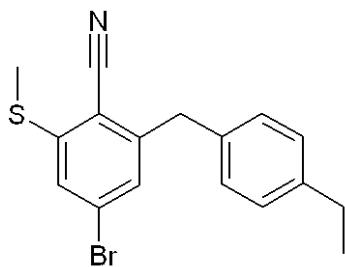


化合物はシクロブタノールの代わりにイソプロパノールを用いて上記方法に従って調製した。 10

(2) 1-ブロモ-4-シアノ-3-エトキシ-5-(4-エチル-ベンジル)-ベンゼン



化合物はシクロブタノールの代わりにエタノールを用いて上記方法に従って調製した。 20
(3) 1-ブロモ-4-シアノ-5-(4-エチル-ベンジル)-3-メチルスルファニル-ベンゼン

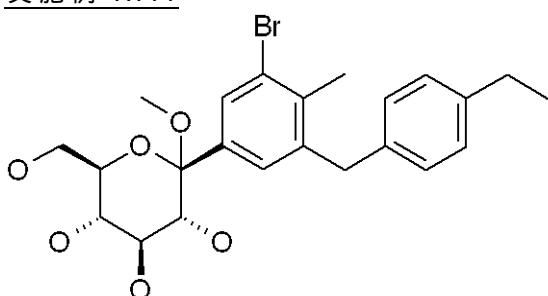


化合物はメチル硫酸ナトリウムのジメチルホルムアミド溶液を用いて100で調製した。 30

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 346 / 348 (Br) [M+H]⁺

【0108】

実施例 XIII



1-ブロモ-3-(4-エチルベンジル)-5-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-2-メチル-ベンゼン

iPrMgCl*LiClのTHF (1 mol/L, 10 mL) 溶液を-60に冷却した3-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン (3.5 g)のTHF (20 mL) 溶液に滴下した。溶液を-20まで1時間かけて温め、続いて2, 3, 4, 6-テトラキス-0-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノース (4.8 g)のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を溶液に加えた。得られた溶液をゆっくり-5まで温め6時間攪拌した。反応をNH₄Cl水溶液で止め、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物は塩水で洗浄して乾燥し 40

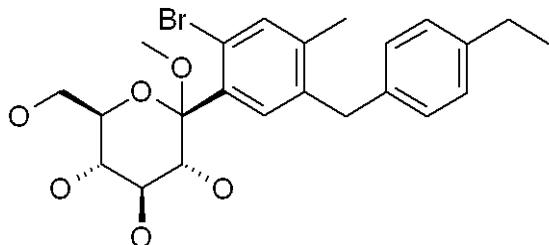
た(硫酸ナトリウム)。溶媒を除いた後、残渣をメタノール(30mL)に溶解しメタンスルホン酸(0.3mL)で処理した。溶液を40℃で6時間攪拌し固体のNaHCO₃を加えて中和した。溶媒を減圧下取り除き、残渣を酢酸エチルにとった。有機溶液を水及び塩水で洗浄し乾燥した(硫酸ナトリウム)。溶媒を除いた後、粗生成物はさらに生成すること無しに還元した。

収量: 4.2 g (粗生成物)

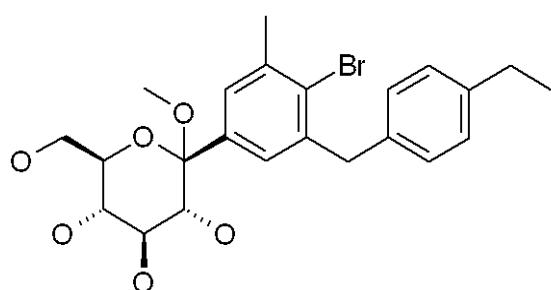
【0109】

以下の化合物は実施例XIII:と同様にして得ても良い

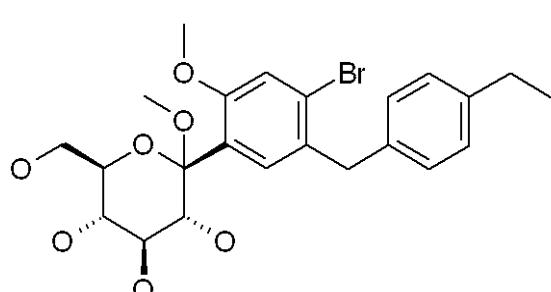
(1) 1-ブロモ-4-(4-エチルベンジル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン



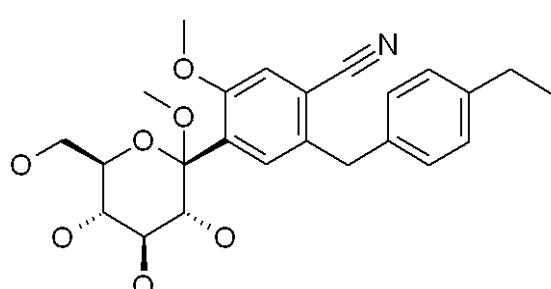
(2) 1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン



(3) 1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゼン



(4) 2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-ベンゾニトリルを出発物質として使用した。同様に2-(4-エチル-ベンジル)-4-ヨード-5-メトキシ-ベンゾニトリルを出発物質として使用しても良い。

10

20

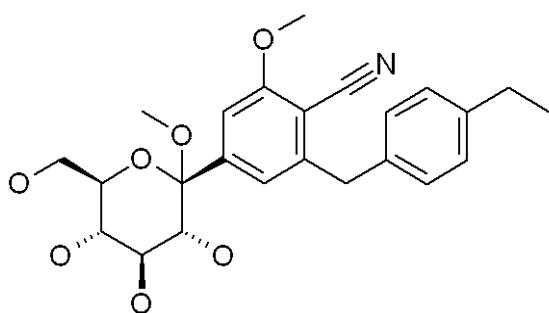
30

40

50

【0110】

実施例 XIV



10

6-(4-エチルベンジル)-2-メトキシ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル

-78 に冷却した 1.7 M *t*BuLi ベンタン溶液 (18.3 mL) を -78 に冷却した 1-ブロモ-4-シアノ-5-(4-エチル-ベンジル)-3-メトキシ-ベンゼン (5.0 g) のヘキサン (40 mL) 及び THF (20 mL) 溶液に滴下した。*t*BuLi の代わりに *n*BuLi 又は *s*BuLi を同様に使用しても良い。完全に滴下し、15分攪拌した後、-78 に冷却した 2,3,4,6-テトラキス-0-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノース (90%、7.9 g) のヘキサン溶液 (30 mL) を分注用注射針で加えた。得られた溶液を -70 で 2 時間で攪拌し続いてゆっくりと -5 まで暖めた。反応を 1% 酢酸の水溶液 (100 mL) で止め、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物は塩水で洗浄し乾燥した (硫酸ナトリウム)。溶媒を除いた後、残渣をメタノール (50 mL) に溶解しメタンスルホン酸 (2.5 mL) で処理し所望のより安定なアノマー結合を得た。溶液を 50 で一晩攪拌し、続いて固体の NaHCO_3 を加えて中和した。溶媒を減圧下取り除き、残渣を酢酸エチルにとった。有機溶媒を水及び塩水で洗浄し乾燥した (硫酸ナトリウム)。溶媒を除いた後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (ジクロロメタン/メタノール 1:0 2:1)。

20

収量: 0.5 g (理論値の 7%)

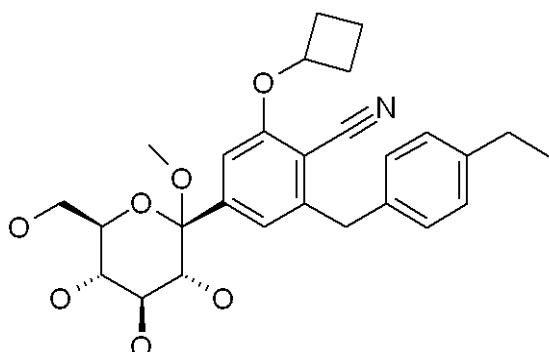
20

【0111】

以下の化合物は実施例 XIV と同様にして得ても良い:

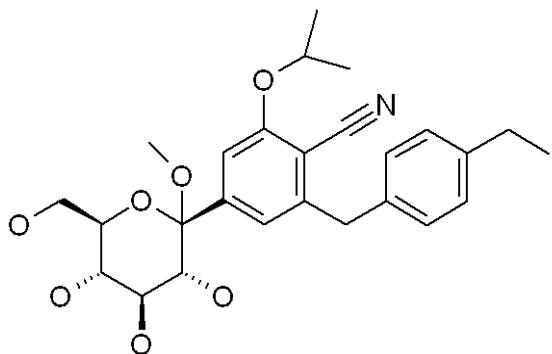
30

(1) 2-シクロブトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル



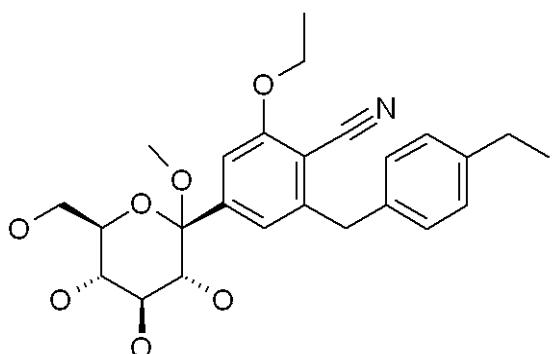
40

(2) 6-(4-エチルベンジル)-2-イソプロポキシ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル



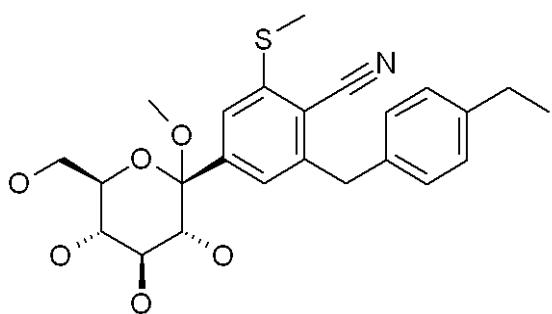
10

(3) 2-エトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル



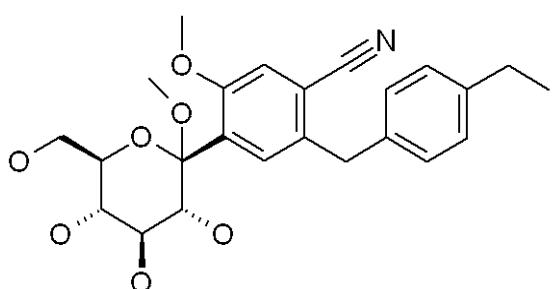
20

(4) 6-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチルスルファニル-ベンゾニトリル



30

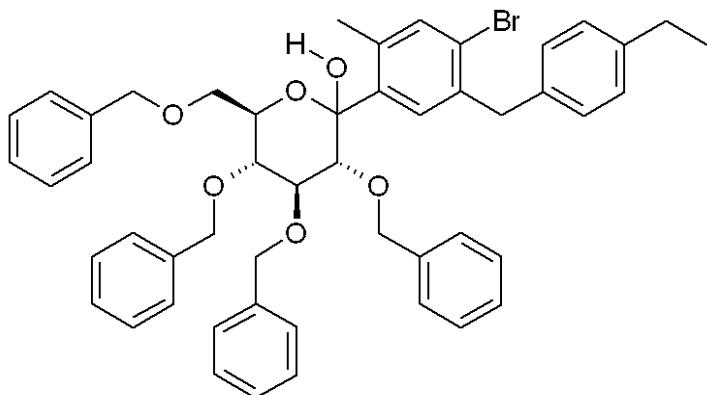
(5) 2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



40

【0112】

実施例 XV



10

1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-ヒドロキシ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン

1.6 M の n BuLi のヘキサン溶液 (10.5 mL) 4-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-2-メチル-ベンゼン (7.0 g) の THF (70 mL) の溶液に滴下し、-78°C に冷却した。得られた溶液を -78°C で 1 時間攪拌した後、あらかじめ -70°C に冷却した 2,3,4,6-テトラキス-0-ベンジル-D-グルコピラノース (9.1 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を分注用注射針を介して加えた。得られた溶液を -75°C で 3 時間反応を NH_4Cl 水溶液を加えて停止させるまで攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた抽出物を塩水で洗浄し乾燥した (硫酸マグネシウム)。溶媒を除いた後、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した (シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1 1:1)。

收量: 7.5 g (理論値の 54%)

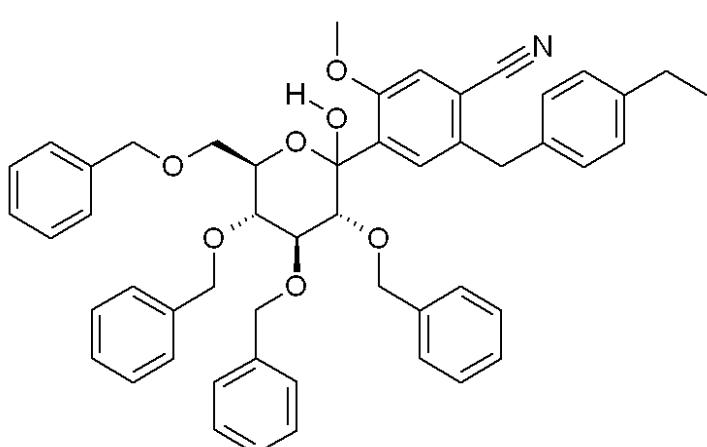
マススペクトル (ESI⁺): m/z = 844 / 846 (Br) [M+NH₄]⁺

【 0 1 1 3 】

以下の化合物は実施例 XVと同様にして得ても良い:

(1) 2-(4-エチルベンジル)-4-(1-ヒドロキシ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル

20



30

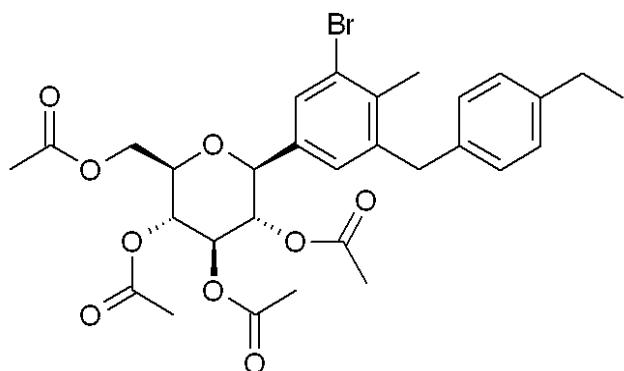
40

4 - プロモ - 2 - (4 - エチル - ベンジル) - 5 - メトキシ - ベンゾニトリルを出発物質として使用した。有機金属アグリコンの產生は $nBuLi$ の代わりに $tertBuLi$ を使用してリチオ化アグリコンを得、又は $iPrMgCl \cdot LiCl$ 、 $iPr_2Mg \cdot LiCl$ 又は nBu_3MgLi を採用してマグネシウム誘導体を得ることにより行った；全てのこれらの有機金属種をグルコノラクトンに加え所望の中間物質を得た。同様に 2 - (4 - エチル - ベンジル) - 4 - ヨード - 5 - メトキシ - ベンゾニトリルを出発物質として使用しても良い。

【 0 1 1 4 】

实施例 XVI

50



10

1 - プロモ - 3 - (4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 0 - アセチル - - D - グルコピラノス - 1 - イル) - ベンゼン

1 - プロモ - 3 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (1 - メトキシ - D - グルコピラノス - 1 - イル) - 2 - メチル - ベンゼン (4 . 2 g) 及びトリエチルシラン (3 . 5 mL) のジクロロメタン (30 mL) 及びアセトニトリル (90 mL) 溶液を - 15 ℃ まで冷却した。

続いてジエチルエーテル - 三フッ化ホウ素 (2 . 1 mL) を溶液の温度が - 5 ℃ 未満に維持されるような速度で滴下した。得られた溶液を氷浴中でさらに 0 . 5 時間攪拌し炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を止めた。得られた混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌し有機相を分離し水相を酢酸エチルで抽出した。併せた有機相を塩水で洗浄し乾燥させた (硫酸ナトリウム) 。溶媒を取り除き残渣をジクロロメタン (50 mL) にとった。得られた溶液を氷浴中で冷却し、ピリジン (4 . 0 mL) 、無水酢酸 (4 . 3 mL) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 1 g) を連続して加えた。溶液を周囲温度で 1 時間攪拌し、次にジクロロメタン (100 mL) で希釈した。有機溶液を塩酸 (1 mol / l 水) で 2 回洗浄し乾燥した (硫酸ナトリウム) 。減圧下溶媒を蒸発させた後、残渣をエタノールから再結晶させた。

収量: 2 . 7 g (理論値の 53 %)

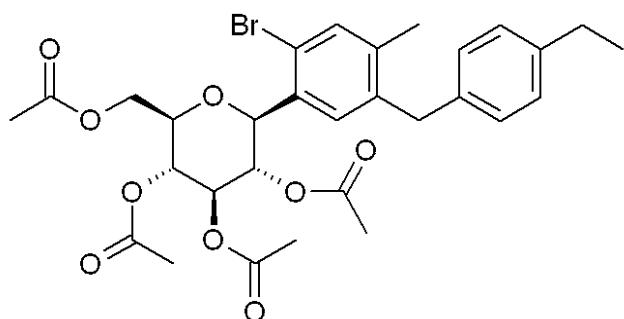
マススペクトル (ESI⁺): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH₄]⁺

【 0115 】

以下の化合物は実施例 XVI と同様にして得ても良い:

(1) 1 - プロモ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 2 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 0 - アセチル - - D - グルコピラノス - 1 - イル) - 5 - メチル - ベンゼン

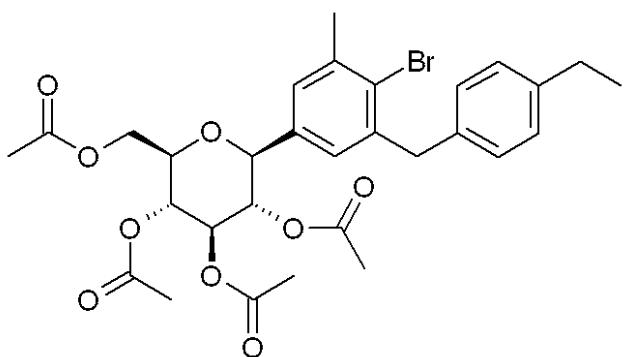
30



マススペクトル (ESI⁺): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH₄]⁺

(2) 1 - プロモ - 2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 0 - アセチル - - D - グルコピラノス - 1 - イル) - 6 - メチル - ベンゼン

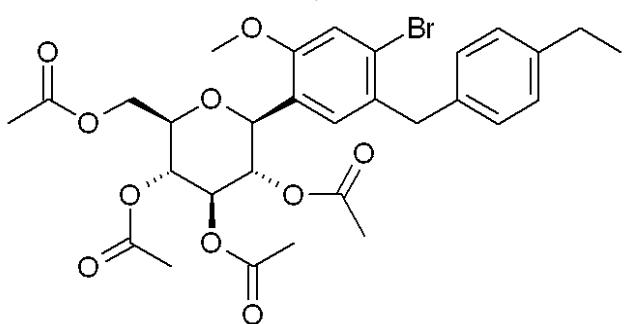
40



10

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH₄]⁺

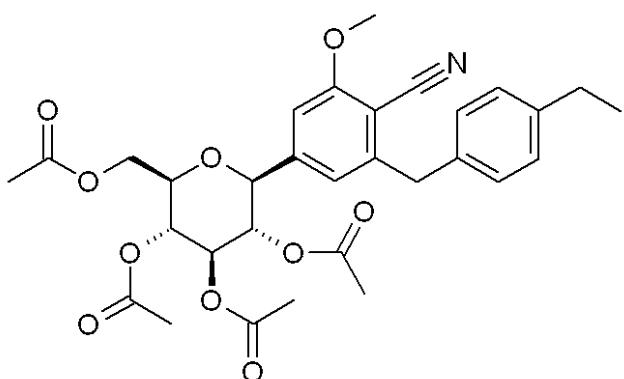
(3) 1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゼン



20

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 652 / 654 (Br) [M+NH₄]⁺

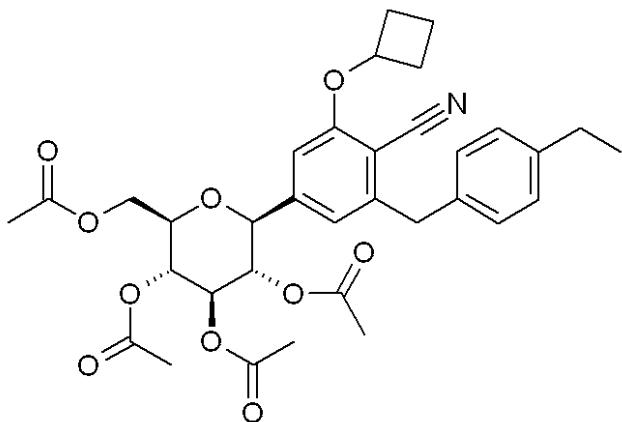
(4) 6-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリル



30

6-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリルを上記方法を用いて還元した。

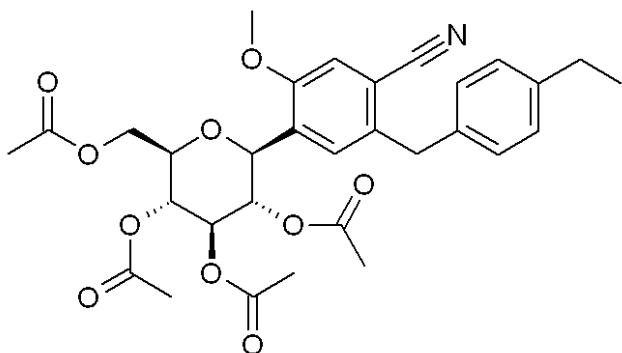
(5) 2-シクロブトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル 40



10

2-シクロブトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリルを上記方法を用いて還元した。

(6) 2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



20

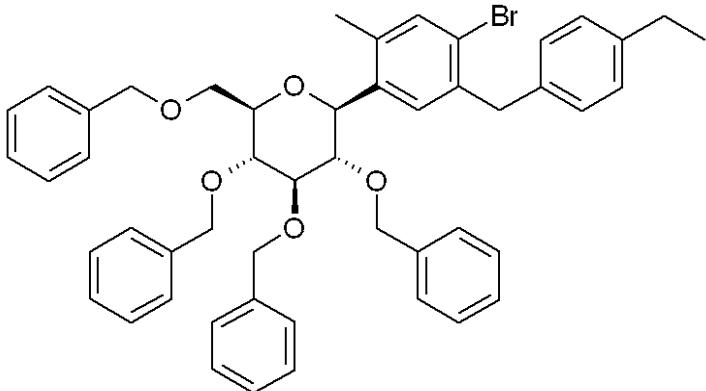
2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリルを上記方法を用いて還元した。

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 599 [M+NH₄]⁺

30

【0116】

実施例 XVII



40

1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-5-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン

1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-ヒドロキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン (7.5 g) 及びトリエチルシラン (7.3 mL) のジクロロメタン (100 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 -40 まで冷却した。次に、三フッ化ホウ素エチルエーテル (3.4 mL) を -30 未満に維持するような速度で滴下した。得られた溶液を -20 でさらに 2 時間攪拌し続いて反応を炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて止めた。。有機相を分離し水相をジクロロメタンで抽出した。併せた有機相を塩水で洗浄し乾燥させた

50

(硫酸マグネシウム)。溶媒を取り除き残渣を50に温めたエタノールで10分間処理し。不溶性の残渣をろ過で分離しエタノールで2回洗浄した。乾燥後、表題の化合物を得た。

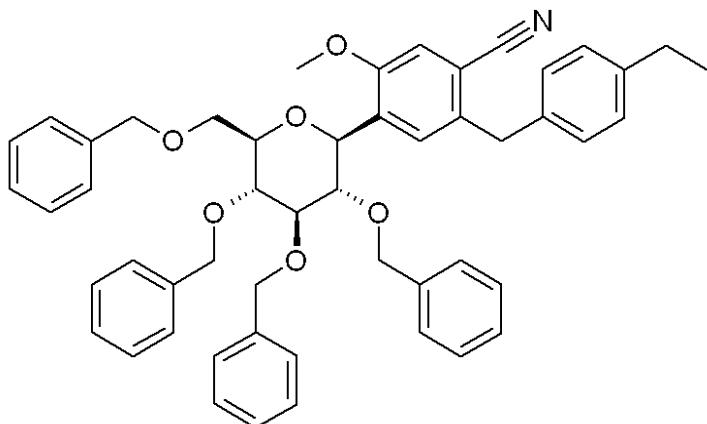
収量: 4.2 g (理論値の57%)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 828/830 (Br) [M+NH₄]⁺

【0117】

以下の化合物は実施例XVIIと同様にして得ても良い:

(1) 2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-⁻D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



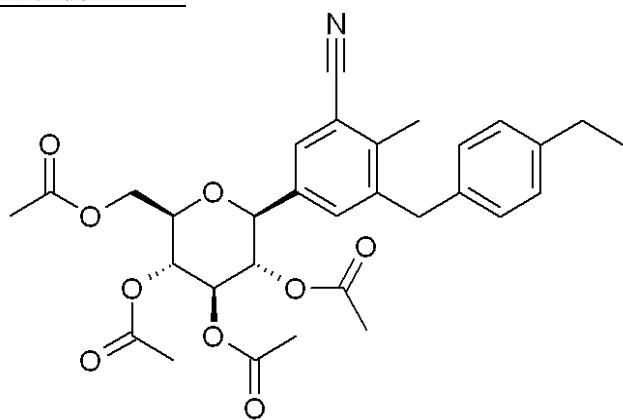
10

20

2-(4-エチルベンジル)-4-(1-ヒドロキシ-2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリルを上記方法を用いて還元した。

【0118】

実施例XVIII



30

1-シアノ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-⁻D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン

攪拌子、1-ブロモ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-⁻D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン (1.0 g)、亜鉛 (5 mg)、シアノ化亜鉛 (0.21 g)、Pd₂(dba)₃*CHCl₃ (34 g) 及びトリ-tertブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (19 mg) をフラスコに入れ、アルゴン雰囲気下に置く。脱気した (2 mL) を加え混合物を室温で16時間攪拌する(あるいは、NMPに溶解した出発グルコシドを加える)。次に、酢酸エチルを加え、得られた混合物をろ過しろ液をNaHCO₃水溶液で洗浄する。有機溶液の乾燥(硫酸ナトリウム)後、溶媒を減圧下取り除き、残渣をエタノールから再結晶し、精製した生成物を得る。

収量: 0.9 g (理論値の99%)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 583 [M+NH₄]⁺

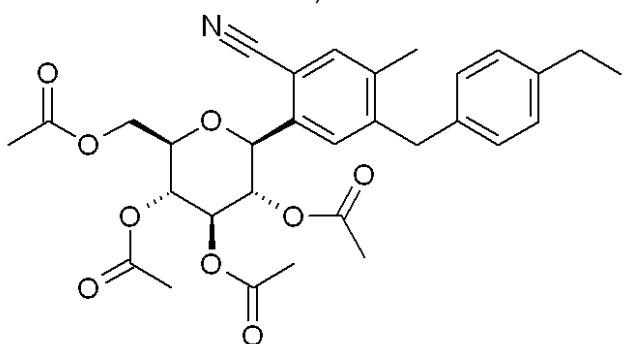
【0119】

以下の化合物は実施例XVIIIと同様にして得ても良い:

40

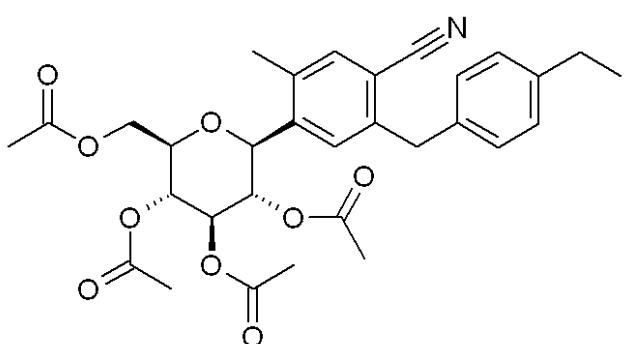
50

(1) 1-シアノ-4-(4-エチルベンジル)-2-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン



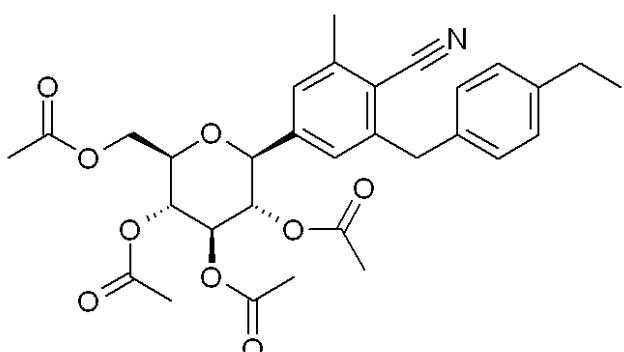
10

(2) 1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン



20

【0120】

実施例 XIX

30

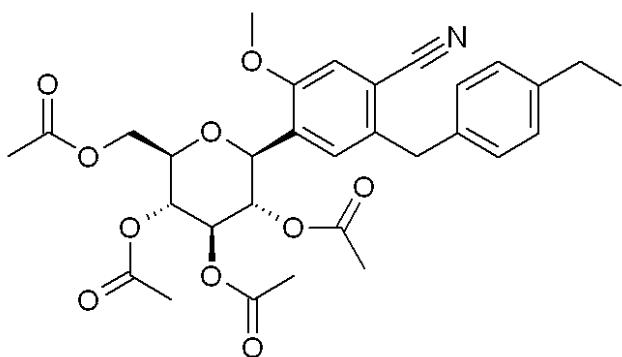
1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン

電子レンジに適した容器に1-プロモ-2-(4-エチルベンジル)-6-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン(0.2g)、シアノ化ニッケル(II)四水和物(40mg)及びNMP(0.5mL)を入れる。混合物を攪拌しながら電子レンジ内で200、90分間加熱する。続いて、酢酸エチルを加え、得られた混合物をろ過しろ液を濃縮し粗生成物を得、該粗生成物はさらに生成せずに全体を脱保護した。

40

【0121】

実施例 XX



10

2-(4-エチルベンジル)-5-メトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル

攪拌子、1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-5-メトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン(1.6g)、シアノ化銅(I)(0.56g)及びNMP(10mL)を入れたフラスコを215で3時間攪拌した。次に、水を加え沈殿をろ過して分離した。沈殿を酢酸エチル(50mL)に溶解し、セライトでろ過した。ろ液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した(シクロヘキサン/酢酸エチル2:1 1:2)。

収量: 1.1g (理論値の75%)

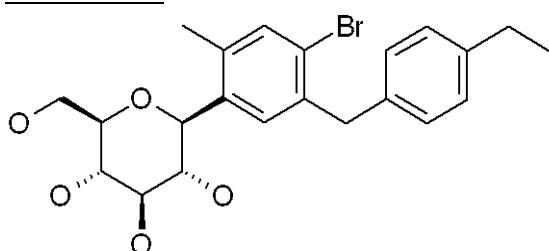
マススペクトル(ESI⁺): $m/z = 583 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$

20

この化合物は、例えばXVI、XVIII及びXIXについて記載されている方法を用いて調製することもできる。

【0122】

実施例 XXI



30

1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン

周囲温度で、1Mの BCl_3 の CH_2Cl_2 (6.2mL)溶液を1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-5-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン(1.0g)及びペンタメチルベンゼン(2.4g)の CH_2Cl_2 (25mL)溶液に滴下した。完全に加えた後、溶液を周囲温度で2時間攪拌した。続いて、メタノール(5mL)を加え得られた溶液をさらに10分間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した(ジクロロメタン/メタノール10:1 3:1)。

収量: 0.49g (理論値の88%)

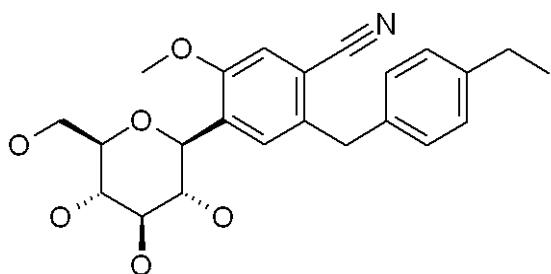
40

マススペクトル(ESI⁺): $m/z = 468 / 470 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0123】

以下の化合物は実施例 XXIと同様にして得ても良い:

(1) 2-(4-エチルベンジル)-4-(D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



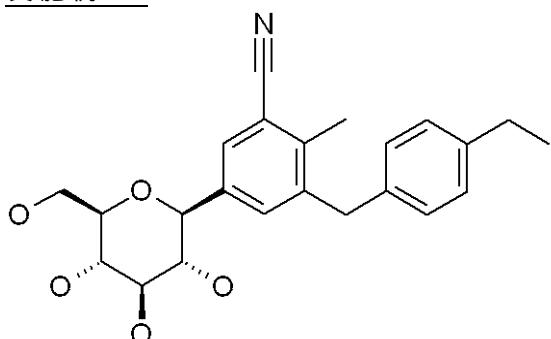
マススペクトル (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

【0124】

10

最終化合物の調製:

実施例 1



20

1-シアノ-3-(4-エチルベンジル)-5-(D-グルコピラノス-1-イル)-2-メチル-ベンゼン

水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL、4 mol/L) を 1-シアノ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン (0.85 g) のメタノール (6 mL) 及び THF (3 mL) 溶液に加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌し、続いて 塩酸 (1 mol/L) で中和した。有機溶媒を取り除いた後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し 得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し (硫酸ナトリウム) 溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製した (ジクロロメタン/メタノール 1:0 8:1)。

30

収量: 0.45 g (理論値の 75 %)

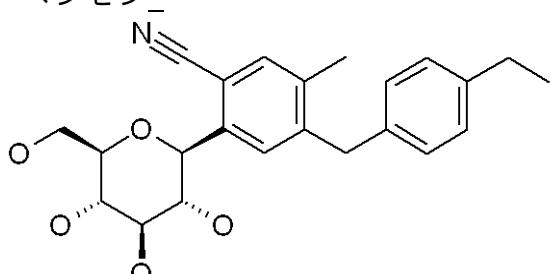
マススペクトル (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

【0125】

30

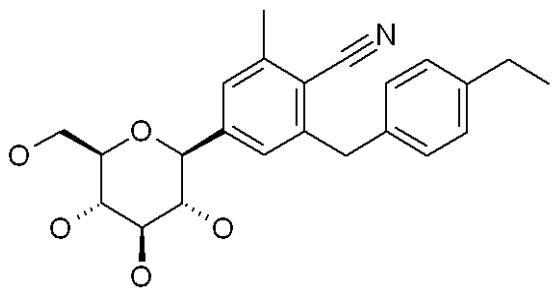
以下の化合物は実施例 1 と同様にして得ても良い:

(2) 1-シアノ-4-(4-エチルベンジル)-2-(D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン



40

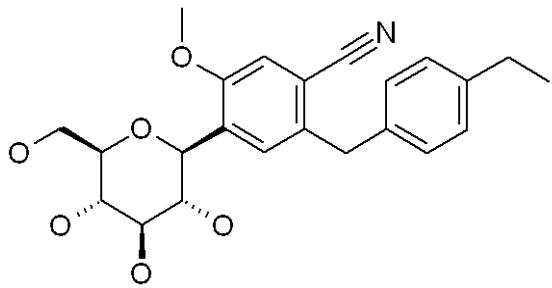
(3) 1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-(D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン



マススペクトル (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

(4) 2-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル

10

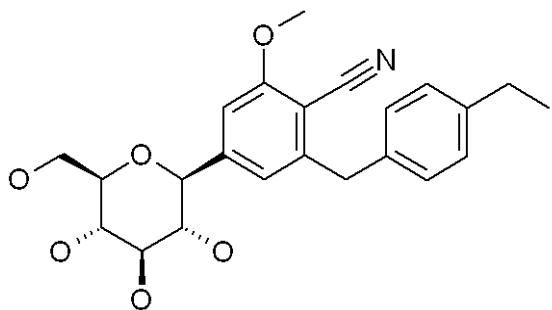


マススペクトル (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

この化合物は実施例 XXIについて記載されたように得ても良い。

20

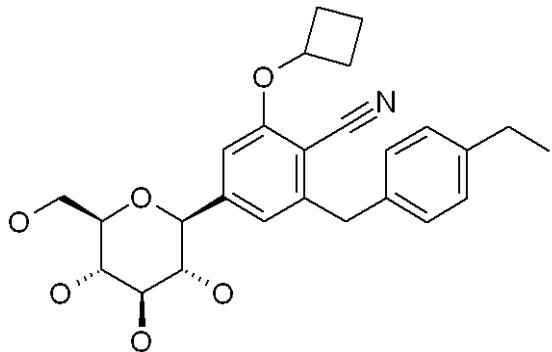
(5) 6-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリル



30

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

(6) 2-シクロブトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル

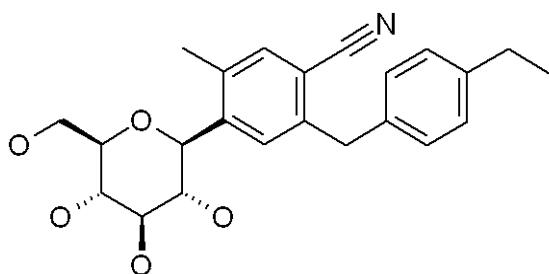


40

マススペクトル (ESI⁻): m/z = 498 [M+HCOO]⁻

【0126】

実施例 7



1 - シアノ - 2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - (-D - グルコピラノス - 1 - イル) - 5 - メチル - ベンゼン

10

電子レンジに適した容器に攪拌子、1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン(0.40 g)、Ni(CN)₂及びNMP(4 mL)をいれアルゴンをフラッシュし、電子レンジ内で220°、1時間加熱する。次に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製した(ジクロロメタン/メタノール 1:0 8:1)。

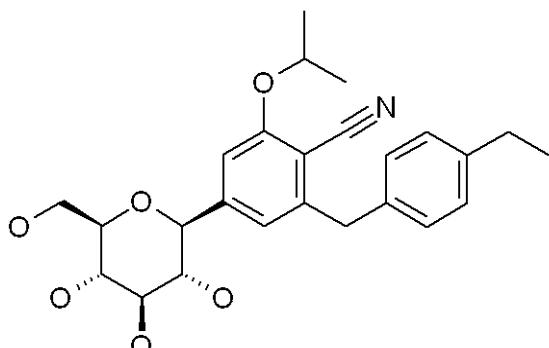
収量: 0.30 g (理論値の85%)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

【0127】

実施例 8

20



30

6 - (4 - エチルベンジル) - 4 - (-D - グルコピラノス - 1 - イル) - 2 - イソプロポキシ - ベンゼニトリル

1-シアノ-6-(4-エチルベンジル)-2-イソプロポキシ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン(1.0 g)及びトリエチルシラン(1.0 mL)のジクロロメタン(6 mL)及びアセトニトリル(8 mL)溶液を-20°に冷却した。続いてジエチルエーテル-三フッ化ホウ素(0.7 mL)を-10°未満の温度を維持するような速度で滴下した。得られた溶液を2時間かけて5°まで暖め反応を炭化水素ナトリウム水溶液を加えて止めた。有機溶媒を減圧下取り除き残渣を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)溶媒を取り除いた。残渣を逆相HPLCで精製し(YMC C18、アセトニトリル/水)精製生成物を得た。

40

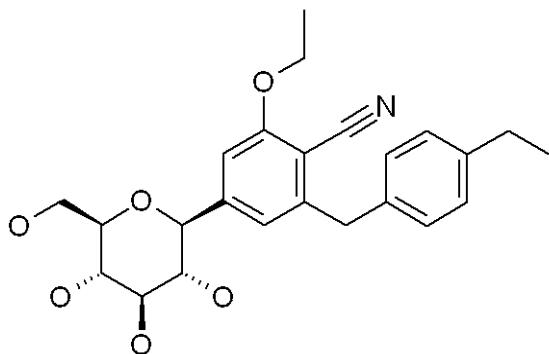
収量: 0.1 g (理論値の10%)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 459 [M+NH₄]⁺

【0128】

以下の化合物は実施例8と同様にして得ても良い:

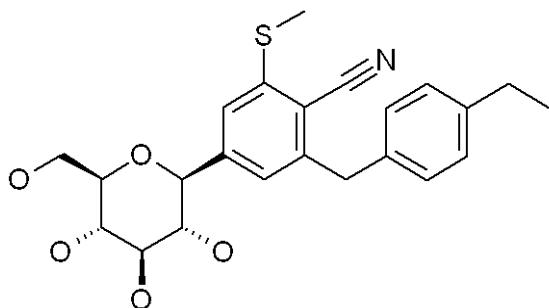
(9) 2-エトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼニトリル



10

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 445 [M+NH₄]⁺

(10) 6-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-2-メチルスルfonyル-ベンゾニトリル

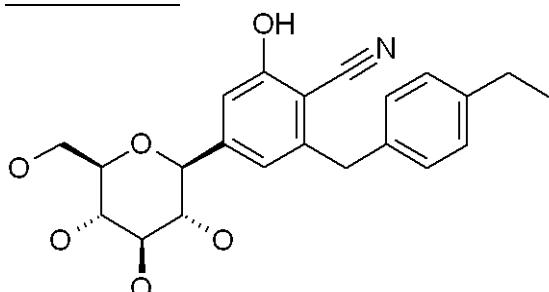


20

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 447 [M+NH₄]⁺

【0129】

実施例 11



30

6-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-2-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

6-(4-エチルベンジル)-2-メトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル (0.36 g) 及びピリジン塩酸塩 (0.72 g) の混合物を 215 度で 1.5 時間熱した。周囲温度に冷却した後混合物をメタノール (8 mL) に溶解し 4 M NaOH 水溶液 (2.5 mL) で処理した。溶液を室温で 1 時間攪拌し塩酸 (4 mol/L) を用いて酸性化した。有機溶媒を取り除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出し、併せた有機抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)溶媒を蒸発させた。残渣を逆相HPLCで精製した (YMC C18、アセトニトリル/水)。

40

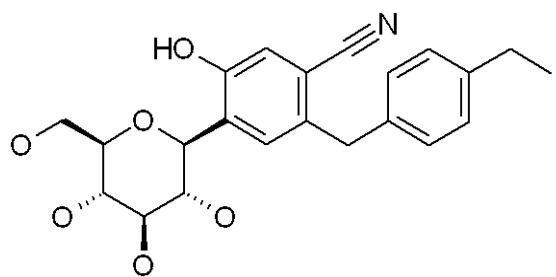
収量: 0.13 g (理論値の 50 %)

マススペクトル (ESI⁺): m/z = 417 [M+NH₄]⁺

【0130】

以下の化合物は実施例 11 と同様にして得ても良い:

(12) 2-(4-エチルベンジル)-4-(^{-D}-グルコピラノス-1-イル)-5-ヒドロキシ-ベンゾニトリル



マススペクトル (ESI⁺): m/z = 417 [M+NH₄]⁺

【0131】

下記の化合物も前記実施例及び文献から公知の他の方法と同様にして調製される。:

Ex.	構造	Ex.	構造
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

10

20

30

40

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

10

20

30

40

処方例をいくつか記載するが、その中の「有効成分」という言葉は1種以上の本発明の化合物（その塩も含む）を指す。前記のように1種以上の付加的有効成分との組合せの1つである場合、「有効成分」という言葉は付加的有効成分も含む。

【0132】

実施例 A

100 mg の有効成分を含む錠剤

組成：

1錠中の内容量：

有効成分

100.0 mg

ラクトース

80.0 mg

50

コーンスター ^チ	3 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	4 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 mg
	2 2 0 . 0 mg

調製方法：

有効成分、ラクトース及びスター^チを混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。湿った組成物を篩(メッシュサイズ2.0mm)にかけ、ラック型乾燥器に入れて50で乾燥させた後、再度、篩(メッシュサイズ1.5mm)にかけ、潤滑剤を加える。最終混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤質量：220mg

10

直径：10mm(両側にファセットのある2平面型で、一方の側面には切り欠きが設けられている。)

【0133】

実施例 B150 mg の有効成分を含む錠剤組成：

1錠中の内用量：

有効成分	1 5 0 . 0 mg
粉末ラクトース	8 9 . 0 mg
コーンスター ^チ	4 0 . 0 mg
コロイド状シリカ	1 0 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg
	3 0 0 . 0 mg

調製方法：

ラクトース、コーンスター^チ及びシリカと混合した有効成分を、ポリビニルピロリドン20%濃度の水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmの篩に通す。粒状物を45で乾燥させた後、同じ篩に再度通し、所定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

錠剤質量：300mg

20

ダイ：10mm、平面

【0134】

実施例 C有効成分150mgを含有するゼラチンハードカプセル剤組成：

1カプセル剤に以下を含む。

有効成分	1 5 0 . 0 mg
コーンスター ^チ (乾燥)	約 1 8 0 . 0 mg
ラクトース(粉末状)	約 8 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg
	約 4 2 0 . 0 mg

調製：

有効成分を賦形剤成分と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩に通し、適当な装置を用いて均一に混合する。最終混合物をゼラチンハードカプセル(サイズ1号)に充填する。

カプセル充填物：約320mg

40

カプセルのシェル：サイズ1号、ゼラチン系ハードカプセル

【0135】

実施例 D有効成分150mgを含有する坐剤組成：

50

坐剤 1 個に以下を含む。

有効成分	1 5 0 . 0 mg
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	5 5 0 . 0 mg
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	4 6 0 . 0 mg
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	8 4 0 . 0 mg
	2 , 0 0 0 . 0 mg

調製 :

坐剤用素材を溶融後、有効成分をその中に均一に分散させ、溶融物を予冷しておいた型に注入する。

【 0 1 3 6 】

10

実施例 E

有効成分 1 0 m g を含有するアンプル

組成 :

有効成分	1 0 . 0 mg
0 . 0 1 N 塩酸	適量
再蒸留水	適量 2 . 0 ml

調製 :

有効成分を 0 . 0 1 N 塩酸の必要量中に溶解させ、塩化ナトリウムを用いて等張性にし無菌濾過を行い 2 m l のアンプルに移し入れる。

【 0 1 3 7 】

20

実施例 F

有効成分 5 0 m g を含有するアンプル

組成 :

有効成分	5 0 . 0 mg
0 . 0 1 N 塩酸	適量
再蒸留水	適量 1 0 . 0 ml

調製 :

有効成分を 0 . 0 1 N 塩酸の必要量中に溶解させ、塩化ナトリウムを用いて等張性にし無菌濾過を行い 1 0 m l のアンプルに移し入れる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/061877						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H7/04 C07D309/10 A61K31/70								
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) C07H C07D A61K								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2005/092877 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application claims pages 74-76; compounds 18, 26, 36</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2005/092877 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application claims pages 74-76; compounds 18, 26, 36	1-18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 2005/092877 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application claims pages 74-76; compounds 18, 26, 36	1-18						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt 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 *g* document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report							
29 January 2008	05/02/2008							
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gohlke, Pascale							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/061877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005092877	A 06-10-2005	AR 048041 A1		22-03-2006
		AU 2005225511 A1		06-10-2005
		BR 1010508830 A		14-08-2007
		CA 2557801 A1		06-10-2005
		JP 2007522143 T		09-08-2007
		JP 2007246544 A		27-09-2007
		KR 20060133021 A		22-12-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 07C 255/54	(2006.01)	C 07C 255/54
C 07C 255/50	(2006.01)	C 07C 255/50
C 07C 323/62	(2006.01)	C 07C 323/62
A 61K 31/70	(2006.01)	A 61K 31/70
A 61P 3/10	(2006.01)	A 61P 3/10
A 61P 9/12	(2006.01)	A 61P 9/12
A 61P 3/04	(2006.01)	A 61P 3/04
A 61P 19/06	(2006.01)	A 61P 19/06
A 61P 9/10	(2006.01)	A 61P 9/10
A 61P 7/12	(2006.01)	A 61P 7/12
A 61P 3/06	(2006.01)	A 61P 3/06
A 61P 9/02	(2006.01)	A 61P 9/02
C 07B 53/00	(2006.01)	C 07B 53/00 G

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慶

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72)発明者 アイケルマン ペーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ネルケンヴェーク 9

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フューネルフェルトシュトラーセ 4 6

F ターム(参考) 4C057 AA30 BB10 CC10 EE04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA07 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA38

ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA83 ZC33 ZC35

4H006 AA01 AA02 AB84 AC81 BJ50 BM30 BM73 BP30 BU46 BV25

EA22 GP03 GP22 TA04 TB61