

(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.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 7/04 (2006.01)</b>	C07H 7/04 C S P	4 C 0 5 7
<b>C07C 25/18 (2006.01)</b>	C07C 25/18	4 C 0 8 6
<b>C07C 43/225 (2006.01)</b>	C07C 43/225 C	4 H 0 0 6
<b>C07C 233/25 (2006.01)</b>	C07C 233/25	
<b>C07C 217/84 (2006.01)</b>	C07C 217/84	
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)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成19年11月5日 (2007.11.5)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月7日 (2009.5.7)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/061877		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02008/055870		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成20年5月15日 (2008.5.15)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	06123515.6	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成18年11月6日 (2006.11.6)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
(31) 優先権主張番号	07102828.6		弁理士 小川 信夫
(32) 優先日	平成19年2月21日 (2007.2.21)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 箱田 篤
(31) 優先権主張番号	07109727.3	(74) 代理人	100093300
(32) 優先日	平成19年6月6日 (2007.6.6)		弁理士 浅井 賢治
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

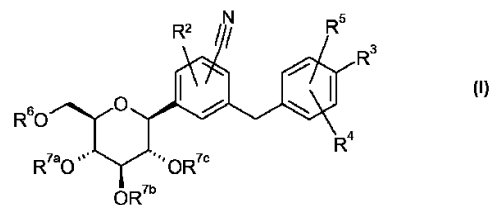
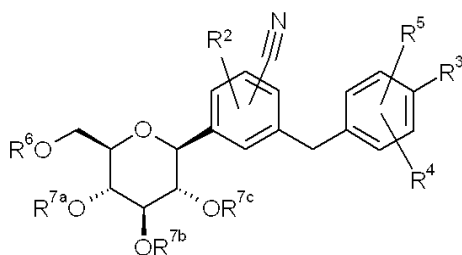
(54) 【発明の名称】 グルコピラノシル置換フェニル誘導体、該化合物を含有する医薬品及びその使用と製造方法

## (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



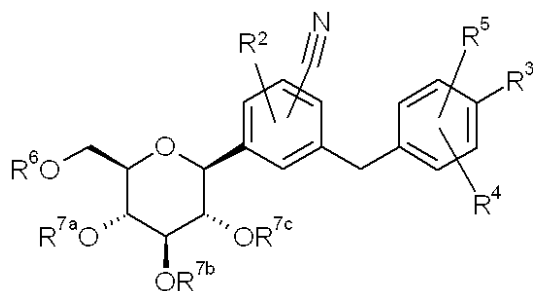
であって、それらの互換異性体、立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩を含む。本発明の化合物は代謝性疾患の治療に適している。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 I のグルコピラノシル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体



I

10

式中、

$R^2$  はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニルオキシ、 $C_{1-4}$ -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  $L^2$  で単置換又は二置換されていてもよく、及び

20

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もよく、及び

$R^3$  は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニル- $C_{1-3}$ -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-4}$ -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、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ-( $C_{1-3}$ -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-( $C_{1-4}$ -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、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -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-( $C_{1-4}$ -アルキル)ピペラジン-1-イル、 $C_{1-4}$ -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、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{5-7}$ -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、 $C_{1-4}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルスルファニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルスルフィニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルスルホニル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニルスルファニル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニルスルフィニル、 $C_{5-7}$ -シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、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、

30

40

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  $L^2$  で単置換又は二置換されていてもよく、及び

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もよく、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-

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、C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C<sub>1-3</sub>-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<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノ及びジ(C<sub>1-3</sub>-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-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)オキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノ及びジ(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノから選択され；及び

R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>は互いに水素、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-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<sub>1-3</sub>-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】

R<sup>2</sup>がフッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルオキシ又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルファニルであり、C<sub>5-6</sub>-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ル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

#### 【請求項 3】

R<sup>3</sup>が塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルファニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルスルファニルであり、C<sub>5-6</sub>-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ル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

#### 【請求項 4】

R<sup>6</sup> が水素、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)オキシ-カルボニル、C<sub>1-8</sub>-アルキルカルボニル又はベンゾイルであり、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup> は互いに独立して 水素、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)オキシカルボニル、(C<sub>1-8</sub>-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、グルコピラノシル-置換ベンジル-ベンゾニトリル誘導体。

#### 【請求項 5】

R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>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ル-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osis、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 SGLT 2 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β細胞変性の予防及び/又は膵臓β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】

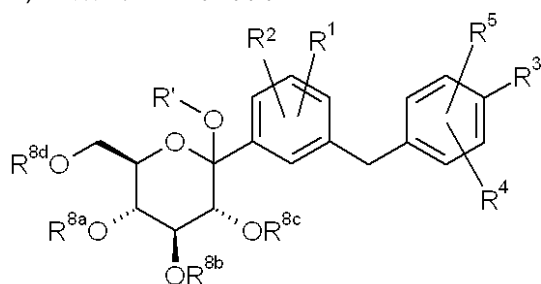
利尿剤及び/又は抗高血圧薬の調製のための、請求項 1 ~ 5 の 1 以上の請求項に記載の少なくとも 1 つの化合物又は請求項 6 記載の生理学的に許容可能な塩の使用。

【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



II

(式中

40

R<sup>1</sup> はシアノ、塩素又は臭素であり；

R' は H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-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<sub>1-3</sub>-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単置換又は多置換されていてもよく；

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup> は互いに独立して、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup> 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<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si 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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup> 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(C<sub>1-3</sub>-アルコキシ)-1,2-ジ(C<sub>1-3</sub>-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

50

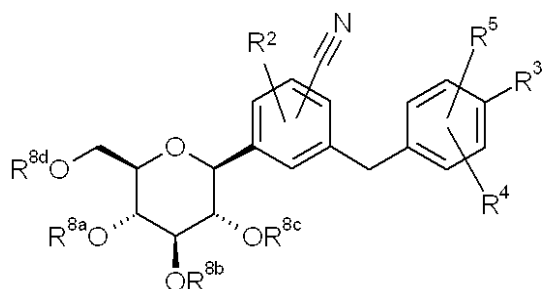
する炭素原子とともに、置換ジオキサン環、特に 2,3-ジメチル-2,3-ジ(C<sub>1-3</sub>-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、及びアルキル、アリール及び/又はベンジル-基はハロゲン又はC<sub>1-3</sub>-アルコキシで単置換又は多置換されていてもよく、及びベンジル-基はジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく;及び

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>は互いに独立してC<sub>1-4</sub>-アルキル、アリール又はアリール-C<sub>1-3</sub>-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R<sup>2</sup>~R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>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R<sup>1</sup>がCl又はBrである場合、後続の変換においてR<sup>1</sup>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



III

10

20

(式中、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>及びR<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>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、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>及びR<sup>7c</sup>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、R<sup>6</sup>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

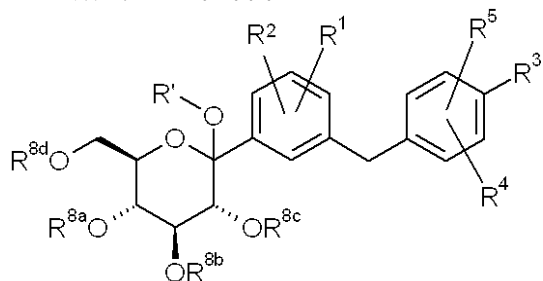
所望によりこうして得られた式Iの化合物はその立体異性体に分割されてもよく及び/又は

30

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



II

40

(式中

R<sup>1</sup>はシアノ、塩素又は臭素であり;

R<sup>1</sup>はH、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-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<sub>1-3</sub>-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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>は互いに独立して、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>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<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si基又はケタール又はアセタール基であり

50

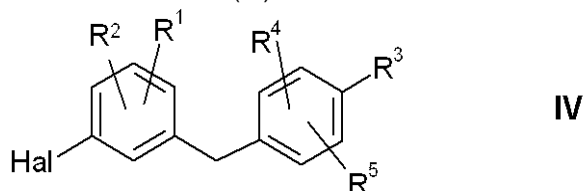
、各場合において2つの隣接する基  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  は環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基を形成してもよく、又はピラノース環の2個の酸素原子と置換2,3-オキシジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ( $C_{1-3}$ -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成してもよく、及びアルキル、アリール 及び/又はベンジル基はハロゲン又は $C_{1-3}$ -アルコキシにより単置換又は多置換されていてもよく、及びベンジル-基はまたジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ基で置換されていてもよく;及び

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 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;

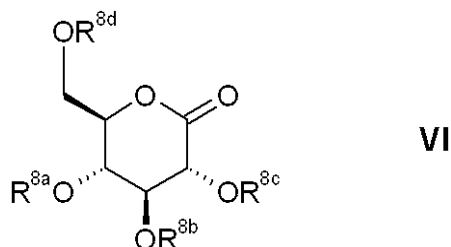
及び $R^2 \sim R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  請求項1に定義された通りである)

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、任意に続いて一般式VI

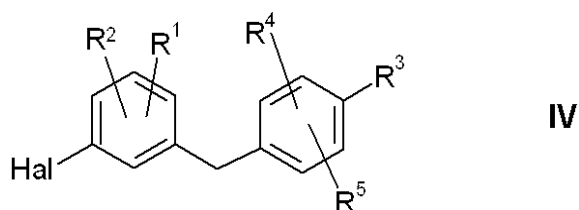


(式中、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  は請求項1に定義された通りである)のグルクノラクトンに金属交換反応を行ってもよく、及び

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、アシル化剤を用いて式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】

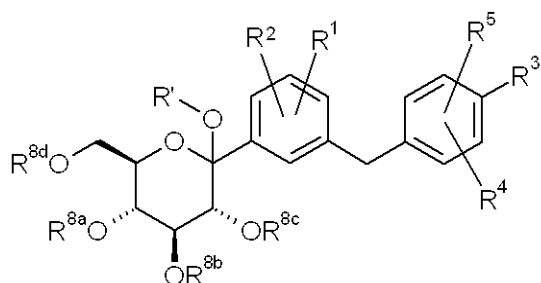
一般式IVの化合物



(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



II

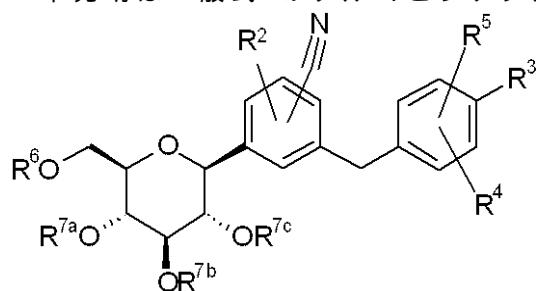
(式中、 $R^1$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 及び $R^1 \sim R^5$ は請求項16に定義された通りである)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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



I

式中、基 $R^2 \sim R^6$ 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。

【0003】

グルコピラノシルオキシ及びグルコピラノシル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WO98/31697、WO01/27128、WO02/083066、WO03/099836、WO2004/063209、WO2004/080990、WO2004/013118、WO2004/052902、WO2004/052903、WO2005/092877、WO06/010557、WO06/018150、WO06/037537、WO06/089872、WO2006/064033 WO2007/093610及び米国出願US2003/0114390から公知である。

【発明の概要】

【0004】

(発明の目的)

本発明の目的は、新規なピラノシル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ル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

10

20

30

40

50

医薬組成物を提供することである。

【 0 0 0 6 】

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。

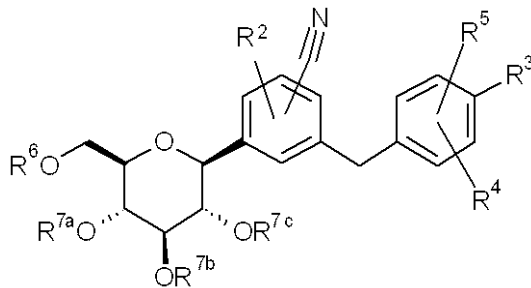
【 0 0 0 7 】

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にとって明らかなものになるだろう。

【 0 0 0 8 】

( 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。



式中、

R²はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルオキシ、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニルオキシ、C<sub>1-4</sub>-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 C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>5-6</sub>-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<sub>2</sub>により置換されていてもよく、及び

R³は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニル、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1-4</sub>-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<sub>1-4</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-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<sub>1-4</sub>-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<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-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<sub>1-4</sub>-アルキル)ピペラジン-1-イル、C<sub>1-4</sub>-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<sub>1-4</sub>-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<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>3-7</sub>-シクロ-アルキルオキシ、C<sub>5-7</sub>-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<sub>1-4</sub>-アルキルスルファニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルスルファニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルスルフィニル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルスルホニル、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニルスルファニル、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニルスルフィニル、C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、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

10

20

30

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、

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、 $C_{1-3}$ -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

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- $C_{1-4}$ -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L1によって単置換又は二置換されていていても良い;

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SGLT2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SGLT1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SGLT1に対する阻害作用と比較してSGLT2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SGLT2の阻害に影響される疾患又は症状の治療又は予防又は適している。

#### 【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、膵臓細胞の変性の予防及び/又は膵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。

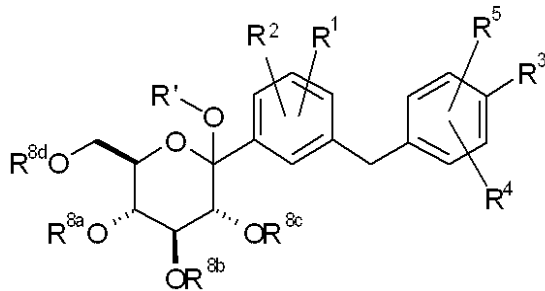
【0016】

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



(式中、

R<sup>1</sup>はシアノ、塩素又は臭素であり；

R'はH、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-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<sub>1-3</sub>-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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>は互いに独立して、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>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<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup> 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(C<sub>1-3</sub>-アルコキシ)-1,2-ジ(C<sub>1-3</sub>-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(C<sub>1-3</sub>-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C<sub>1-3</sub>-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-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく；及び

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>は互いに独立してC<sub>1-4</sub>-アルキル、アリール又はアリール-C<sub>1-3</sub>-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R<sup>2</sup> to R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup> 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又は連続して開裂し；式IIの化合物において R<sup>1</sup>がCl又はBrである場合は、その後の変換において、R<sup>1</sup>の各ハロゲン原子はシアノ基で置換される；) 又は

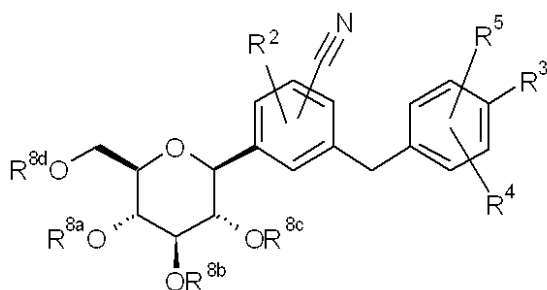
b) 一般式I (式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>及びR<sup>7c</sup>は水素である) の化合物を調製するために、一般式IIIの化合物

10

20

30

40



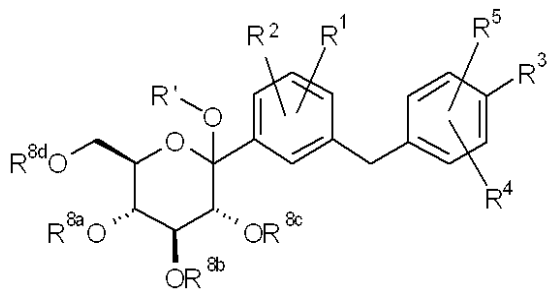
III

(式中、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  及び  $R^2 \sim R^5$  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。

10

【0018】

本発明はさらに一般式IIの化合物



II

20

(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;

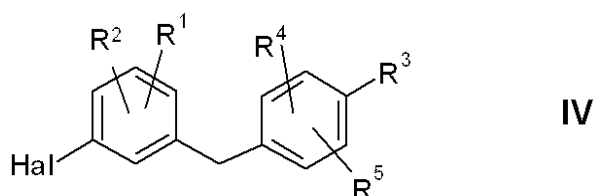
30

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  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 $R^a R^b R^c Si$ 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

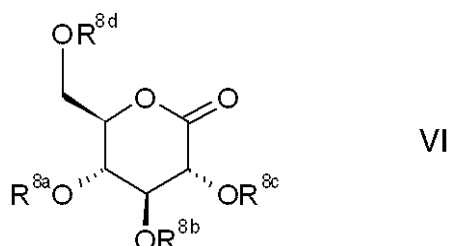
40

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  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

$R^2 \sim R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  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IV



(式中HalはCl、Br及びIであり、R<sup>1</sup>はCN、Cl又はBrであり、及びR<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>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)を一般式VI



(式中、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>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C<sub>1-4</sub>-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(C<sub>1-18</sub>-アルキル)-カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-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<sub>1-3</sub>-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。

#### 【0019】

別に述べない限り、基、残基及び置換基、特にR<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>、L1、L2、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>は上記及び後記のとおり定義される。

#### 【0020】

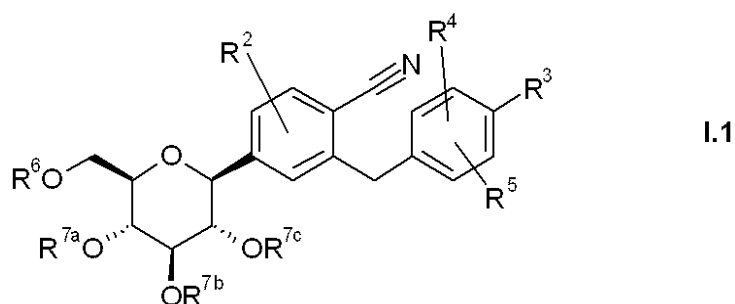
もし残基、置換基又は基が化合物の中で何度か出てくる場合は、例えばL1及びL2のように同じ又は異なる意味を有していても良い。

#### 【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：



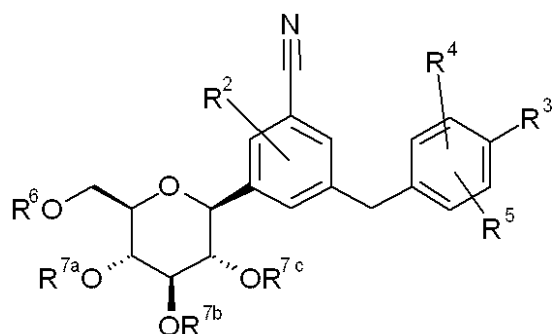
10

20

30

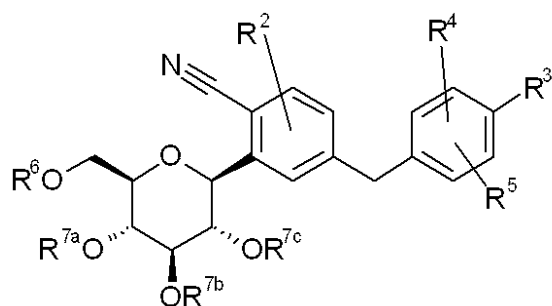
40

50



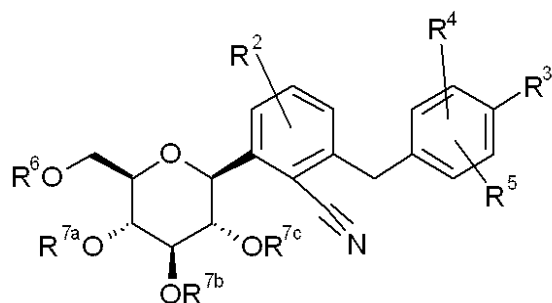
I.2

10



I.3

20



I.4

## 【 0 0 2 3 】

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。

30

## 【 0 0 2 4 】

基  $R^2$  は好ましくはフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -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 O 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。

## 【 0 0 2 5 】

特に好ましい  $R^2$  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  $R^2$  はメチル、ヒドロキシ又はメトキシである。

40

## 【 0 0 2 6 】

好ましい基  $R^3$  の意味は塩素、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

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。

【0027】

より好ましい基 $R^3$ 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-プロプ-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 $R^3$ 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 $R^4$ の定義は水素及びフッ素、特に水素である。

好ましい基 $R^5$ 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、 $C_{1-3}$ -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及びジ( $C_{1-3}$ -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- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及び $C_{1-4}$ -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- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシカルボニル及び $C_{1-4}$ -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 $R^6$ は好ましくは水素、( $C_{1-8}$ -アルキル)オキシ-カルボニル、 $C_{1-8}$ -アルキルカルボニル又はベンゾイル、特に水素又は( $C_{1-6}$ -アルキル)オキシカルボニル又は $C_{1-6}$ -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、( $C_{1-8}$ -アルキル)オキシ-カルボニル、( $C_{1-18}$ -アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、( $C_{1-6}$ -アルキル)オキシカルボニル又は( $C_{1-8}$ -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】

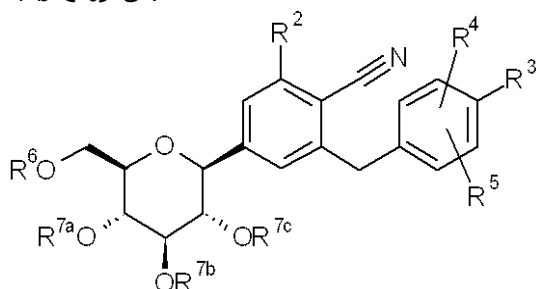
本発明の式Iの化合物、式中、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 及び $R^{7c}$ は水素以外の意味を有し、例えば

50

C<sub>1-8</sub>-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<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>及びR<sup>7c</sup>は水素である。

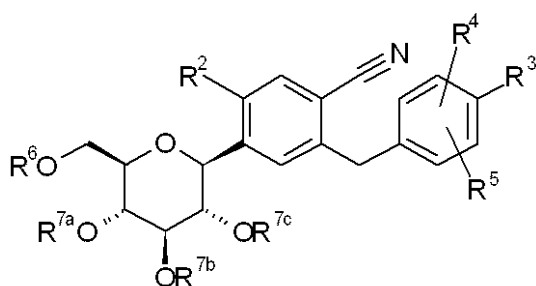
【 0 0 3 5 】

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：



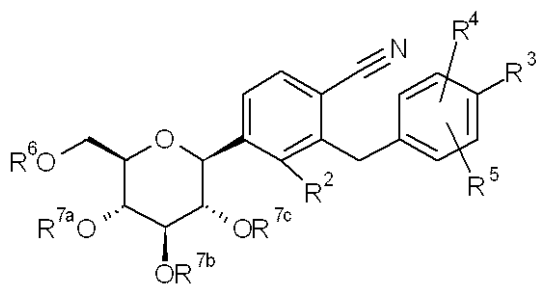
10

I. 1 a



20

I. 1 b



30

I. 1 c

基 R<sup>2</sup> ~ R<sup>6</sup> 及び R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup> 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<sup>2</sup>はフッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキルオキシ又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルファニルであり、C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル環においてメチレン基はO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 R<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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

40

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

50

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R<sup>3</sup>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-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-プロプ-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R<sup>3</sup>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

R<sup>4</sup>は水素又はフッ素、特に水素であり；及び

R<sup>5</sup>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-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及びC<sub>1-4</sub>-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

R<sup>6</sup>は水素、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)オキシカルボニル、(C<sub>1-6</sub>-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<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup> 互いに独立して水素、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)オキシカルボニル、(C<sub>1-8</sub>-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】

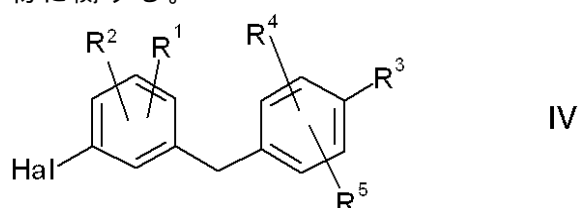
以下の実験の項で特定する一般式Iの化合物及び互変異性体、それらの立体異性体及びそれらの混合物を含むそれらの誘導体（式中、本発明のR<sup>6</sup>は水素以外であり、特に式中、R<sup>6</sup>はアセチル、エトキシカルボニル又はメトキシカルボニルである）はこの発明の他の変形例において好ましい。

#### 【0037】

本発明の方法において基R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>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<sup>1</sup>は好ましくはH、C<sub>1-3</sub>-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<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>及びR<sup>8d</sup>は互いに独立して、好ましくはH、C<sub>1-4</sub>-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。

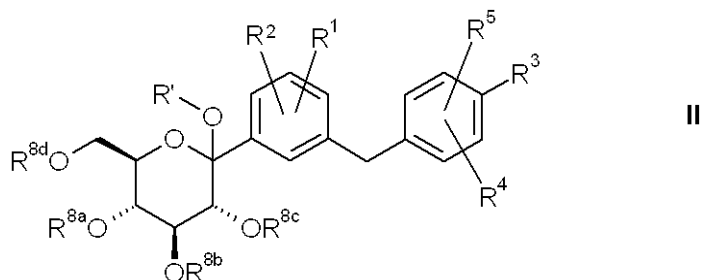


式中Halは塩素、臭素又はヨウ素であり、R<sup>1</sup>はシアノ、塩素又は臭素、特にシアノであり、基R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>は前記定義の通りである。

#### 【0039】



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 $R^1 \sim R^5$ 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； $R^1$   
 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 $R^2 \sim R^5$ 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 $R^2 \sim R^5$ が以下の式I. 1a ~ 1c.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、is  
 o-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、is  
 o-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、ビスシクロ[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、飽和単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員単環芳香族環である。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個のメチン-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】

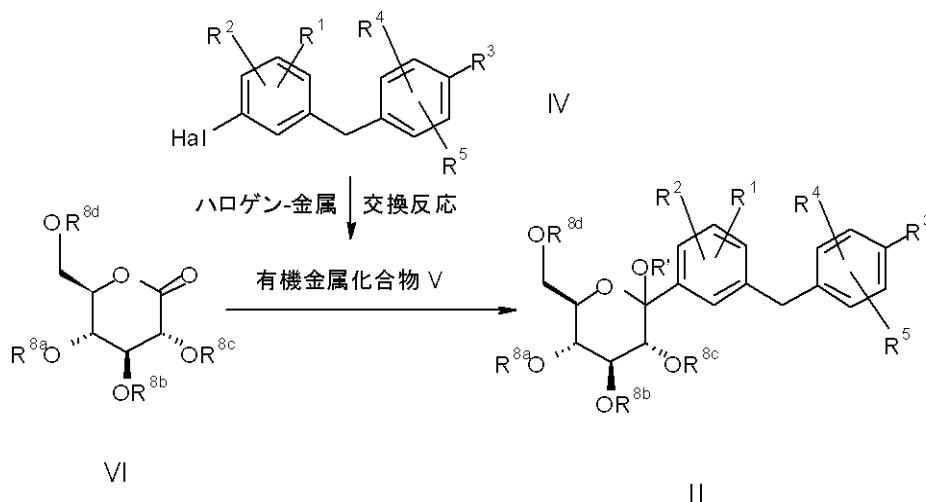
本発明の化合物は、基本的に、公知の合成方法を用いて得ることができる。該化合物は、下記の本発明による方法で得ることが好ましく、その方法を詳細に述べる。

【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<sup>1</sup> はシアノ基又は塩素、臭素、カルボキシ、カルボキシエステル、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 で適切な前駆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に行っても良い。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に行っても良い；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発な反応カップリングパートナーの場合は例えば BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> or Me<sub>3</sub>SiCl のような促進剤の存在下に行っても良い (M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, チチェスター/ニューヨーク/プリズベン/トロント/シンガポール、1994 参照)。スキーム 1 中の置換基 R<sup>8</sup> 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<sup>8</sup> が一緒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、イソ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 C<sub>1-4</sub>-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 C<sub>1-4</sub>-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 R<sup>8</sup> を開裂し対応するプロトン化合物、すなわち、R<sup>8</sup> が H である化合物 II を得ても良い。

10

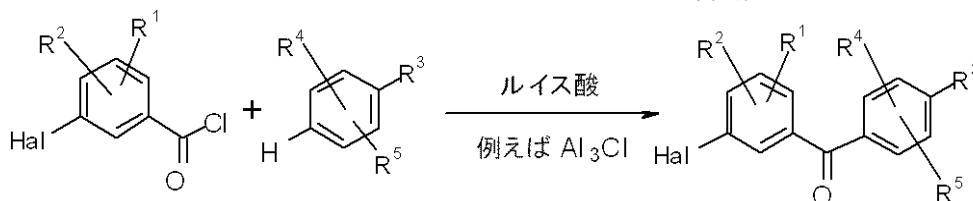
#### 【0052】

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/プリズベン/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. Verkruijsse, Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, チ  
チチェスター/ニューヨーク/プリズベン/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

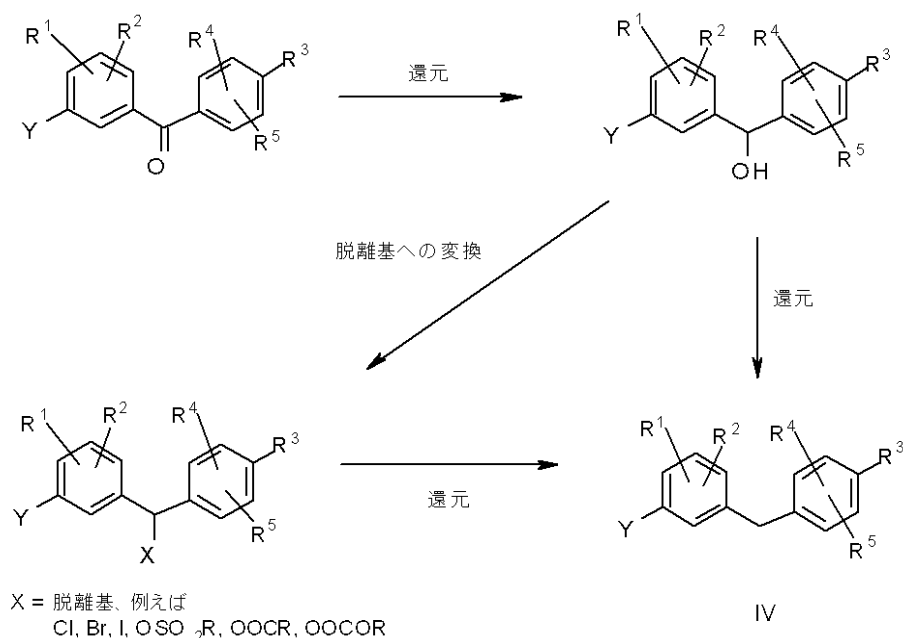
スキーム 2 では、塩化ベンゾイルと第 2 の芳香族基から出発して、フリーデルクラフツアシル化反応またはその改変法により、式 IV のハロ芳香族化合物の合成に使用される前駆体化合物の調製を示している。スキーム 2 中の R<sup>1</sup> はシアノ基又は、塩素、臭素、カルボキシ、カルボキシエステル、カルボキシアミド又はそれらの誘導体のような続いてシアノ基に変換される基、保護若しくはマスクされた例えばチオアセタール若しくはチアゾールのようなアルデヒド官能基又は保護若しくはマスクされた例えばニトロ基のようなアミノ官能基である。この典型的な反応は、基体の範囲が広く、通常、触媒量又は化学量論量の例えば AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、ヨウ素、鉄、ZnCl<sub>2</sub>、硫酸又はトリフルオロメタンスルホン酸等の触媒の存在下で行われる。塩化ベンゾイルのかわりに、対応するカルボン酸、その無水物もしくはエステル又はベンゾニトリルの使用も可能である。好ましくは、例えば、ジクロロメタン及び 1, 2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素化合物中で、温度 -30 ~ 120、好ましくは 30 ~ 100 で反応を行う。

40

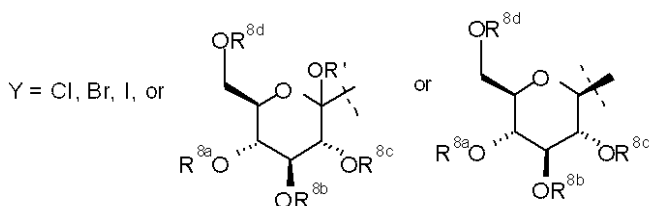
しかしながら、溶媒を使用しない反応又は電子レンジでの反応も可能である。

#### 【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



10



20

スキーム 3 において置換基 R は C<sub>1-3</sub>-アルキル又はアリールであり、R<sup>1</sup> 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 NaBH<sub>4</sub>、LiAlH<sub>4</sub> 又は iBu<sub>2</sub>AlH 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 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>、InCl<sub>3</sub> or AlCl<sub>3</sub> 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、Et<sub>3</sub>SiH、NaBH<sub>4</sub> 又は Ph<sub>2</sub>SiClH 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 Et<sub>3</sub>SiH のようなシラン、例えば NaBH<sub>4</sub> のような水素化ホウ素 又は LiAlH<sub>4</sub> のような水素化アルミニウム を用いて例えば BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>、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 InCl<sub>3</sub> のようなルイス又はブレンステッド酸の存在下行う。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 °C、好ましくは 20 ~ 100 °C 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 K<sup>t</sup>Bu 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

30

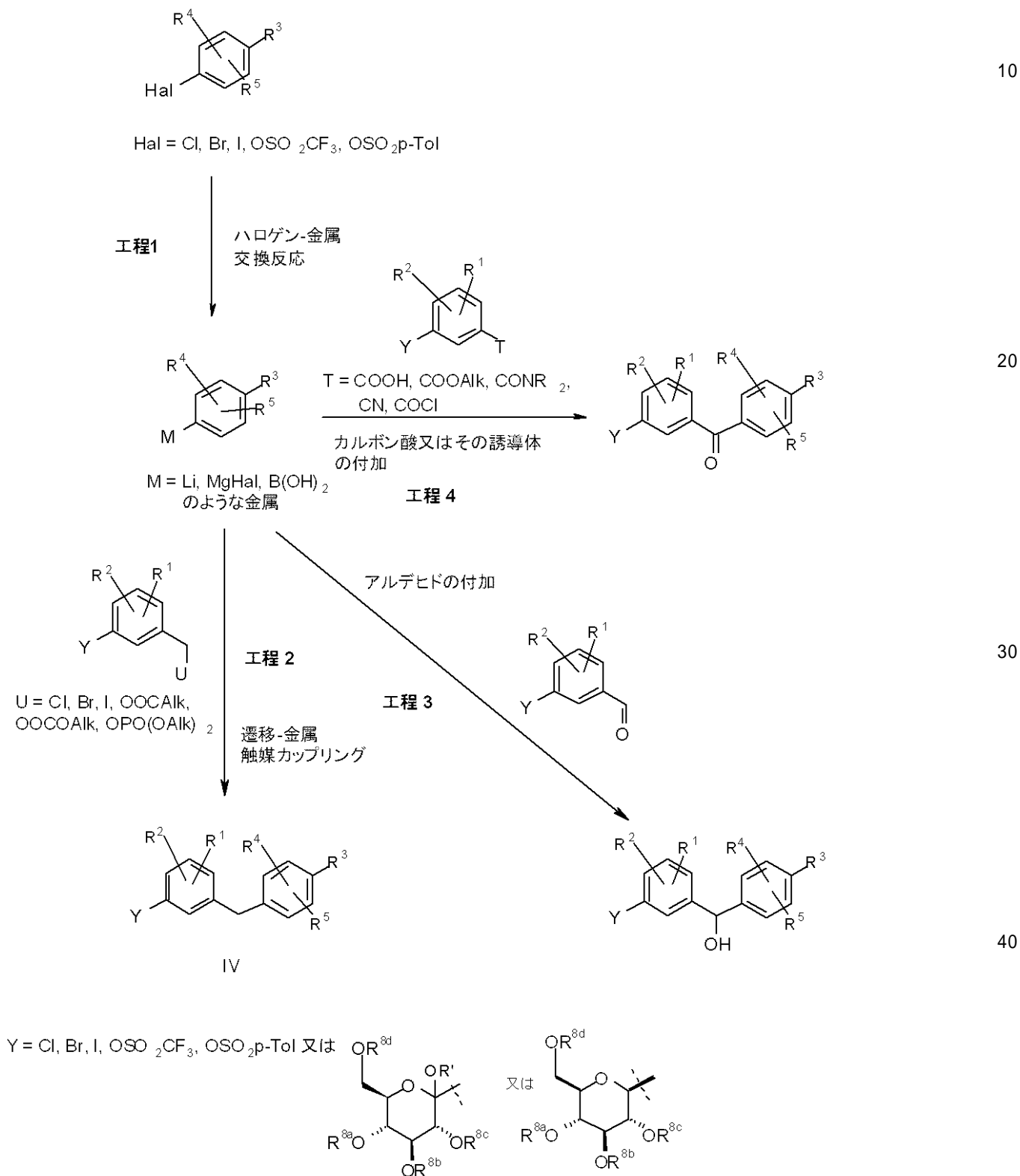
40

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・キシシュナー還元、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<sup>1</sup> 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、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。

「Alk」という語は $C_{1-3}$ -アルキルであり各置換基Rは互いに独立してH、 $C_{1-3}$ -アルキル及び $C_{1-3}$ -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ア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.

10

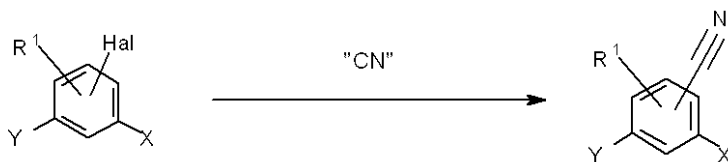
4895-4898 及びそこで引用される参考文献を参照)。リチウム又はマグネシウム置換フェニル化合物をベンズアルデヒド(工程3)及び安息香酸 エステル、例えばワインレブタイプの-ベンズニトリルまたは塩化ベンゾイルのようなベンズアミドのような安息香酸又はそれらの誘導体(工程4)に加えた。これらの反応は主にさらなる遷移金属触媒またはセリウム、インジウム又は亜鉛のような他の金属への金属交換無しに行われ;時には後述の代替方法の使用が有利である。アリアルボロン酸はベンズアルデヒドに各ジアリールメタノールを提供するロジウム触媒を用いて付加することができる(例えばAdv. Synth. Catal. 2001, p. 343-350 及びそこで引用される参考文献参照)。さらに、アリアルボロン酸、それらのエステル、ジアルキルアリアルボラン又はアリア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ル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)。

20

30

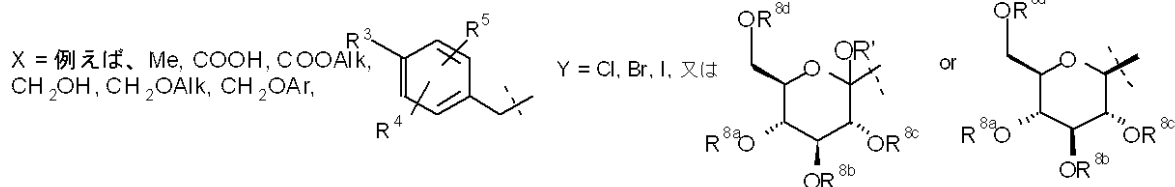
【0056】

スキーム 5: シアノ基の導入



40

Hal = 例えば、Cl, Br, I,  $OSO_2$  pTol,  $OSO_2CF_3$



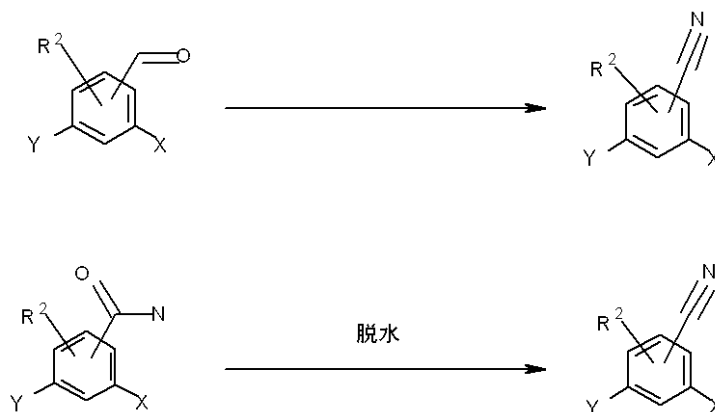
50

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-ピリジルシアネー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

【0057】

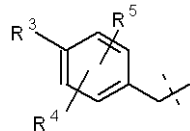
スキーム 6 : アルデヒド又はカルボン酸誘導体からのシアノ基の導入



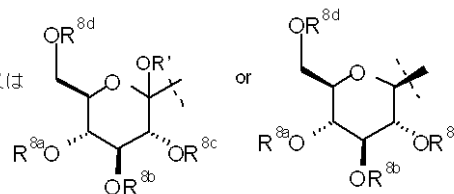
20

30

X = 例えば、Me, COOH, COOAlk, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OAlk, CH<sub>2</sub>OAr,



Y = Cl, Br, I, 又は



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ルアミンを例えばギ酸、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産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ルアミン及びNH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>のようなあるいはヒドロキシルアミン試薬 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産生しても良い。適用可能なさらなる試薬は例えばNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> 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

40

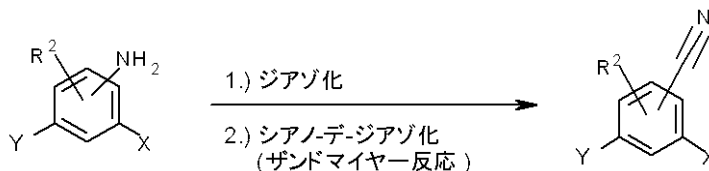
50



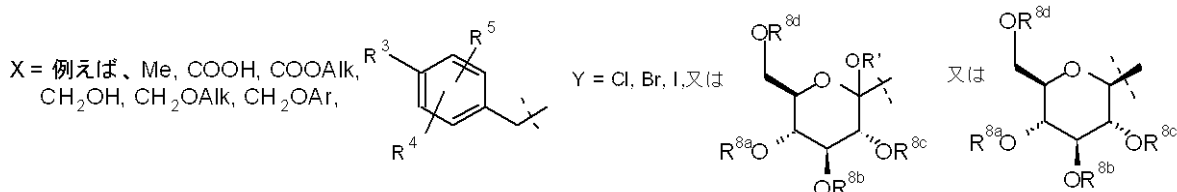
-ジメチルスルファジイミドである。カルボキシアミドも適切なニトリル前駆体である。変換はトリフルオロ酢酸無水物、五酸化リン、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{CCl}_4$ -ホスフィン複合体、 $\text{Cl}_3\text{COCl}$ -アミン複合体、バージェス試薬、ピルスマイヤー試薬、 $\text{SOCl}_2$ 又はシアヌル酸クロリドのような脱水剤を用いても良い。対応するモノアルキル化カルボキシアミド、カルボン酸、エステル又はカルボン酸塩化物から出発したニトリルの形成はいかなる中間物質の分離無しに1つの容器で行うことができる。

【0058】

スキーム 7: アニリン前駆体からのシアノ基の導入



10

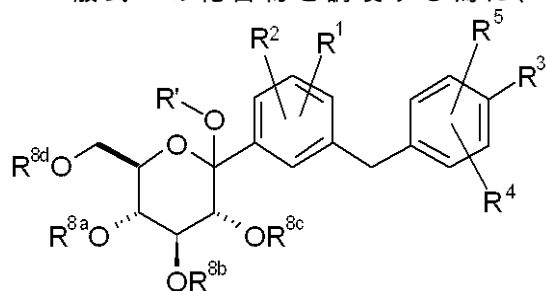


20

ニトリル官能基を導入するよく確立された方法はシアン化銅とそれぞれ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



II

30

式中、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$  は前述の定義の通りであり、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{8c}$ 、 $\text{R}^{8d}$  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-ブトキシカルボニル、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  $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{8c}$ 、 $\text{R}^{8d}$  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。

40

【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ほう素、亜鉛 水素化ほう素、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、例えば三フッ化ほう素エ

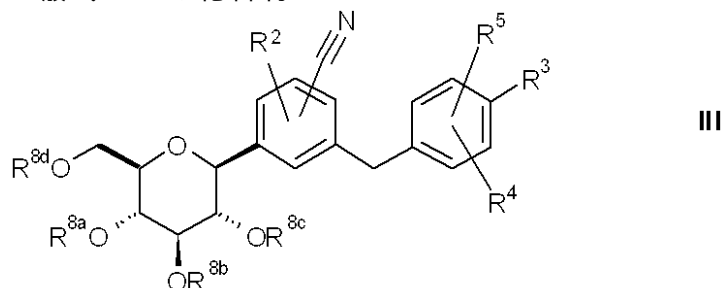
50

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ば塩化メチレン、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ば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ば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使用しても良い。

10

#### 【0061】

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



III

20

(式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup>は本願明細書前記で定義したとおりであり、R<sup>8a</sup> ~ R<sup>8d</sup>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。

#### 【0062】

アシ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

#### 【0063】

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

#### 【0064】

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。

#### 【0065】

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。有機溶媒中での開裂、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 ~ 7 barの水素圧、好ましくは3 ~ 5 bar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好ましい。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 - o - 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-アミノ酸との例えば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

#### 【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、<sup>14</sup>Cで標識された-L-メチル-グルコピラノシド(<sup>14</sup>C-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、DMEM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℃、CO<sub>2</sub>5%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、137 mMのNaCl、5.4 mMのKCl、2.8 mMのCaCl<sub>2</sub>、1.2 mMのMgSO<sub>4</sub>及び10 mM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】

5  $\mu$ l の 10% DMSO 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  $\mu$ l の  $^{14}\text{C}$ -AMG (0.05  $\mu\text{Ci}$ ) を添加することにより反応を開始する。37℃、CO<sub>2</sub> 5% で 2 時間培養した後、250  $\mu$ l の PBS (20 mM) で細胞を再度洗浄し、25  $\mu$ l の 0.1 N 水酸化ナトリウムを加えて溶解させる (5 分、37℃)。200  $\mu$ l の MicroScint 20 (パッカード社製) を各セルに加え、37℃ でさらに 20 分間培養を続ける。培養終了後、吸収した  $^{14}\text{C}$ -AMG の放射能を、Topcount (パッカード社製) で  $^{14}\text{C}$  シンチレーションプログラムを用いて測定する。

#### 【0081】

ヒト SGLT 1 についての選択性を求めるには、hSGLT 2 用 cDNA の代わりに hSGLT 1 用 cDNA (Genbank Acc. No. NM000343) を、CHO-K1 又は HEK293 細胞で発現させて、同様のテストを行う。

本発明の一般式 I の化合物の EC<sub>50</sub> 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。

#### 【0082】

SGLT 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、SGLT 活性、とりわけ SGLT-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、膵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、膵臓細胞の機能の改善又は回復や、膵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。

#### 【0083】

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の特徴とする、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。

#### 【0084】

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。

#### 【0085】

治療又は予防に対応する活性を得るのに必要な投与量は、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である。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、コーンスターチ、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、水ノ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、あるいはこれらの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。

【0086】

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SGLT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SGLT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）、PPAR-ガンマ作動薬（例えばGI262570）及び拮抗薬、PPAR-ガンマ/アルファモジュレータ（例えばKRP297）、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬（例えばアカルボース、ボグリボース）、DPP-IV阻害剤（例えばLAF237、MK-431）、アルファ2-拮抗薬、インシュリン及びその類似物、GLP-1及びその類似物（例えばエキセディン-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ビ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ビルビン酸デヒドロキナーゼ阻害剤、HMG-CoA-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、フィブラート系薬剤（例えばベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸及びその誘導体、PPAR-アルファ作動薬、PPAR-デルタ作動薬、ACAT阻害剤（例えばアヴァシミブ（avasimibe））、又は例えばエゼチミブ等のコレステロール再吸収阻害剤、例えば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、例えばCETP阻害剤もしくはABC1調整剤などのHDLを上昇させる化合物、あるいは肥満治療の有効成分で、例えば、シブトラミンもしくはテトラヒドロリボスタチン、デックスフェンフルアミン、アクソキン、カンナビノイド1受容体の拮抗薬、MCH-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5もしくはNPY2拮抗薬、又はSB-418790もしくはAD-9677等の<sub>3</sub>-作動薬、ならびに5HT2c受容体の作動薬などが含まれる。

【0087】

さらに、例えばA-II拮抗薬もしくはACE阻害剤、ECE阻害剤、利尿薬、 $\alpha$ -ブロッカー、カルシウム拮抗薬、中枢作用性の抗高血圧薬、 $\beta$ -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を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-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701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。

【0088】

GABA-受容体拮抗薬、ナトリウムチャンネルブロッカー、トピラマット（topiramate）、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。

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 1 2 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 種のアンジオテンシン 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、単一の調剤、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：

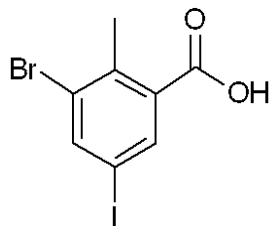
tBu	tert. ブチル
dba	ジベンジリデンアセトン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
THF	テトラヒドロフラン

#### 【 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 ( 2 0 mL ) に分けて加えた。得られた混合物を 4 0 分間攪拌した。得られた混合物 4 0 分間攪拌し、2 - ブロモ - 3 - メチル - 安息香酸 ( 5 . 0 g ) の硫酸 ( 2 0 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 - 1 0 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

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。併せた抽出物を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( $\text{MgSO}_4$ )、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%)

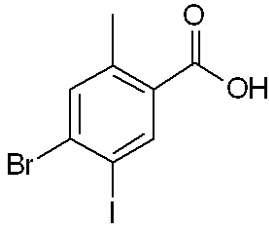
マスペクトル ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 339 / 341$  (Br)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

【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

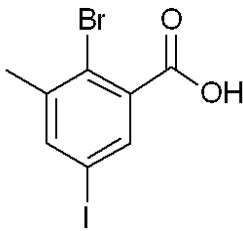
10



マスペクトル ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 339 / 341$  (Br)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

(2) 2-ブロモ-5-ヨード-3-メチル-安息香酸

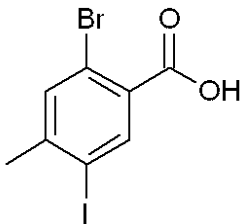
20



マスペクトル ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 339 / 341$  (Br)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

(3) 2-ブロモ-5-ヨード-4-メチル-安息香酸

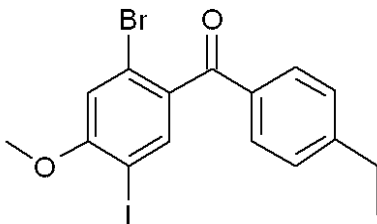
30



マスペクトル ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 339 / 341$  (Br)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

(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

40



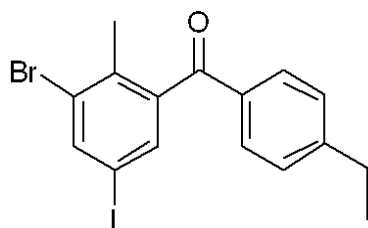
マスペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 445 / 447$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

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  $\text{SOCl}_2$  (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。反応混合物を砕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、 $\text{NaHCO}_3$  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。

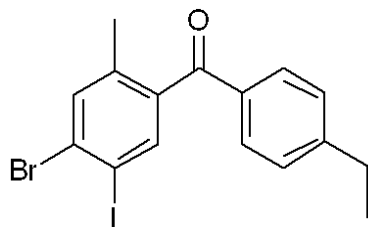
収量: 2.6 g (理論値の 28%)

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

【0095】

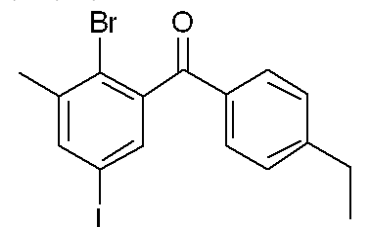
以下の化合物は実施例 II と同様にしても得ても良い:

(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



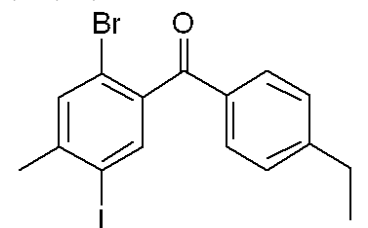
マスペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 429 / 431$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(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



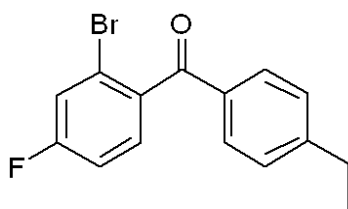
マスペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 429 / 431$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(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



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

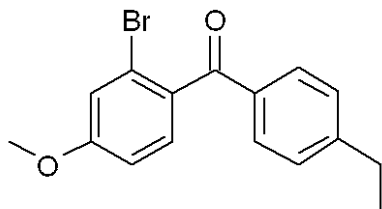
(4) (2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン



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

【0096】

#### 実施例 III



10

#### (2-ブromo-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romo-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)。

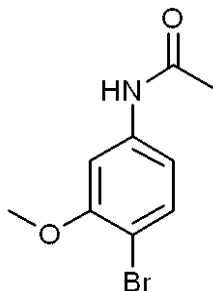
20

収量: 33.7 g (理論値の75%)

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

【0097】

#### 実施例 IV



30

#### N-(4-ブromo-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romo-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。

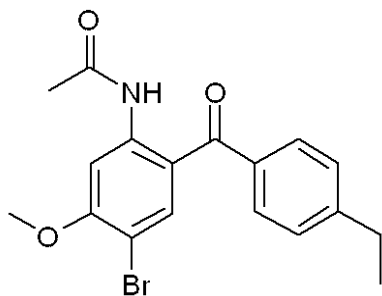
収量: 30.0 g (理論値の99%)

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

40

【0098】

#### 実施例 V



50

N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンゾイル)-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砕いた氷上に注いだ。水性混合物を 30 分撹拌した後、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。

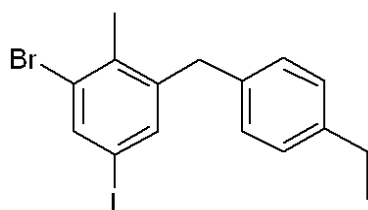
収量: 5.8 g (理論値の 75%)

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

10

【0099】

実施例 VI



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-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 (28 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 時間周囲温度で撹拌し、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 2 M 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)。

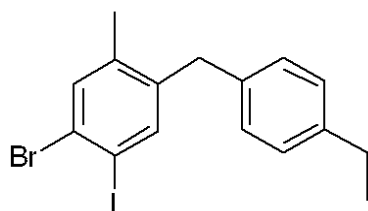
収量: 3.5 g 理論値の (86%)

【0100】

以下の化合物は実施例 VI と同様にしても良い:

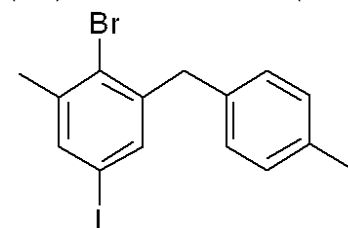
30

(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

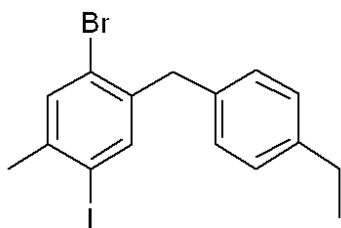


(2) 4-ブロモ-3-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-5-メチル-ベンゼン

40

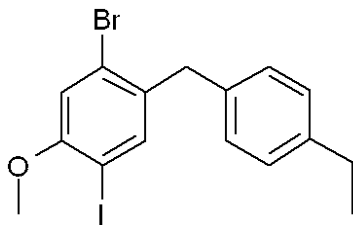


(3) 4-ブロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-2-メチル-ベンゼン



マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432 / 434 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(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 10

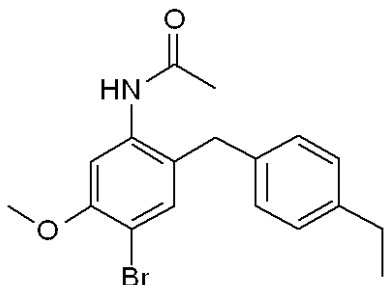


マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 448 / 450 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【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 20



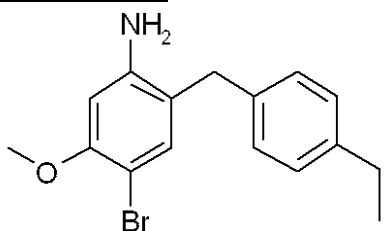
水素化ほう素ナトリウム (0.17 g)を氷冷した N-[4-ブロモ-2-(4-エチル-ベンゾイル)-5-メトキシ-フェニル]-アセトアミド (3.25 g)のエタノール (50 mL)懸濁液に滴下した。冷却浴を取り除き周囲温度で2時間攪拌した。続いて、1 M NaOH水溶液 (8.5 mL)を加えられた溶液を減圧下濃縮した。水を残渣に加え得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物は塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 (20 mL)にとり、トリエチルシラン (4.3 mL)を加えた。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、砕いた氷上に注いだ。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%)

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

【0102】

実施例 VIII



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。NaHCO<sub>3</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮して表題の化合物を得た。

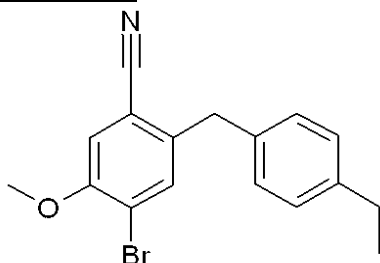
収量: 2.5 g (定量的)

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

【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 °C 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 °C 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。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。

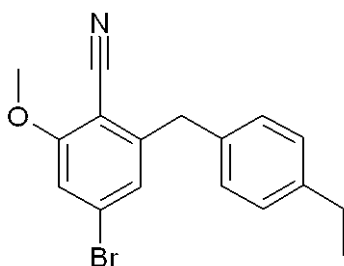
収量: 0.3 g (理論値の 29%)

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 / 349 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0104】

#### 実施例 X

30



#### 1-ブロモ-4-(4-エチル-ベンジル)-3-メトキシ-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 °C 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-(4-エチル-ベンジル)-3-メトキシ-ベンゼン (11.5 g) の NMP (40 mL) 溶液を反応温度が 10 °C 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 °C 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 °C 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 (MgSO<sub>4</sub>)。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。

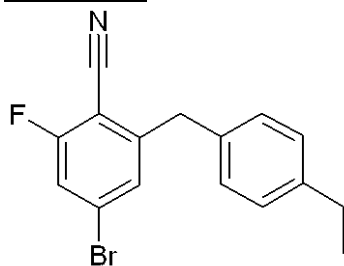
収量: 10.0 g (理論値の 58%)

50

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

【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)を撹拌子及び乾燥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時間撹拌した後、溶液を1 M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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 溶媒を蒸発させた。残渣をTHF (20 mL)に溶解し1 M NaOH 溶液 (80 mL)で処理した。室温で一晩撹拌した後、溶液を4 M 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させた。残渣をDMF (25 mL)に溶解しK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.5 g)を加えた。得られた混合物を100℃で1時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を1 M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 (MgSO<sub>4</sub>)、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)。

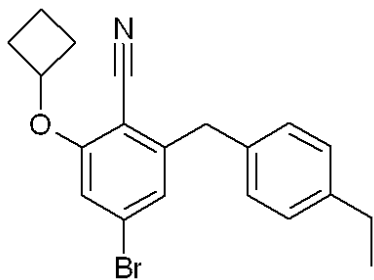
20

収量: 4.8 g (理論値の51%)

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

【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)を撹拌子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。溶液を一晩室温で撹拌しさらに別のKOtBu (0.2 g)を加えた。溶液をさらに5時間撹拌し1 M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。

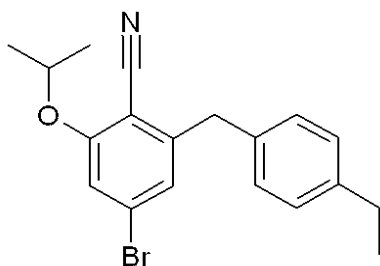
40

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:

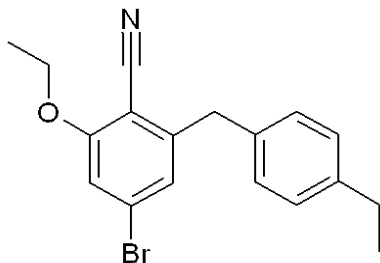
(1) 1-ブロモ-4-シアノ-5-(4-エチル-ベンジル)-3-イソプロポキシ-ベンゼン



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

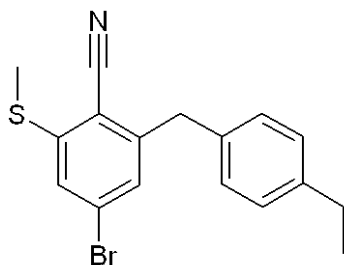
(2) 1-ブロモ-4-シアノ-3-エトキシ-5-(4-エチル-ベンジル)-ベンゼン



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



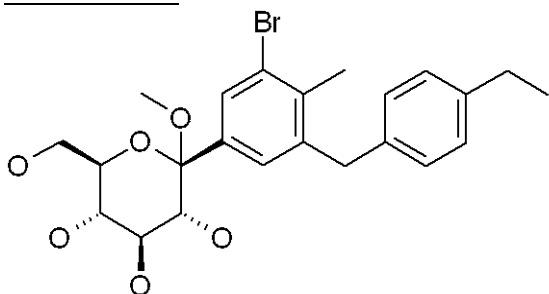
化合物はメチル硫酸ナトリウムのジメチルホルムアミド溶液を用いて 100 で調製した。

30

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

【0108】

実施例 XIII



40

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-O-(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NH<sub>4</sub>Cl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

50

た(硫酸ナトリウム)。溶媒を除いた後、残渣をメタノール (30 mL) に溶解しメタンスルホン酸 (0.3 mL) で処理した。溶液を40℃で6時間攪拌し固体のNaHCO<sub>3</sub>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。

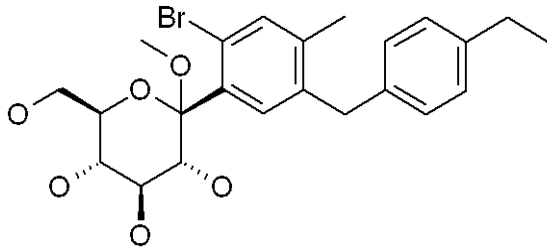
収量: 4.2 g (粗生成物)

【0109】

以下の化合物は実施例XIII:と同様にして得ても良い

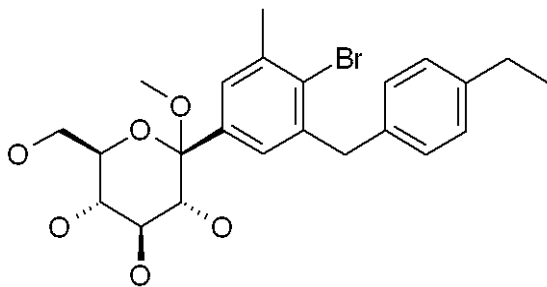
(1) 1-ブromo-4-(4-エチルベンジル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン

10



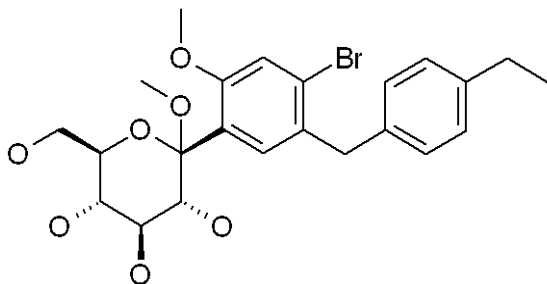
(2) 1-ブromo-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン

20



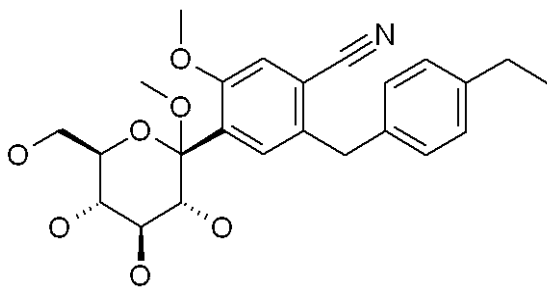
(3) 1-ブromo-2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゼン

30



(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

40



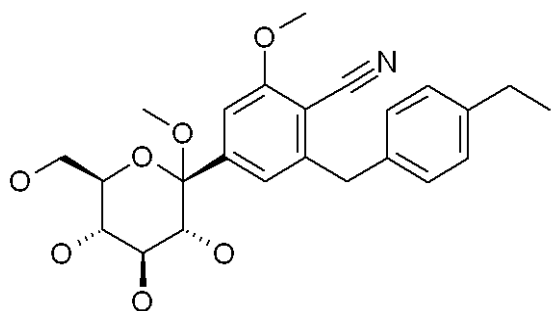
4-ブromo-2-(4-エチル-ベンジル)-5-メトキシ-ベンゾニトリルを出発物質として使用した。同様に2-(4-エチル-ベンジル)-4-ヨード-5-メトキシ-ベンゾニトリルを出発物質として使用しても良い。

50



【 0 1 1 0 】

## 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 MtBuLi ペンタン溶液 (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。tBuLi の代わりに nBuLi 又は sBuLi 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-O-(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<sub>3</sub> 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

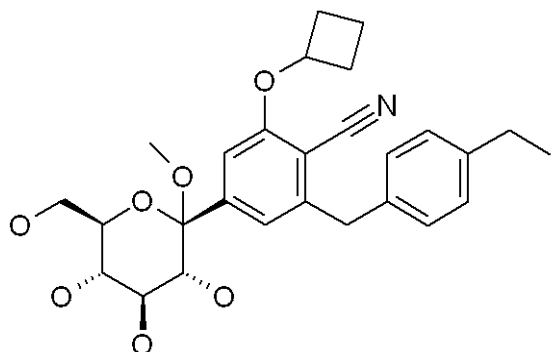
収量: 0.5 g (理論値の 7%)

【 0 1 1 1 】

以下の化合物は実施例 XIV と同様にしても得ても良い:

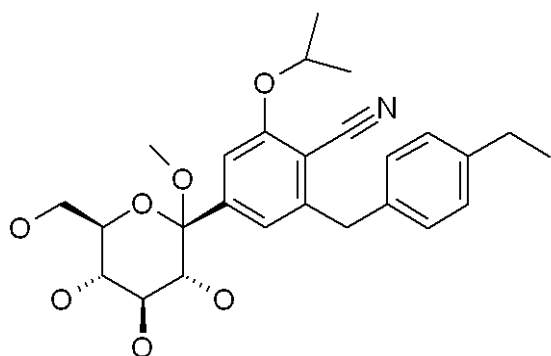
30

(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



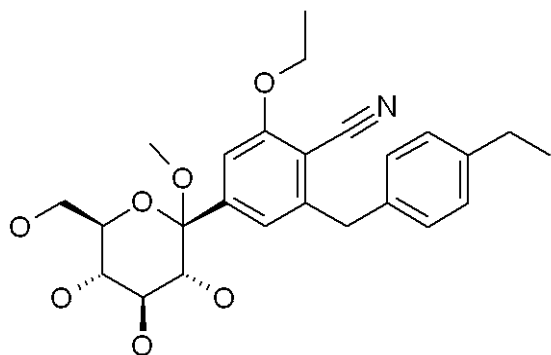
40

(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



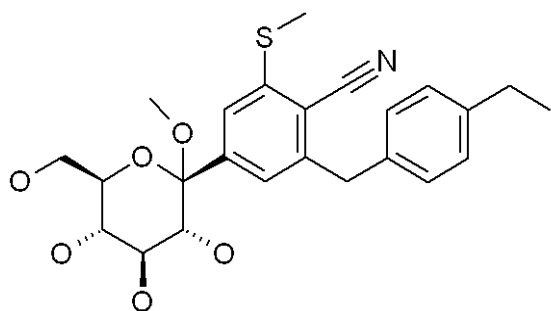
10

(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



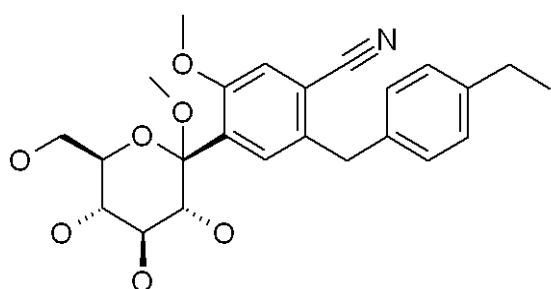
20

(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

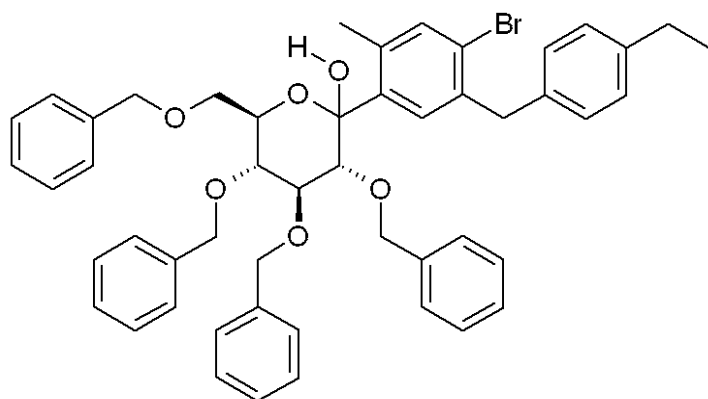
(5) 2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリル



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-O-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nBuLi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℃に冷却した。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した後、あらかじめ-70℃に冷却した2,3,4,6-テトラキス-O-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℃で3時間反応をNH<sub>4</sub>Cl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)。

20

収量: 7.5 g (理論値の54%)

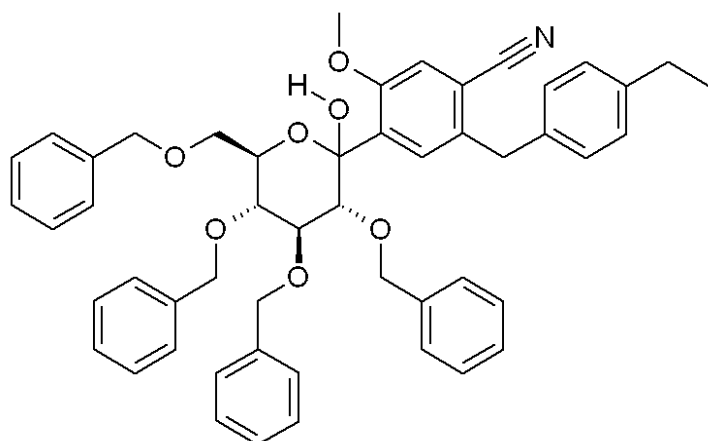
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 844/846 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0113】

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-O-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

30



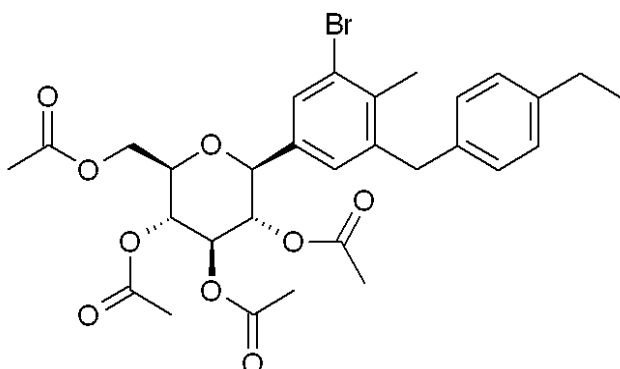
40

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。有機金属アグリコンの産生は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\*LiCl、iPr<sub>2</sub>Mg\*LiCl又はnBu<sub>3</sub>MgLi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。

【0114】

実施例 XVI

50



10

1-ブromo-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

1-ブromo-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。

20

収量: 2.7 g (理論値の 53%)

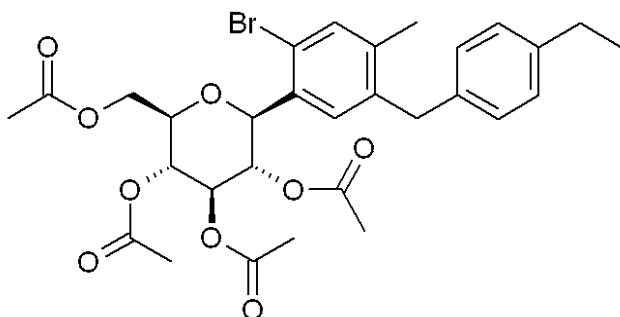
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0115】

以下の化合物は実施例XVIと同様にしても良い:

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

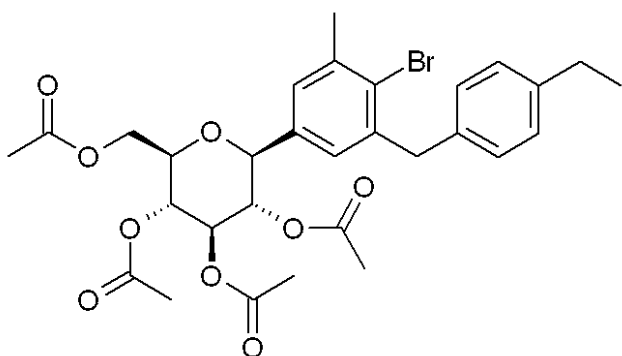
30



マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

40

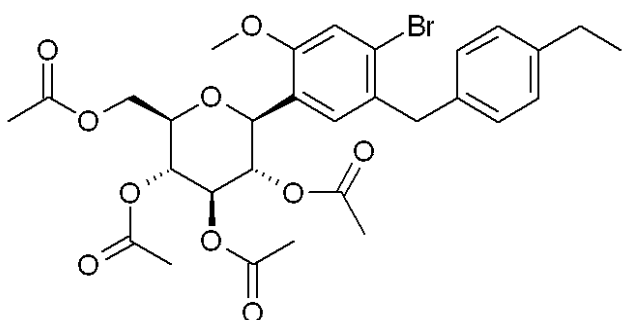
(2) 1-ブromo-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン



10

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 636 / 638 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

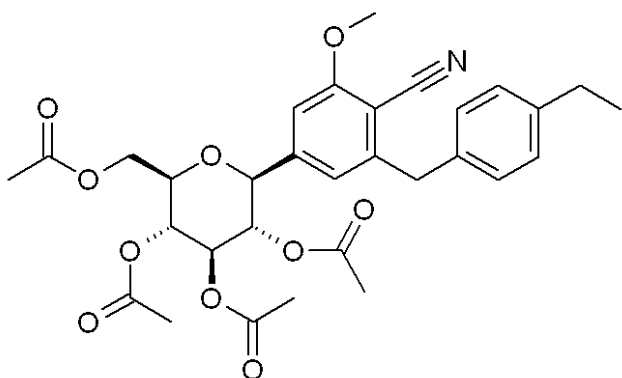
(3) 1-ブromo-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゼン



20

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 652 / 654 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(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

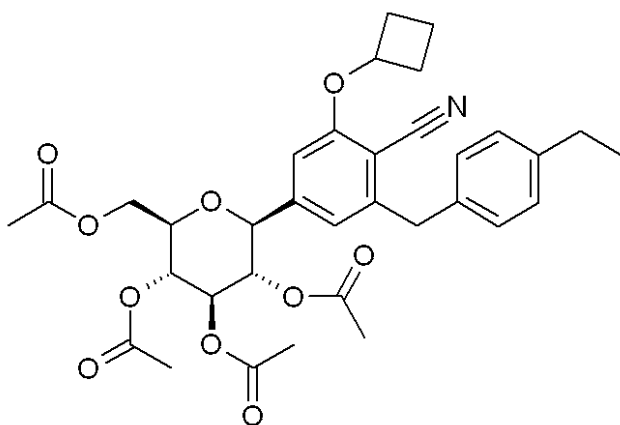


30

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

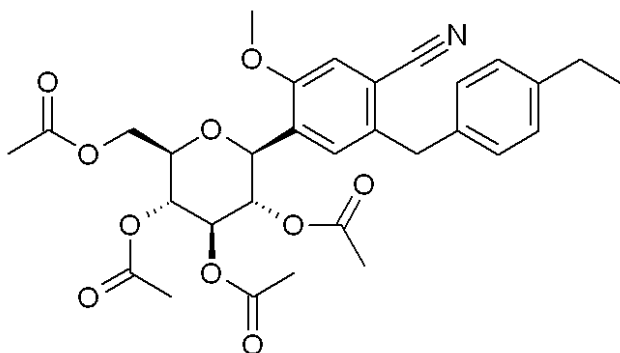
40



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

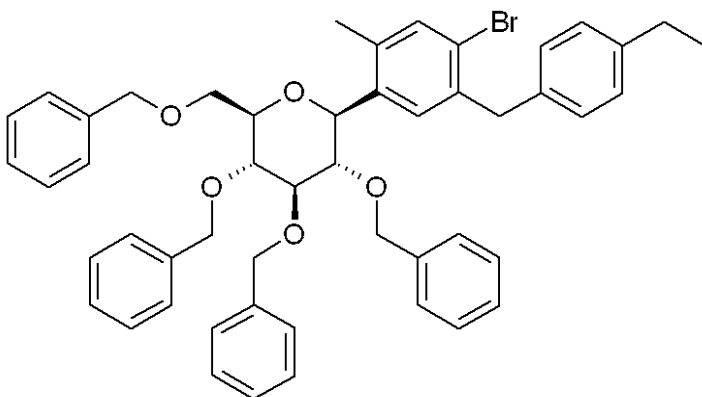
2-(4-エチルベンジル)-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-5-メトキシ-ベンゾニトリルを上記方法を用いて還元した。

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 599 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0116】

30

#### 実施例 XVII



40

1-ブromo-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romo-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%)

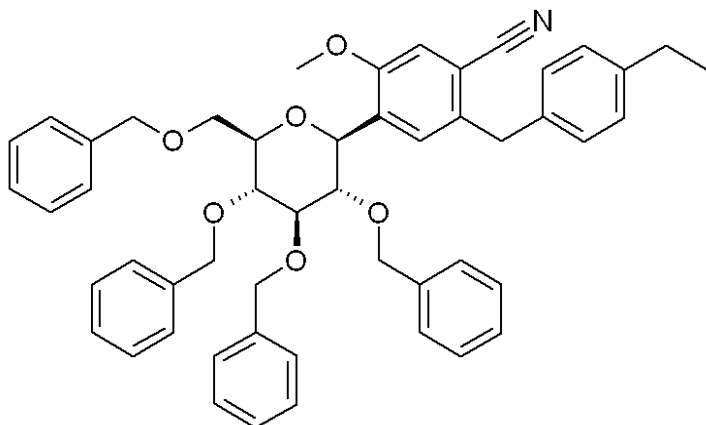
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 828 / 830 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【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-O-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

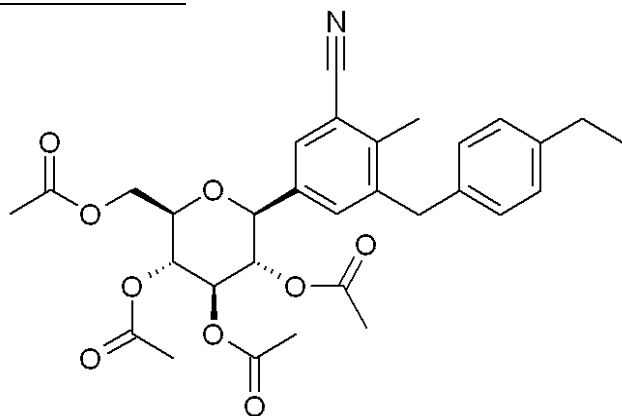


20

2-(4-エチルベンジル)-4-(1-ヒドロキシ-2,3,4,6-テトラ-O-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-O-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-O-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)、シアン化亜鉛 (0.21 g)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (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NaHCO<sub>3</sub> 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%)

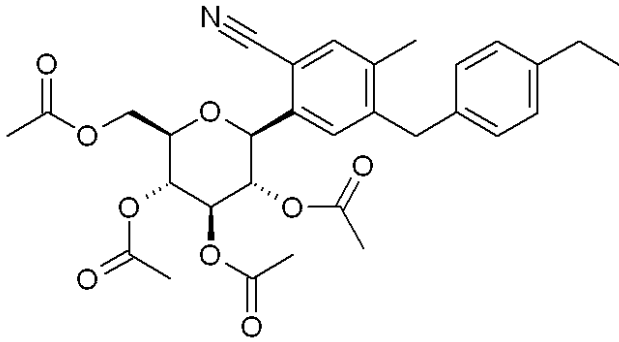
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 583 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0119】

以下の化合物は実施例 XVIIIと同様にして得ても良い:

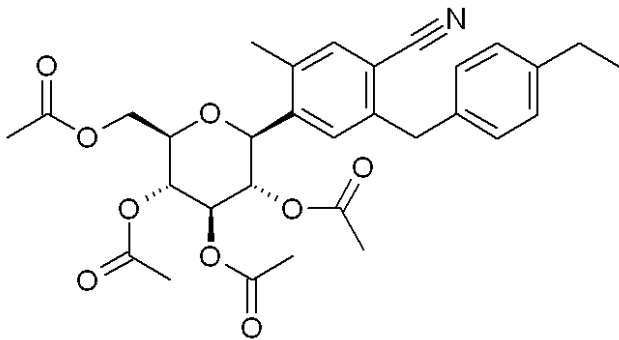
50

(1) 1-シアノ-4-(4-エチルベンジル)-2-(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

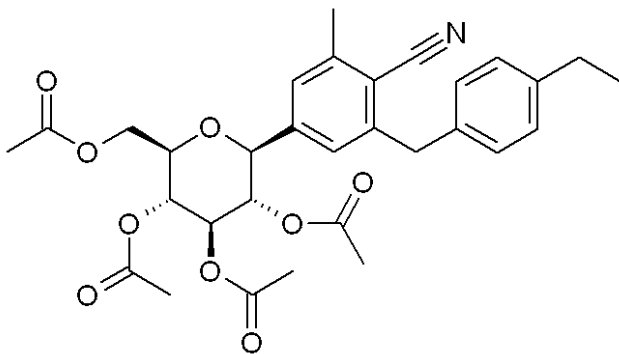
(2) 1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノス-1-イル)-5-メチル-ベンゼン



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-O-アセチル--D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン

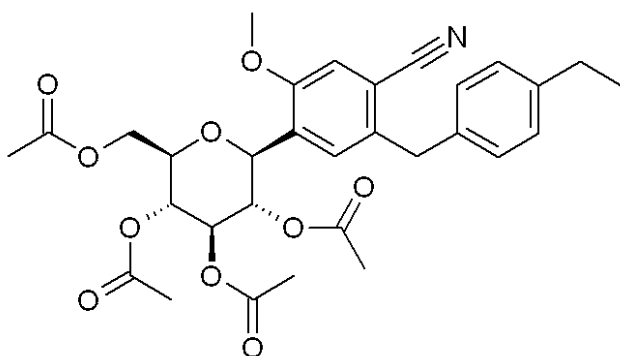
電子レンジに適した容器に1-プロモ-2-(4-エチルベンジル)-6-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゼン (0.2 g)、シアン化ニッケル(II)四水和物 (40 mg) 及びNMP (0.5 mL)を入れる。混合物を攪拌しながら電子レンジ内で200℃、90分間加熱する。続いて、酢酸エチルを加え、得られた混合物をろ過し、ろ液を濃縮し粗生成物を得、該粗生成物はさらに生成せずに全体を脱保護した。

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 (1.6 g)、シアン化銅(I) (0.56 g) 及びNMP (10 mL)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 (50 mL)に溶解し、セライトでろ過した。ろ液を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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: 1.1 g (理論値の75%)

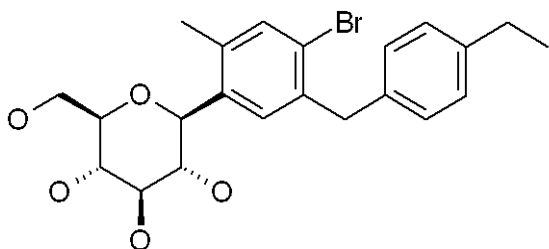
マスペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 583$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$

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、1 Mの $\text{BCl}_3$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.2 mL)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 (1.0 g)及びペンタメチルベンゼン (2.4 g)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)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 (5 mL)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: 0.49 g (理論値の88%)

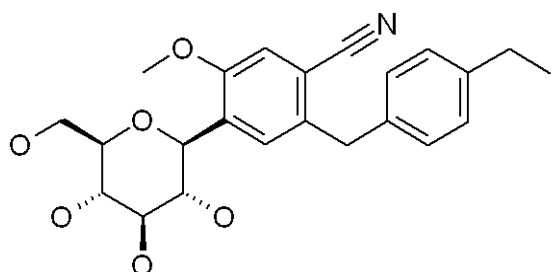
40

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

【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



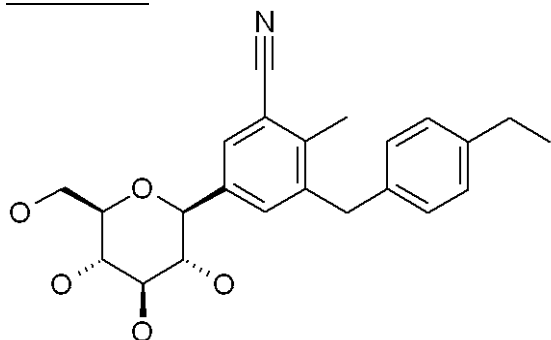
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 431$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【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-( $\beta$ -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- $\beta$ -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

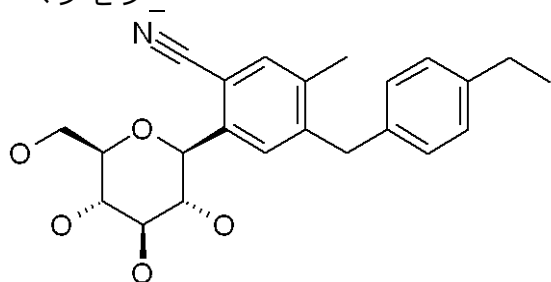
収量: 0.45 g (理論値の 75%)

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 415$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0125】

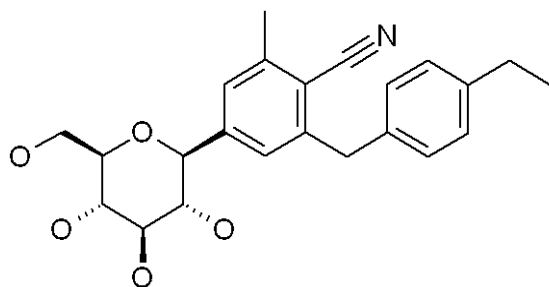
以下の化合物は実施例 1 と同様にしても得ても良い:

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



40

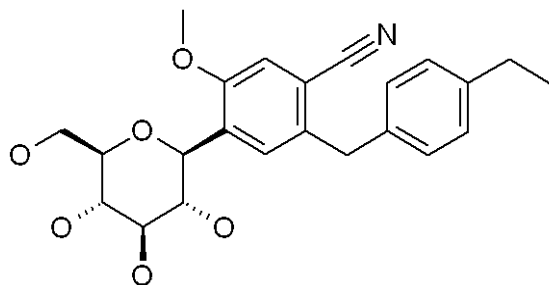
#### (3) 1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノス-1-イル)-6-メチル-ベンゼン



マススペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

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

10

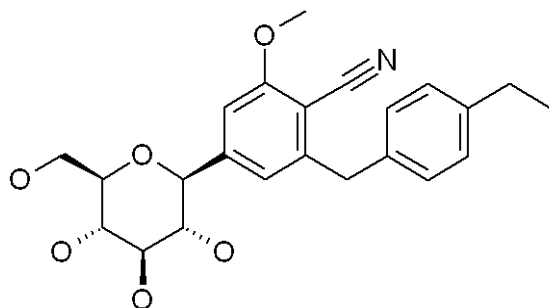


マススペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

20

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。

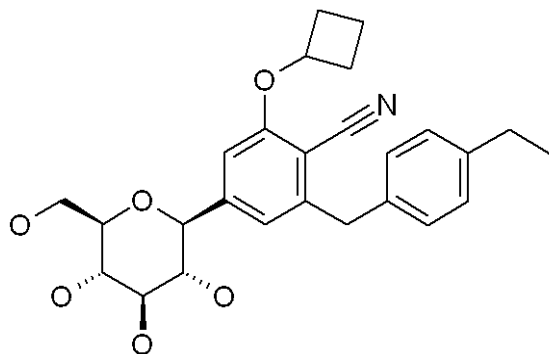
(5) 6-(4-エチルベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノス-1-イル)-2-メトキシ-ベンゾニトリル



30

マススペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

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

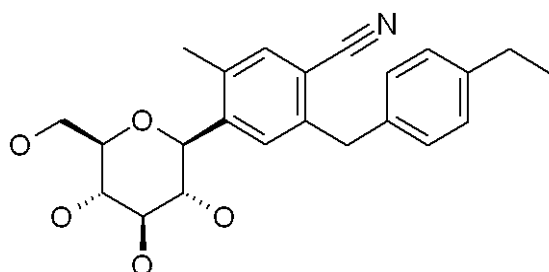


40

マススペクトル (ESI<sup>-</sup>): m/z = 498 [M+HCOO]<sup>-</sup>

【0126】

実施例 7



1-シアノ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,6-ジデオキシ-2,6-ジオキシ糖-1-イル)-5-メチル-ベンゼン

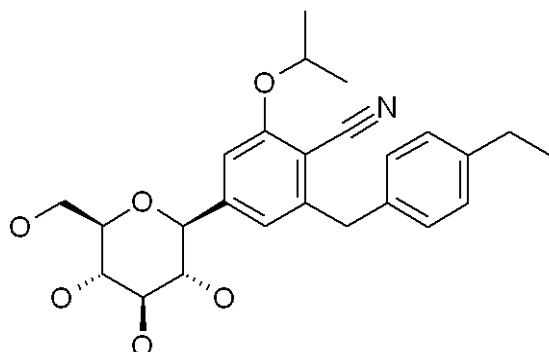
電子レンジに適した容器に攪拌子、1-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)-4-(2,6-ジデオキシ-2,6-ジオキシ糖-1-イル)-5-メチル-ベンゼン (0.40 g)、 $\text{Ni}(\text{CN})_2$  及び NMP (4 mL) をいれアルゴンをフラッシュし、電子レンジ内で 220℃、1 時間加熱する。次に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を乾燥し (硫酸ナトリウム) 溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製した (ジクロロメタン/メタノール 1:0.8:1)。

収量: 0.30 g (理論値の 85%)

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 415$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0127】

実施例 8



6-(4-エチルベンジル)-4-(2,6-ジデオキシ-2,6-ジオキシ糖-1-イル)-2-イソプロポキシ-ベンゾニトリル

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-2,6-ジデオキシ-2,6-ジオキシ糖-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。

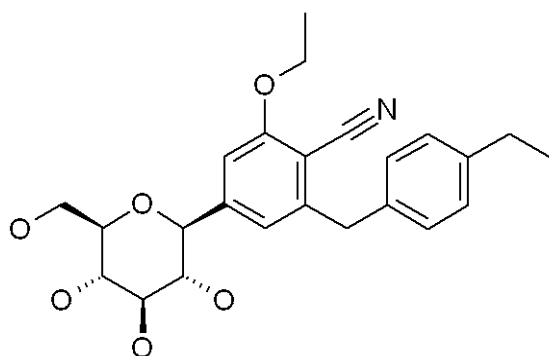
収量: 0.1 g (理論値の 10%)

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 459$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0128】

以下の化合物は実施例 8 と同様にして得ても良い:

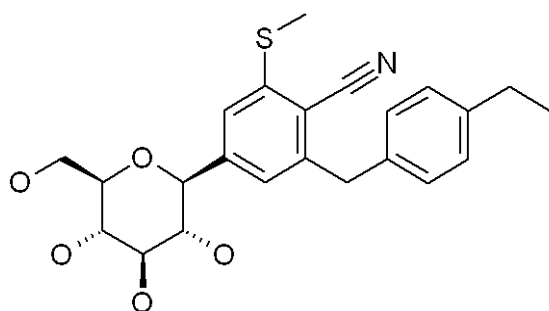
(9) 2-エトキシ-6-(4-エチルベンジル)-4-(2,6-ジデオキシ-2,6-ジオキシ糖-1-イル)-ベンゾニトリル



10

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 445$   $[M+NH_4]^+$

(10) 6-(4-エチルベンジル)-4-(2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル

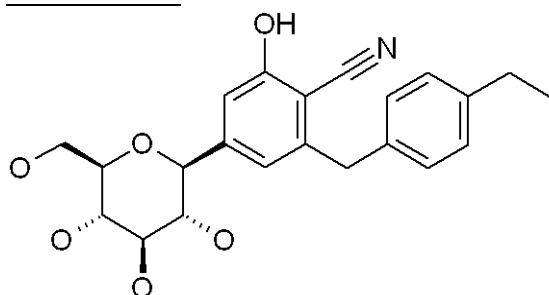


20

マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 447$   $[M+NH_4]^+$

【0129】

実施例 11



30

6-(4-エチルベンジル)-4-(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-β-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℃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)。

収量: 0.13 g (理論値の50%)

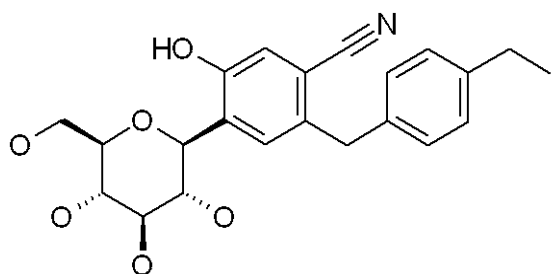
マスペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 417$   $[M+NH_4]^+$

【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-(2-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

40

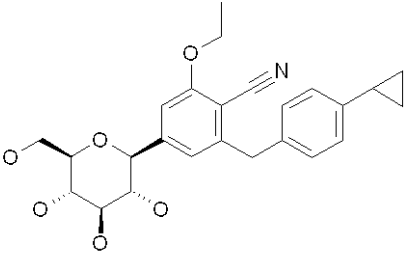
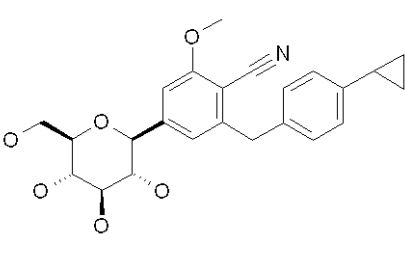
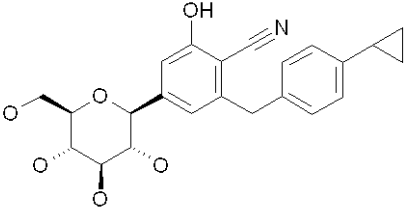
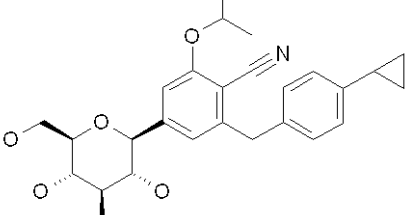
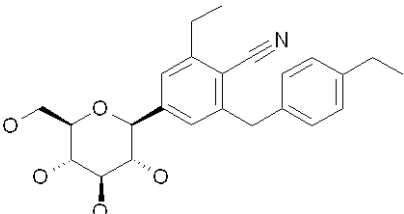
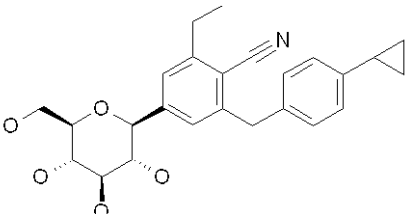
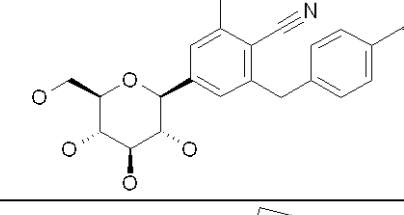
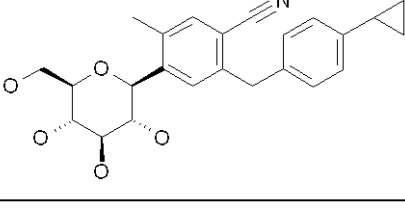
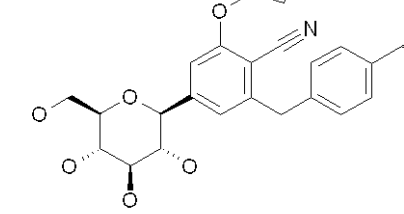
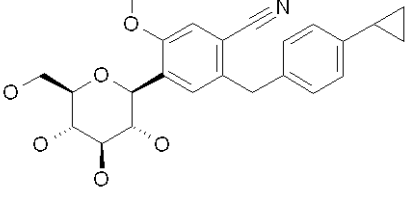
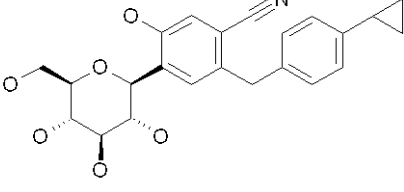
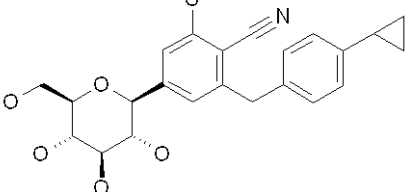


マスペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0131】

10

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
1 3		1 4	
1 5		1 6	
1 7		1 8	
1 9		2 0	
2 1		2 2	
2 3		2 4	

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 . 0 mm）にかけ、ラック型乾燥器に入れて 5 0 で乾燥させた後、再度、篩（メッシュサイズ 1 . 5 mm）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：2 2 0 mg

10

直径：1 0 mm（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。）

【 0 1 3 3 】

実施例 B

1 5 0 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

20

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 2 0 % 濃度の水溶液で湿らせ、メッシュサイズ 1 . 5 mm の篩に通す。粒状物を 4 5 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：3 0 0 mg

30

ダイ：1 0 mm、平面

【 0 1 3 4 】

実施例 C

有効成分 1 5 0 m g 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

40

調製：

有効成分を賦形剤成分と混合し、メッシュサイズ 0 . 7 5 mm 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 3 2 0 mg

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

【 0 1 3 5 】

実施例 D

有効成分 1 5 0 m g 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

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07H7/04 C07D309/10 A61K31/70		
According to International Patent Classification (IPC) onto both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  29 January 2008		Date of mailing of the international search report  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. 31 651 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 PI0508830 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 0 7 C 255/54	(2006.01)	C 0 7 C 255/54	
C 0 7 C 255/50	(2006.01)	C 0 7 C 255/50	
C 0 7 C 323/62	(2006.01)	C 0 7 C 323/62	
A 6 1 K 31/70	(2006.01)	A 6 1 K 31/70	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/12	(2006.01)	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/02	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 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 慈

(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ッセ 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