

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6123111号
(P6123111)

(45) 発行日 平成29年5月10日(2017.5.10)

(24) 登録日 平成29年4月14日(2017.4.14)

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 4 0 9 / 1 0	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D	4 0 9 / 1 0
A 6 1 K 3 1 / 3 8 1	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K	3 1 / 3 8 1
A 6 1 P 3 / 1 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P	3 / 1 0
C 0 7 B 6 1 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 B	6 1 / 0 0 3 0 0

請求項の数 14 (全 88 頁)

(21) 出願番号	特願2011-531489 (P2011-531489)	(73) 特許権者	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー. ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86) (22) 出願日	平成21年10月15日(2009.10.15)	(73) 特許権者	000002956 田辺三菱製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号
(65) 公表番号	特表2012-505858 (P2012-505858A)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(43) 公表日	平成24年3月8日(2012.3.8)	(72) 発明者	フィリアーズ, ウォルター・フエルダイナ ンド・マリア ベルギー・ビー-2 3 4 0 ビールセ・トウ ルンホウトセベーク 3 0
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/063503		最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02010/043682		
(87) 国際公開日	平成22年4月22日(2010.4.22)		
審査請求日	平成24年8月1日(2012.8.1)		
審判番号	不服2015-10580 (P2015-10580/J1)		
審判請求日	平成27年6月4日(2015.6.4)		
(31) 優先権主張番号	61/106, 231		
(32) 優先日	平成20年10月17日(2008.10.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/106, 260		
(32) 優先日	平成20年10月17日(2008.10.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

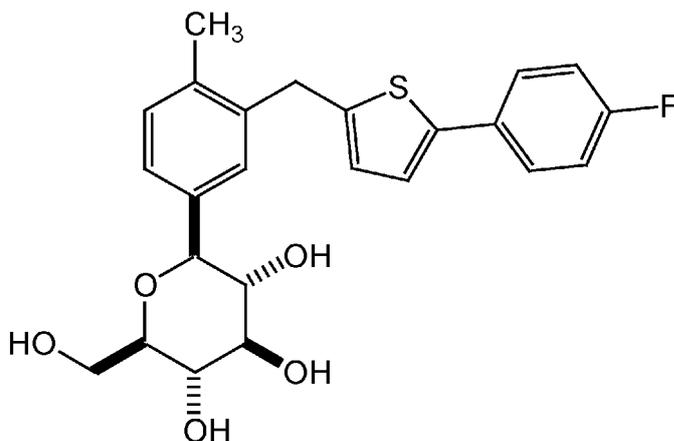
(54) 【発明の名称】 SGLTの阻害物質として有用な化合物の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-S)の化合物

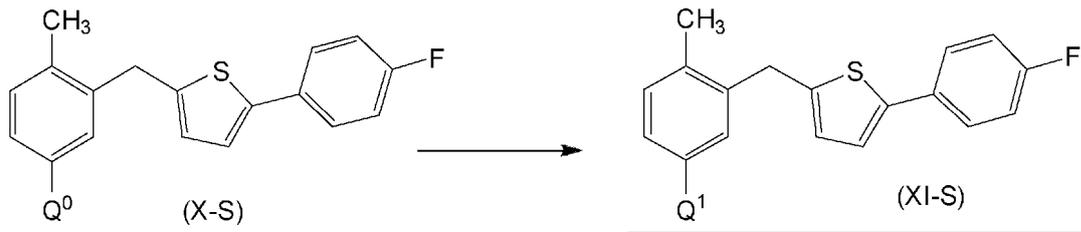
【化7】



(I-S)

あるいはその溶媒和物の、調製プロセスであって、

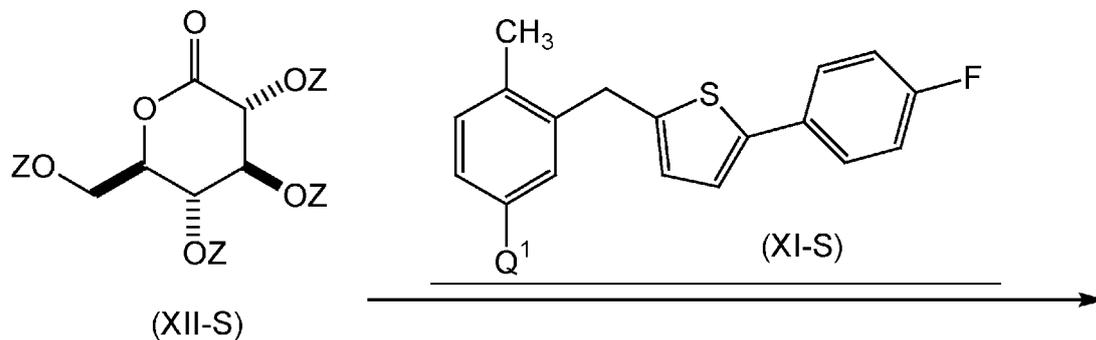
【化 8】



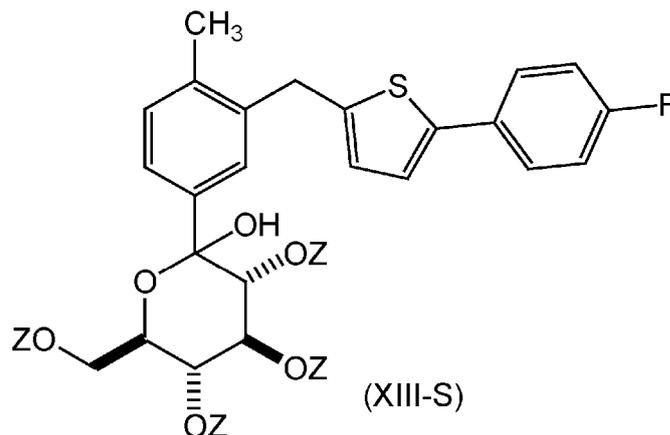
式中、 Q^0 がブロモ又はヨードである式(X-S)の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、周囲温度 $\sim\sim 78$ の範囲の温度にて、ジ($C_1\sim_4$ アルキル)マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は $C_1\sim_4$ アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は $C_1\sim_4$ アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、 Q^1 が、対応するMgCl又はMgBrである、対応する式(XI-S)の化合物を生成させる工程と、

10

【化 9】



20

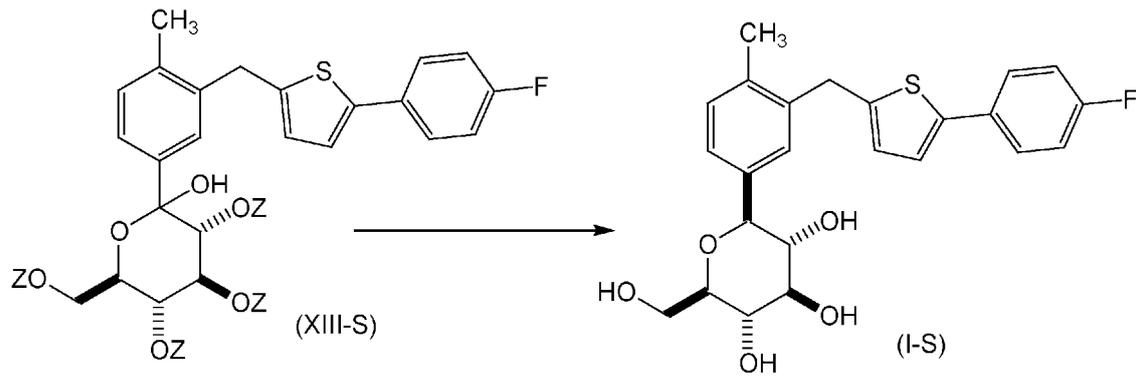


30

前記式(XI-S)の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、周囲温度 $\sim\sim 78$ の範囲の温度にて、式中、Zはアセチル及びピバロイルよりなる群から選ばれる酸素保護基である式(XII-S)の化合物と反応させて、対応する式(XIII-S)の化合物を生成させる工程と、

40

【化10】

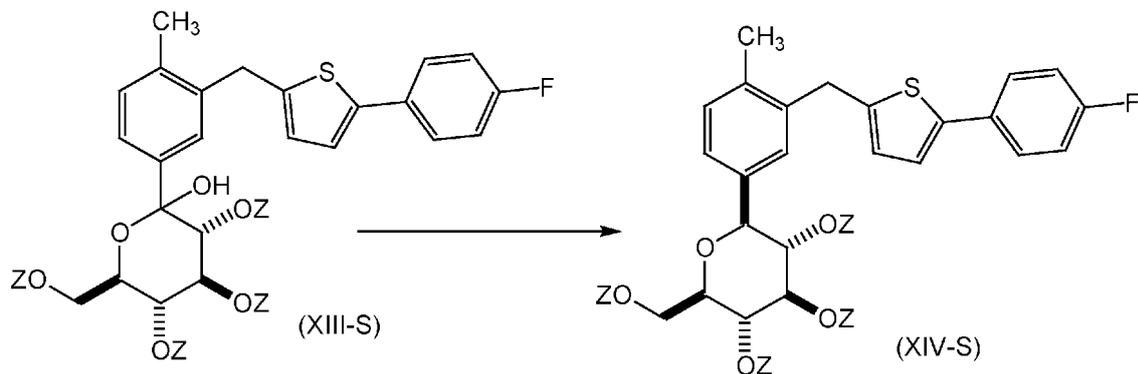


10

前記式 (XIII-S) の化合物を反応させて、対応する式 (I-S) の化合物を生成させる工程を含んでなり、

前記式 (XIII-S) の化合物を反応させて、対応する式 (I-S) の化合物を生成させる工程が、次の

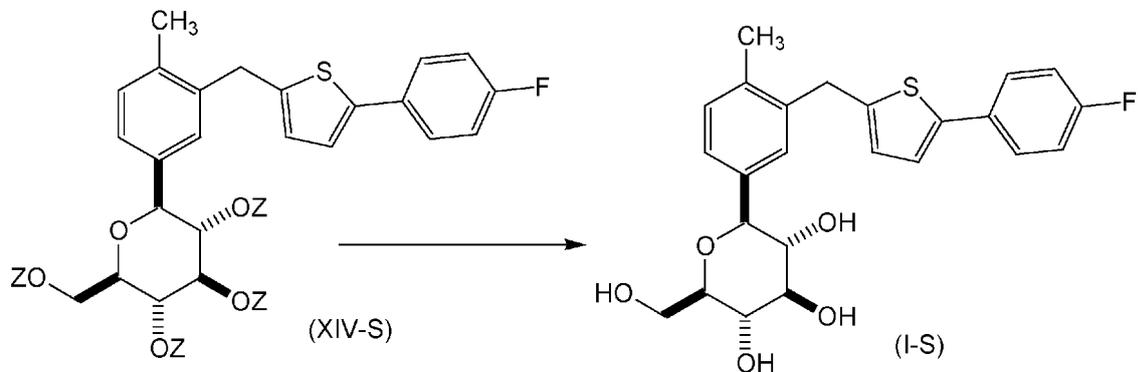
【化11】



20

前記式 (XIII-S) の化合物を、有機溶媒又は複数有機溶媒の混合物中で、シラン剤の存在下で、0 ~ 還流温度の範囲の温度にてルイス酸と反応させて、対応する式 (XIV-S) の化合物を生成させる工程と、

【化12】



40

前記式 (XIV-S) の化合物を脱保護して、対応する式 (I-S) の化合物を生成させる工程を含んでなる、プロセス。

【請求項2】

前記ジ (C₁~₄アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又は前記 C₁~₄アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又は前記 C₁~₄アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体が、1.0 ~ 1.5 モル当量の範囲の量で存在する、

50

請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記式 (X - S) の化合物をジ (C₁ ~ 4 アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体と反応させ、ここで、前記ジ (C₁ ~ 4 アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体はジ (sec - ブチル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体であり、式中、Q¹が MgCl である、対応する式 (X I - S) の化合物を生成させる、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記ジ (sec - ブチル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体が、1.0 ~ 1.5 モル当量の範囲の量で存在する、請求項 3 に記載のプロセス。

10

【請求項 5】

Z がピバロイルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 6】

Z がアセチルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記式 (X I I - S) の化合物が、1.0 ~ 2.0 モル当量の範囲の量で存在する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

前記式 (X I - S) の化合物を前記式 (X I I - S) の化合物と反応させるときに、前記式 (X I - S) の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中の前記式 (X I I - S) の化合物の混合物に加える、請求項 1 に記載のプロセス。

20

【請求項 9】

前記ルイス酸が BF₃ · OEt₂、BF₃ · THF、塩化アルミニウム、塩化亜鉛及び塩化鉄からなる群から選択され、前記シランがトリエチルシラン、トリイソプロピルシラン及びテトラメチルジシロキサンからなる群から選択される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記ルイス酸が塩化アルミニウムであり、前記塩化アルミニウムが 0.5 ~ 2.5 モル当量の範囲の量で存在する、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

前記シラン剤がテトラメチルジシロキサンであり、前記テトラメチルジシロキサンが 1.0 ~ 2.5 モル当量の範囲の量で存在する、請求項 9 に記載のプロセス。

30

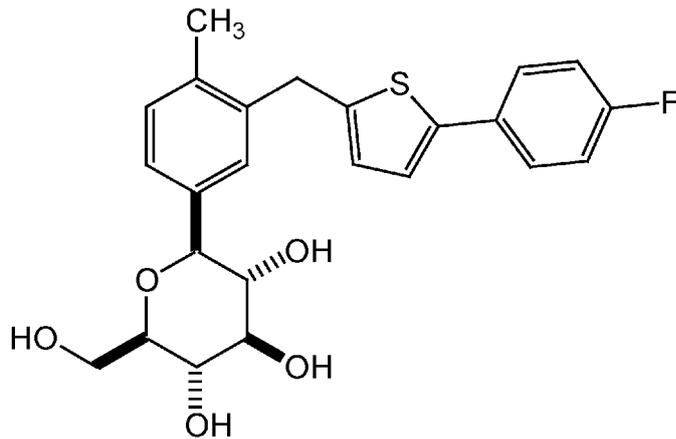
【請求項 12】

前記ルイス酸が塩化アルミニウムであり、前記シラン剤がテトラメチルジシロキサンであり、前記塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンのモル比が 1 : 1.25 である、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 13】

式 (I - S) の化合物

【化13】



あるいはその溶媒和物の、請求項1に記載の調製プロセスであって、更に

工程A：式(I-S)の化合物を有機溶媒に溶解させる工程と、

工程B：前記工程Aの混合物を、25～45の範囲の温度へと加熱する工程と、

工程C：前記工程Bで調製した混合物に水を加える工程であって、加える水の量が1.0～2.0モル当量の範囲の量である、水を加える工程と、

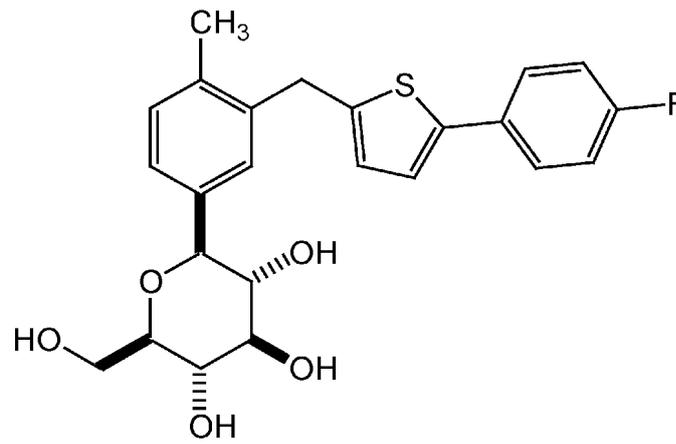
工程D：貧溶媒を工程Cで調製した前記混合物に加え、前記式(I-S)の化合物の沈殿物を生成させる工程と、を含む、プロセス。

20

【請求項14】

式(I-S)の化合物

【化14】



あるいはその溶媒和物の、請求項1に記載の調製プロセスであって、更に

工程A：式(I-S)の化合物を有機溶媒に溶解させる工程と、

工程B：前記工程Aで調製した混合物に水を加える工程であって、加える水の量が1.0～2.0モル当量の範囲の量である、水を加える工程と、

工程C：前記工程Bの混合物を、40～65の範囲の温度へと加熱する工程と、

工程D：工程Cで調製した前記混合物を冷却して、前記式(I-S)の化合物を生成させる工程と、を含む、プロセス。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、本明細書にその全体が参照により組み込まれる米国仮出願特許第61/106,231号(2008年10月17日出願)及び米国仮出願特許第61/106,26

50

0号(2008年10月17日出願)の利益を請求する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、腸又は腎臓に存在しているナトリウム-グルコース共輸送体(SGLT)に対して阻害活性を有する化合物を製造するための新規方法を目的とする。

【背景技術】

【0003】

食事療法及び運動療法は、真性糖尿病の処置に不可欠である。これらの療法において患者の症状が十分に制御されない場合には、糖尿病処置のためにインスリン又は経口抗糖尿病剤を更に用いる。現在、ピグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、インスリン抵抗性改善剤、及び - グルコシダーゼ阻害物質が抗糖尿病剤として用いられている。しかしながら、これらの抗糖尿病剤は、種々の副作用を有する。例えば、ピグアニド化合物は乳酸アシドーシスを引き起し、スルホニル尿素化合物は著しい低血糖を引き起し、インスリン抵抗性改善剤は浮腫及び心不全を引き起し、 - グルコシダーゼ阻害物質は腹部膨満及び下痢を引き起す。このような状況下で、このような副作用を有しない、真性糖尿病を処置するための新規薬物を開発することが望まれている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

近年、高血糖症が真性糖尿病の発症及び進行性障害に関与していること、すなわちグルコース毒性理論が報告されている。すなわち、慢性の高血糖症はインスリン分泌の低下及び更にはインスリン感受性の低下を招き、結果として血糖濃度を上昇させて真性糖尿病が憎悪(self-exacerbated)することになる[Unger, R. H. 氏、「Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for the management of diabetes」、Diabetologia, 1985, vol. 28, pp 119~121; Rossetti, L. 氏、「Glucose Toxicity」、Diabetes Care, 1990, vol. 13, no. 6, pp 610~630;]。したがって、高血糖症を治療することにより前述の増悪サイクル(self-exacerbating cycle)を遮断して、真性糖尿病を予防又は治療することが可能となる。

【0005】

高血糖症を治療する方法の1つとしては、過剰量のグルコースを直接尿に排出させることで、血中グルコース濃度を正常化することが考えられる。例えば、腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓におけるグルコースの再吸収が阻害され、これによりグルコースの尿への排出が促進され、この結果血中グルコース濃度が低下する。実際に、糖尿病の動物モデルに対して、SGLT阻害活性を有するフロリジンを持続的に皮下投与することにより、高血糖症を正常化し、長期間にわたって血糖濃度を正常のまま維持し、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善することができる。[Rossetti, L. 氏、「Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats」、J. Invest., 1987, vol. 79, pp 1510~1515; Rossetti, L. 氏、「Effect of Chronic Hyperglycemia on in Vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats」、J. Clin Invest., 1987, vol. 80, pp 1037~1044; Kahn, B. B. 氏、「Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment revers

10

20

30

40

50

es insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression」、J. Clin. Invest., 1991, vol. 87, pp 561~570]。

【0006】

更に、糖尿病の動物モデルをSGLT阻害剤で長期間処置することにより、腎臓に有害な作用を全く受けることなく、又は電解質の血中濃度が不均衡になることなく、動物のインスリン分泌応答及びインスリン感受性が改善され、結果として、糖尿病性腎症及び糖尿病性神経障害の発症及び進行が防がれた[Tsujihara, K.ら、「Na⁺-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring」、J. Med. Chem., 1999, vol. 42, pp 5311~5324; Arakawa, K.ら、「Improved diabetic syndrome in C57BL/Ks-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095, Br. J. Pharmacol., 2001, vol. 132, pp 578~586; Ueta, K.ら。「Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-kakizaki Rats」、Life Sciences, 2005, vol. 76, pp 2655~2668]。[上記のことから、SGLT阻害物質は糖尿病患者の血糖濃度を減少させ、更には真性糖尿病及び糖尿病合併症の発症並びに進行を防ぐことにより、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善することが見込まれ得る。

【0007】

Nomura, S., et al., 米国特許出願第2005/0233988号(2005年10月20日公開)は、SGLT阻害物質とその調製方法を開示している。

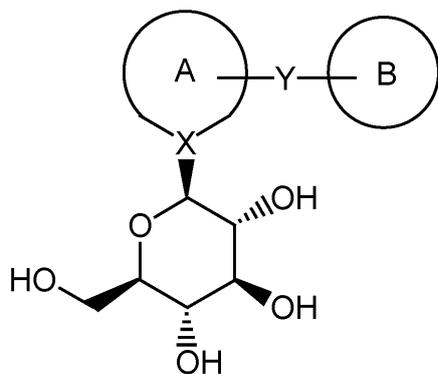
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、

【0009】

【化1】



式中、環A及び環Bが以下の

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

(2) 環Aは所望により置換されたベンゼン環であり、かつ環Bは所望により置換され

10

20

30

40

50

た不飽和の単環式複素環、又は所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、式中、Yは縮合したヘテロ二環式複素環の複素環と結合している；あるいは

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

Xは炭素原子であり、

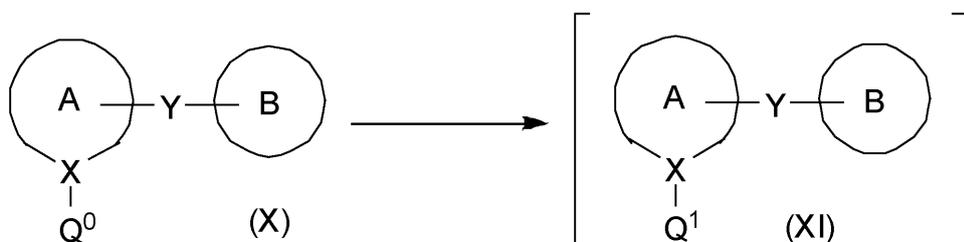
Yは $-(CH_2)_n-$ であり、ここでnは1又は2であり、

但し環AにおいてはXは不飽和結合の一部である、式(I)の化合物

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

【0010】

【化2】



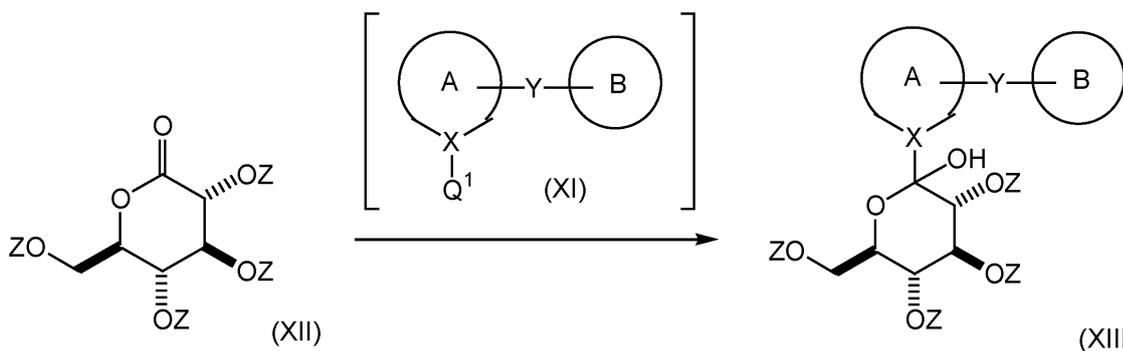
10

20

式中、 Q^0 がプロモ又はヨードである式Xの化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度～約 -78 の範囲の温度にて、ジ(C_{1-4} アルキル)マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、 Q^1 が、対応するMgCl又はMgBrである、対応する式(XI)の化合物を生成させることと、

【0011】

【化3】



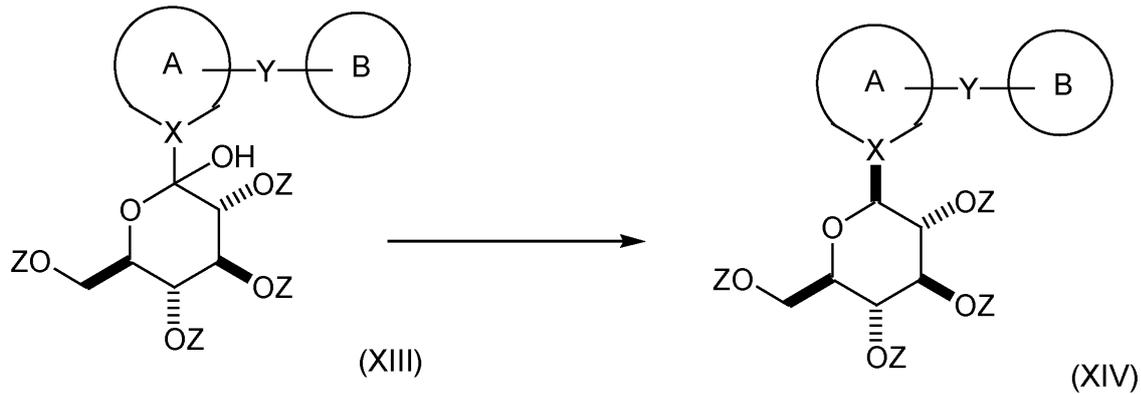
30

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

40

【0012】

【化4】

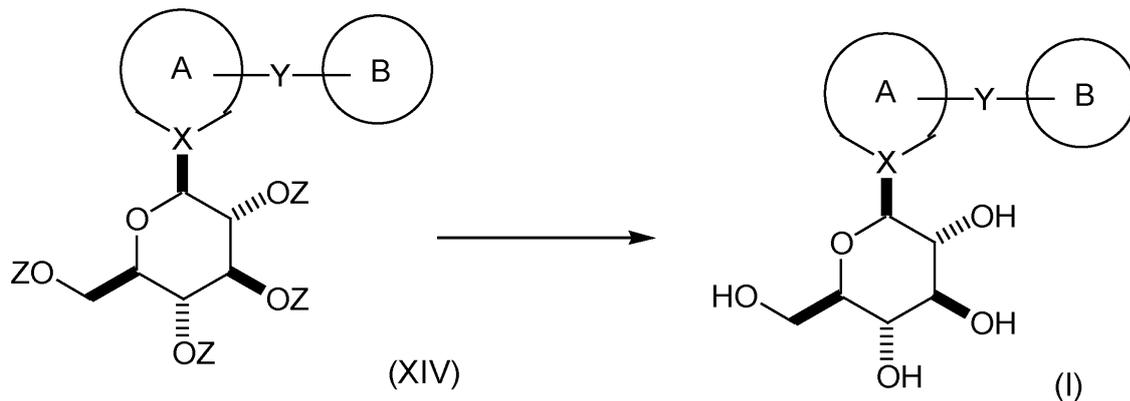


10

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

【0013】

【化5】



20

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

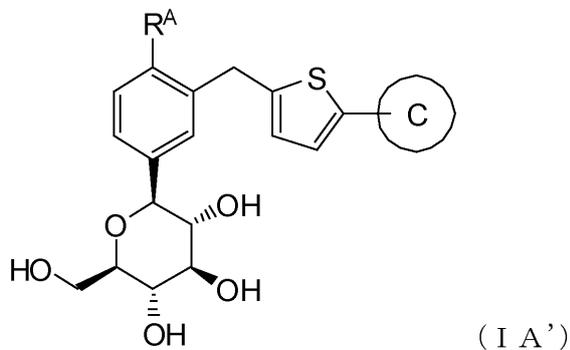
30

【0014】

一実施形態では、本発明は、

【0015】

【化6】



40

式中、

R^A はハロゲン又は低級アルキルであり、

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

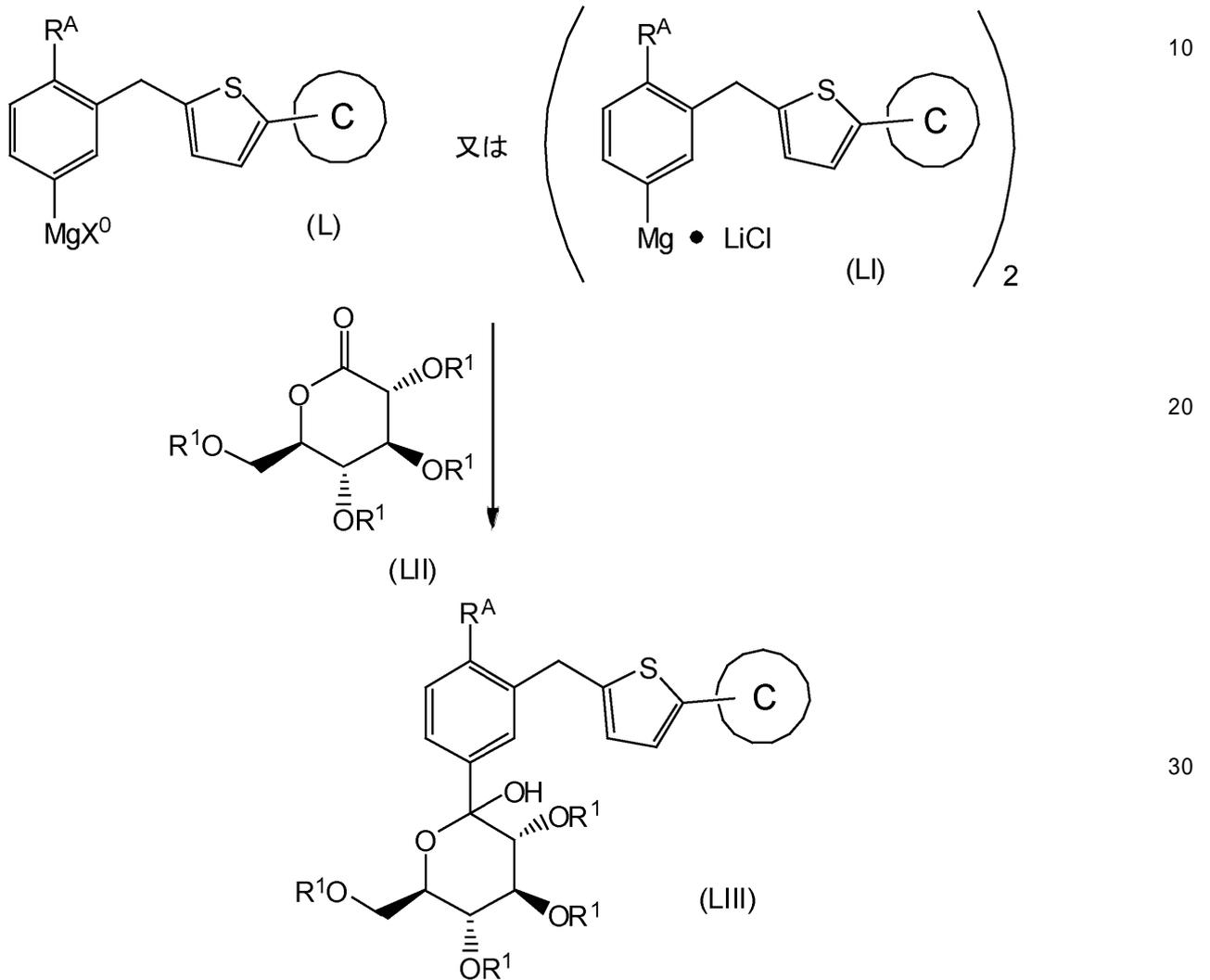
50

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

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

【 0 0 1 6 】

【 化 7 】



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

【 0 0 1 7 】

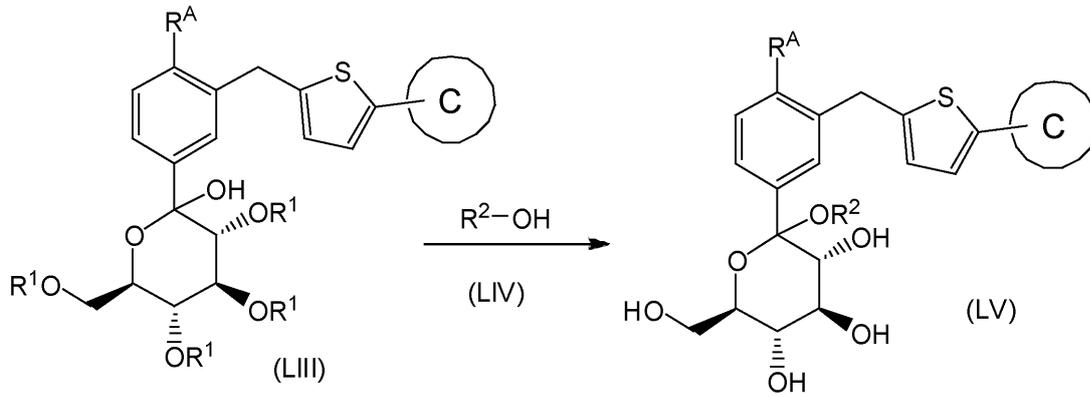
10

20

30

40

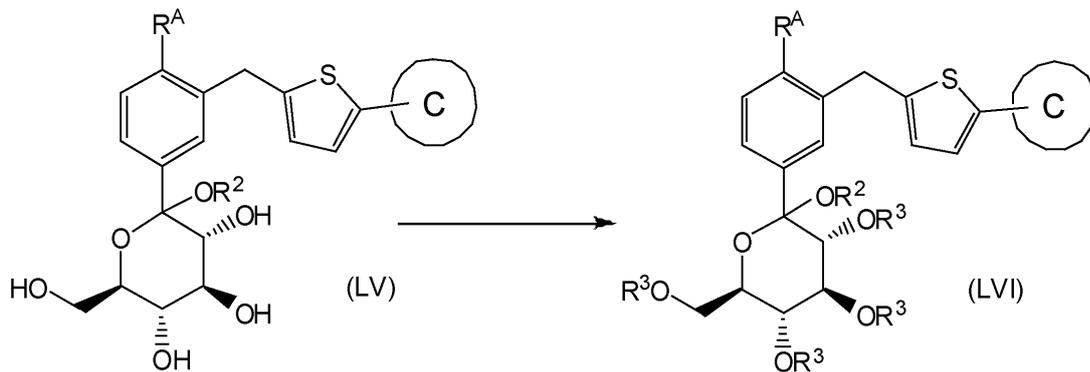
【化8】



10

式(LIII)の化合物を、酸の存在下で、式中、 R^2 が低級アルキルである式(LIV)のアルコールと反応させて対応する式(LV)の化合物を生成させる工程と、
【0018】

【化9】

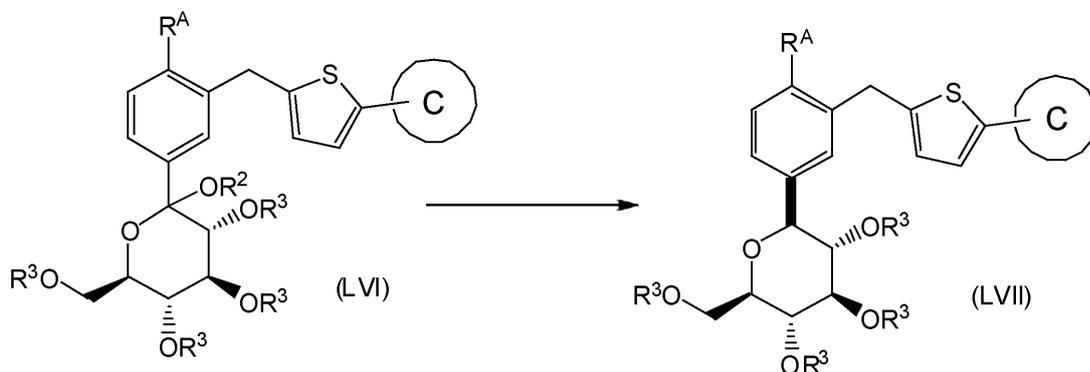


20

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

【0019】

【化10】



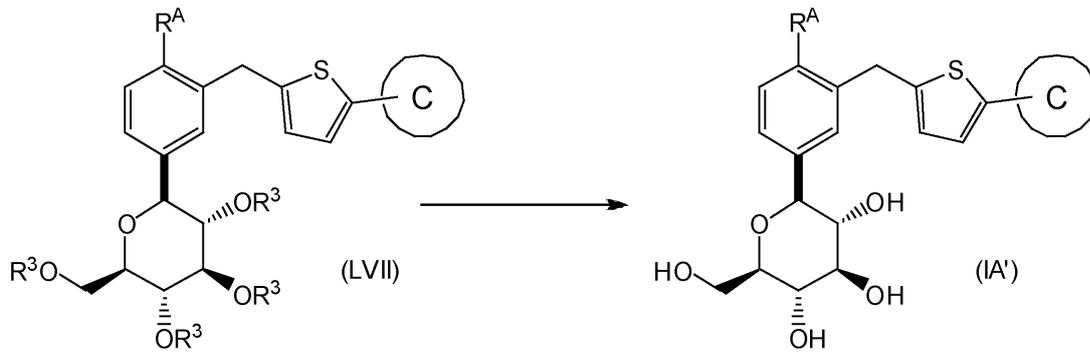
30

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

【0020】

40

【化11】



10

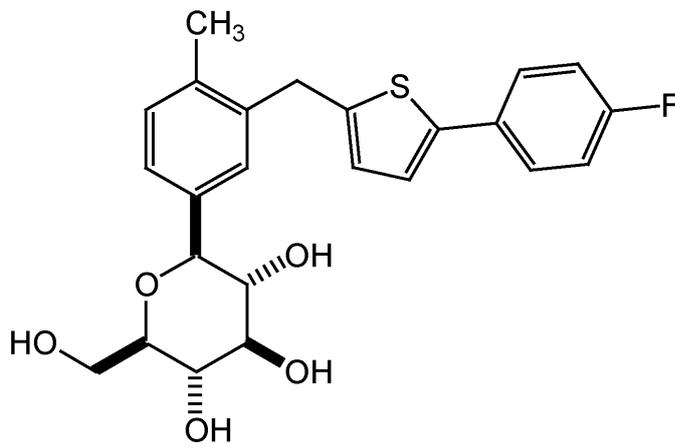
式(LVII)の化合物のヒドロキシル上の保護基を除去して、対応する式(IA')の化合物を生成させる工程と、を含む。

【0021】

一実施形態では、本発明は、式(I-S)の化合物

【0022】

【化12】

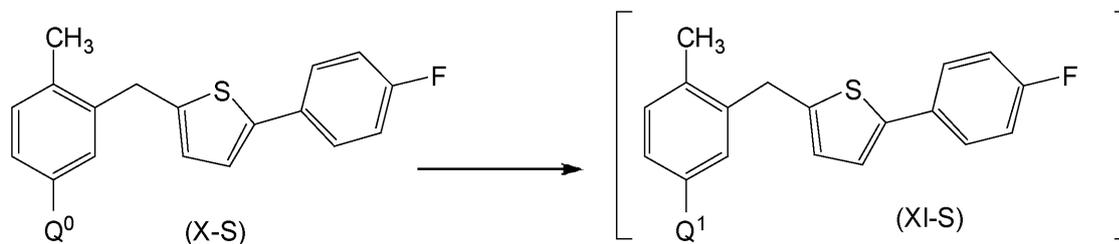


20

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

【0023】

【化13】

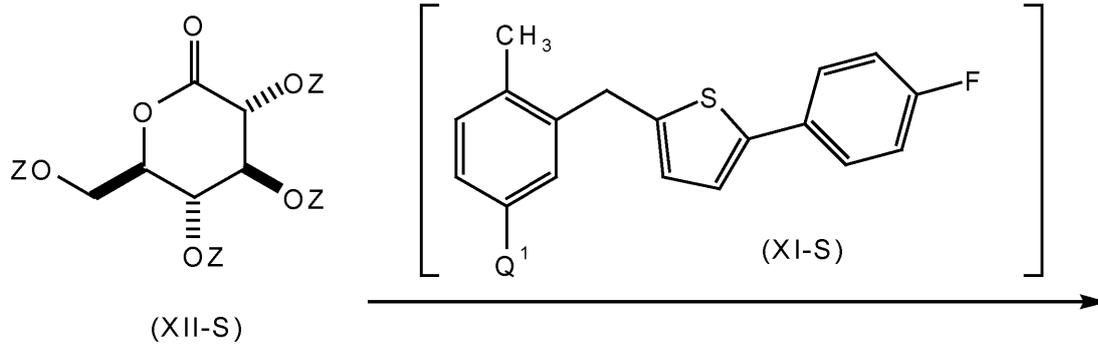


40

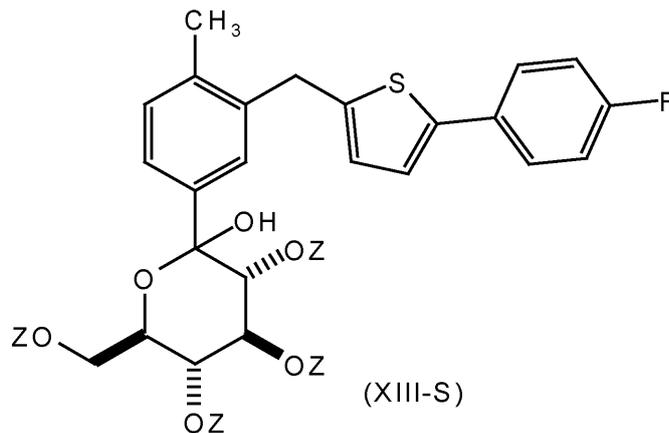
式中、 Q^0 がブromo又はヨードである式(X-S)の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度~約-78の範囲の温度にて、ジ(C_{1-4} アルキル)マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、 Q^1 が、対応するMgCl又はMgBrである、対応する式(XI-S)の化合物を生成させることと、

【0024】

【化14】



10

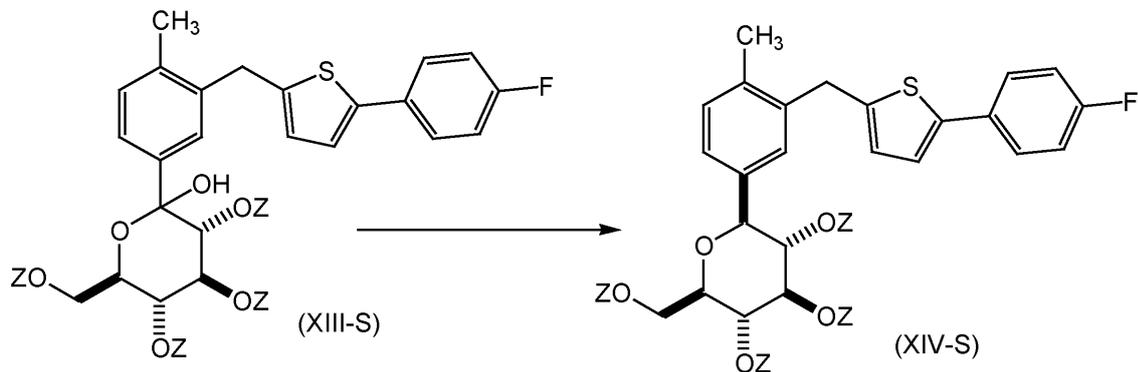


20

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

【0025】

【化15】



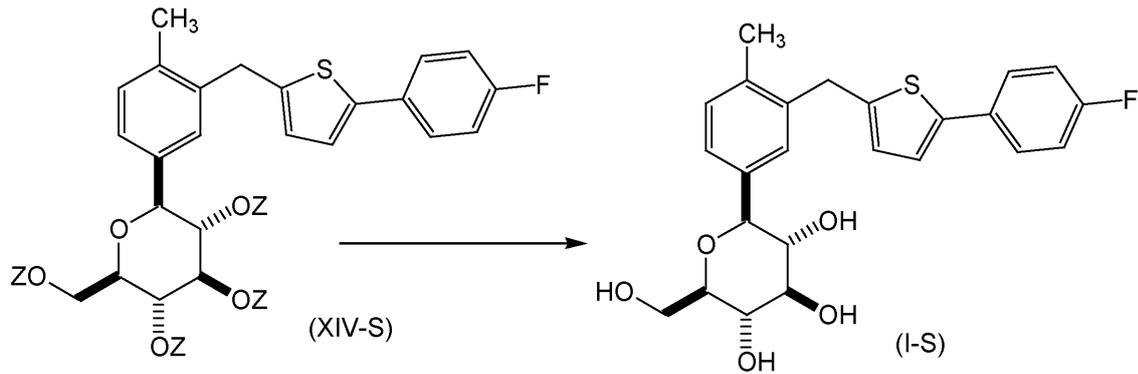
30

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

【0026】

40

【化16】



10

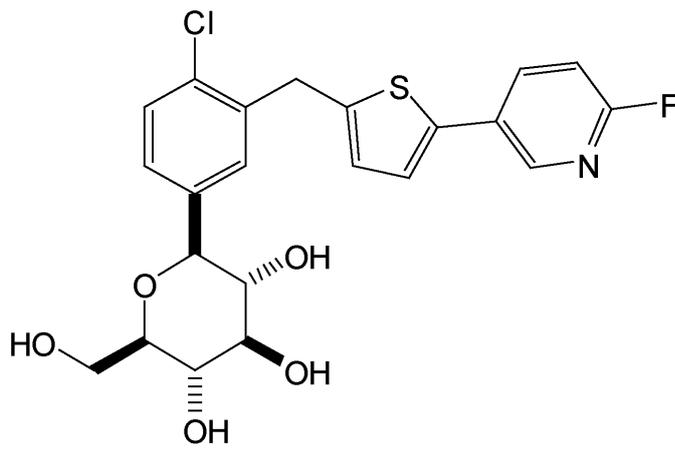
式(XIV-S)の化合物を脱保護して、対応する式(I-S)の化合物を生成させることと、を含む。

【0027】

別の実施形態では、本発明は、式(I-K)の化合物

【0028】

【化17】

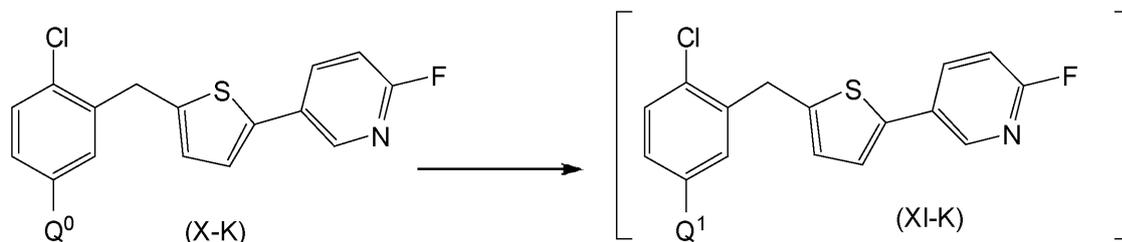


20

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

【0029】

【化18】

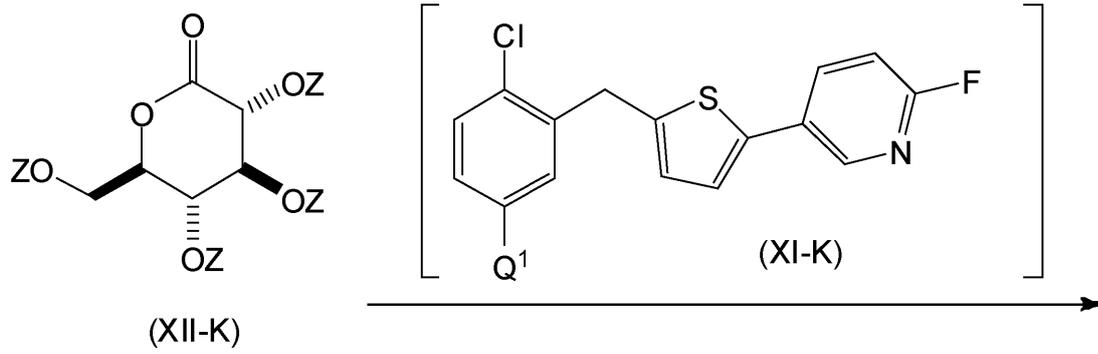


40

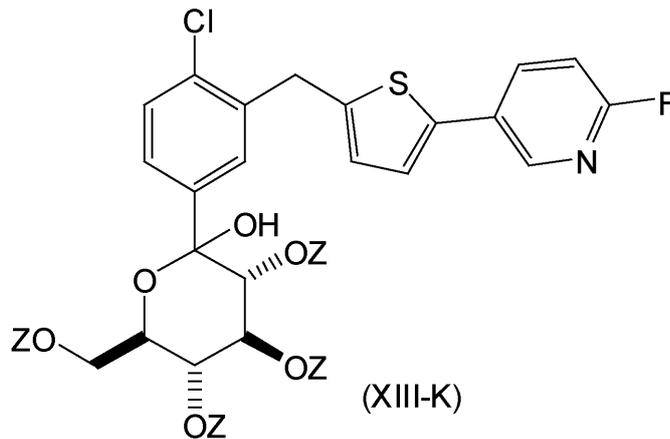
式中、 Q^0 がブromo又はヨードである式(X-K)の化合物を、有機溶媒又はそれらの混合物中で、約周囲温度~約78の範囲の温度にて、ジ(C₁-₄アルキル)マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、又はC₁-₄アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体と、又はC₁-₄アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させて、式中、 Q^1 が対応するMgCl又はMgBrである、対応する式(XI-K)の化合物を生成させることと、

【0030】

【化19】



10

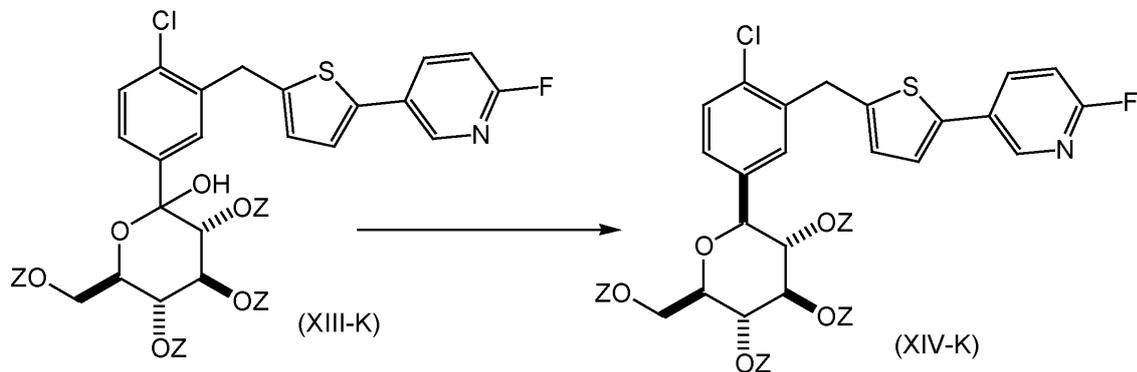


20

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

【0031】

【化20】



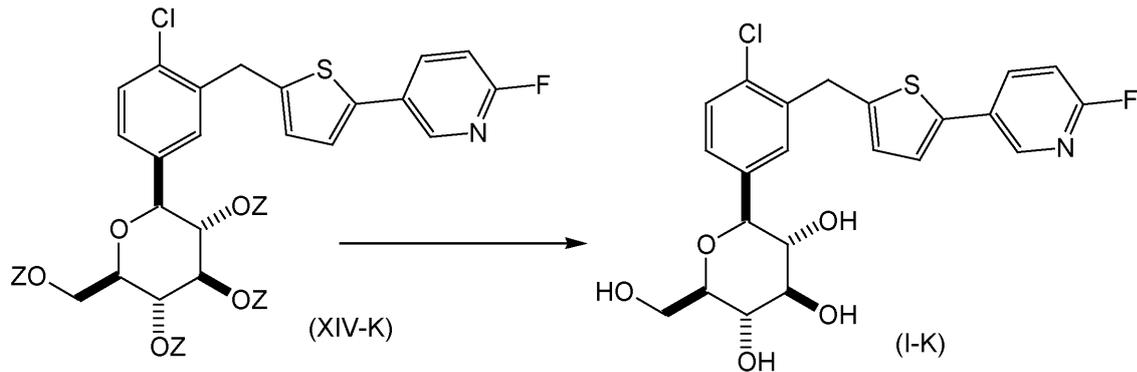
30

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

【0032】

40

【化 2 1】



10

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

【 0 0 3 3 】

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

【 0 0 3 4 】

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

【 0 0 3 5 】

20

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

【 0 0 3 6 】

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

30

【 0 0 3 7 】

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

40

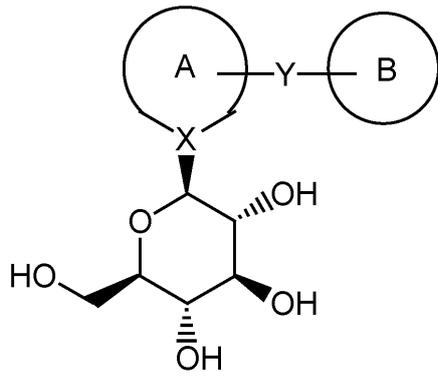
【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 8 】

本発明は、

【 0 0 3 9 】

【化22】



10

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

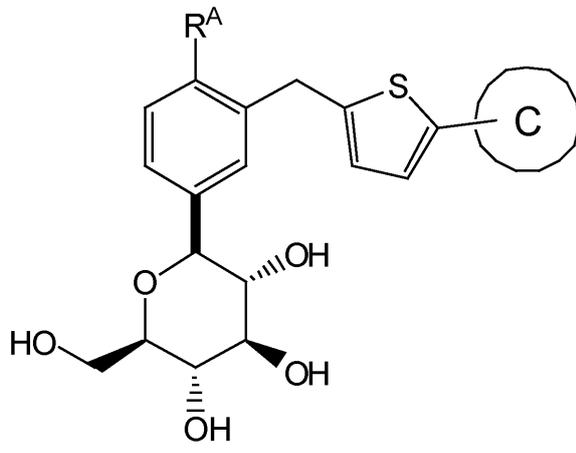
【0040】

20

本発明は、

【0041】

【化23】



30

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

40

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

50

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

【0045】

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

10

【0046】

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

20

【0047】

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

30

【0048】

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

40

【0049】

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

50

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

【0050】

用語「シクロアルキル基」は、3 ~ 12個の炭素原子を有する単環式又は二環式一価飽和炭化水素環を意味し、3 ~ 7個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環がより好ましい。その例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基などのような、単環式アルキル基及び二環式アルキル基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。シクロアルキル基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により必要に応じて環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び縮環した不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。

10

【0051】

用語「シクロアルキリデン基」は、3 ~ 12個の炭素原子を有する単環式又は二環式二価飽和炭化水素環を意味し、3 ~ 6個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環が好ましい。その例は、シクロプロピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリジン基、シクロヘキシリデン基などのような、単環式アルキリデン基及び二環式アルキリデン基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルキリデン基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。

20

【0052】

用語「シクロアルケニル基」は、4 ~ 12個の炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を有する単環式又は二環式一価不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルケニル基は、4 ~ 7個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。これらの例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基などのような単環式アルケニル基である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルケニル基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。

30

【0053】

用語「シクロアルキニル基」は、6 ~ 12個の炭素原子及び少なくとも1つの三重結合を有する単環式又は二環式不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルキニル基は、6 ~ 8個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。その例は、シクロオクチニル基、シクロデシニル基のような単環式アルキニル基である。これらの基は所望により、必要に応じて、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。それに加えて、シクロアルキニル基は所望によりかつ独立して、飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような1 ~ 4個の置換基で置換され得る。

40

【0054】

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

50

チル基を含む)である。これらの基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような1~4個の置換基で置換され得る。それに加えて、アリール基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく(上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、S O又はS O₂を含有してもよい)、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は所望によりかつ独立して、以下に言及するような1~4個の置換基で置換され得る。

【0055】

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

10

【0056】

用語「不飽和の縮合二環式複素環」は、上述の不飽和の単環式複素環と縮環した飽和又は不飽和炭化水素環を含む炭化水素環を意味し、上記飽和炭化水素環及び上記不飽和炭化水素環は所望により、必要に応じて環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、S O又はS O₂を含有してもよい。「不飽和の縮合二環式複素環」としては、例えば、ベンゾチオフェン、インドール、テトラヒドロベンゾチオフェン、ベンゾフラン、イソキノリン、チエノチオフェン、チエノピリジン、キノリン、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インダゾール、ジヒドロイソキノリンなどが挙げられる。更に、「複素環」としてはまた、その可能なN-又はS-オキシドが挙げられる。

20

【0057】

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

30

【0058】

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

40

【0059】

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

【0060】

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

【0061】

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

50

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

【0062】

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

【0063】

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

10

20

30

40

50

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

【0064】

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

【0065】

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

10

【0066】

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

【0067】

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

20

【0068】

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

30

40

【0069】

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

【0070】

所望により置換された、本発明の不飽和の単環式複素環の例としては、所望により八口ゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキ

50

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

【 0 0 7 1 】

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

10

20

30

40

50

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

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

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

10

20

30

40

50

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

【0075】

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

【0076】

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

【0077】

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

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

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

10

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

【0078】

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

20

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

30

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

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

40

【0079】

別の好ましい実施形態では、

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

50

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

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

10

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

20

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

30

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

40

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

50

換基で置換されてもよく、

ここで環 A 及び環 B 上の上述の置換基はそれぞれ、所望により、独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、フェニル基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、及びモノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る。

【 0 0 8 0 】

本発明のより好ましい実施形態では、環 A 及び環 B は、

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

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

(3) 環 A は所望によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級

10

20

30

40

50

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

【 0 0 8 1 】

別のより好ましい実施形態では、Y は - C H₂ - でありかつ環 A の 3 位に結合し、それに対して X は 1 位にあり、環 A は低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル基、及び低級アルケニレン基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたベンゼン環であり、環 B は低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、フェニル - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ - 低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ハロ - 低級アルコキシフェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルキレンオキシフェニル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノフェニル基、カルバモイルフェニル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイルフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基、低級アルコキシヘテロシクリル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノヘテロシクリル (alkylaminoheterocycl yl) 基、カルバモイルヘテロシクリル基、及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

【 0 0 8 2 】

別のより好ましい実施形態では、Y は - C H₂ - でありかつ環 A の 3 位に結合し、それに対して X は 1 位にあり、環 A は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びオキシ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環 B は低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ - 低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基及び低級アルコキシヘテロシクリル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得るベンゼン環である。

【 0 0 8 3 】

更に別の好ましい実施形態では、Y は - C H₂ - でありかつ環 A の 3 位に結合し、それ

10

20

30

40

50

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

【0084】

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

【0085】

更に、別の好ましい実施形態では、環A及び環Bは、

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

【0086】

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

【0087】

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

【0088】

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

10

【0089】

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

20

【0090】

更に別の好ましい実施形態では、Yは $-CH_2-$ であり、環Aはチオフェン、ジヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキサゾール、トリアゾール、ピラゾール、ジヒドロピリジン、ジヒドロインドール、インドール、インダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン及びイソインドリンからなる群から選択される不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、ここで複素環は所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基及びオキソ基から選択される置換基で置換され得、環Bは所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ-低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ-低級アルコキシ基から選択される置換基で置換され得るベンゼン環である。

【0091】

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

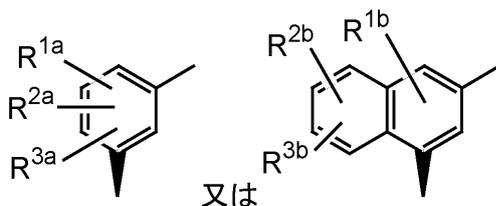
30

【0092】

更に、本発明の他の態様では、式(I)の化合物の好ましい例としては、環Aが

【0093】

【化24】



40

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

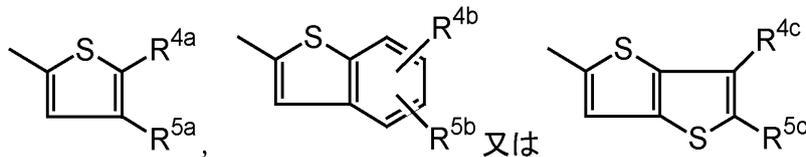
50

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

環 B は

【 0 0 9 4 】

【 化 2 5 】



10

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

20

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

30

40

【 0 0 9 5 】

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

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

50

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

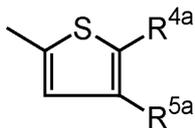
R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及び R^{5c} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基である化合物である。

【0096】

更に好ましいのは、環 B が

【0097】

【化26】



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

R^{5a} は水素原子であり、あるいは

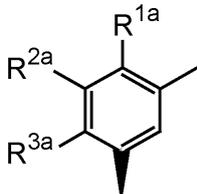
R^{4a} 及び R^{5a} は互いの末端で結合して低級アルキレン基を形成する化合物である。

【0098】

更に好ましいのは、環 A が

【0099】

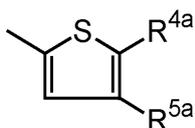
【化27】



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

【0100】

【化28】



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

10

20

30

40

50

子であり、かつYは - CH₂ - である化合物である。

【0101】

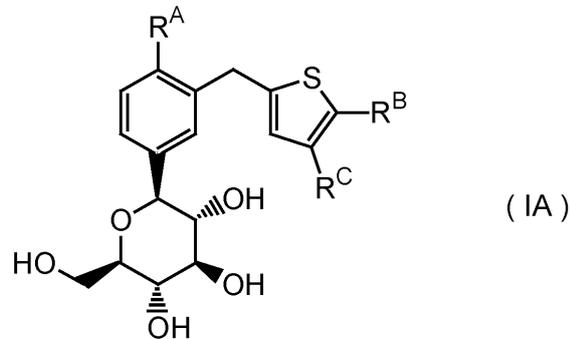
より好ましい実施形態では、R^{4a}は所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基で置換され得るフェニル基、あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換され得るヘテロシクリル基である。

【0102】

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

【0103】

【化29】



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

【0104】

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

【0105】

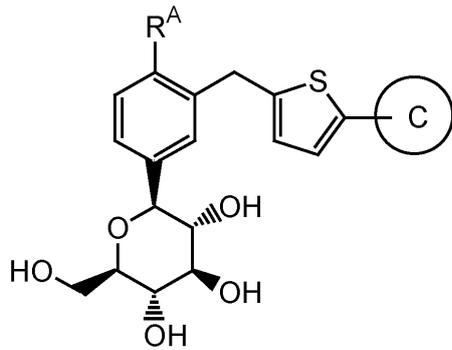
10

20

30

40

【化 3 0】



(IA')

10

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

20

【0106】

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

【0107】

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

30

【0108】

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

【0109】

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

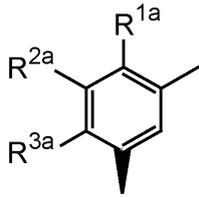
40

【0110】

本発明の他の好ましい実施形態では、好ましいものは環Aが

【0111】

【化 3 1】

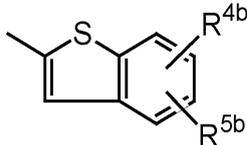


であり、式中、R^{1a}がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、かつ R^{2a}及び R^{3a}が水素原子であり；かつ環 B が

【 0 1 1 2】

10

【化 3 2】



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

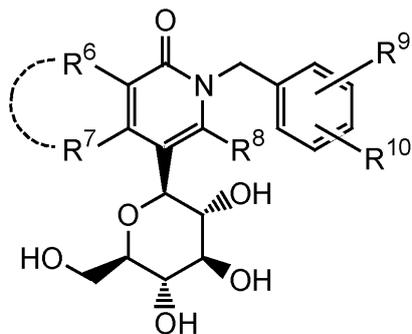
【 0 1 1 3】

20

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

【 0 1 1 4】

【化 3 3】



(IB)

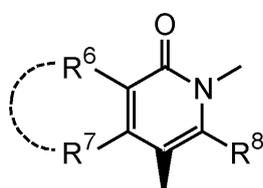
30

式中、R⁸、R⁹及び R¹⁰はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基であり；かつ

40

【 0 1 1 5】

【化 3 4】

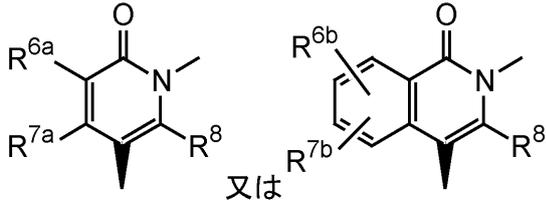


50

により表わされる基は

【0116】

【化35】



であり、

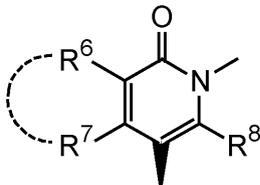
式中、 R^{6a} 及び R^{7a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリーロキシ基、アリーロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル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

【0117】

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

【0118】

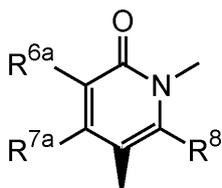
【化36】



により表わされる基は、

【0119】

【化37】



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

【0120】

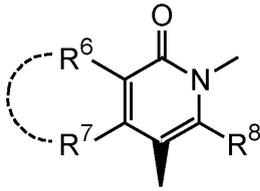
10

20

30

40

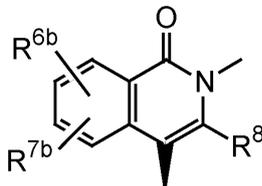
【化 3 8】



により表わされる基は、

【 0 1 2 1】

【化 3 9】



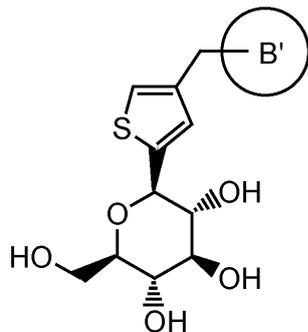
であり、式中、 R^{6b} 及び R^{7b} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である、化合物である。

【 0 1 2 2】

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

【 0 1 2 3】

【化 4 0】



(IC)

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

【 0 1 2 4】

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

【 0 1 2 5】

10

20

30

40

50

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

【 0 1 2 6 】

本発明の好ましい化合物は、以下の群から選択され得る：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

これらの薬剤として許容される塩：並びにこれらのプロドラッグ。

【 0 1 2 7 】

本発明の特に好ましい化合物としては：

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

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

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

10

20

30

40

50

ル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ;

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

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ;

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

10

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

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

【 0 1 2 8 】

明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の通りである。

【 0 1 2 9 】

20

【 表 1 - 1 】

Ac	=	アセチル	
BF ₃ ·OEt ₂	=	三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート	
BF ₃ ·THF	=	三フッ化ホウ素とテトラヒドロフランの複合体	
t-Bu ₃ P·HBF ₄	=	トリ-(t-ブチル)ホスフィンテトラフルオロほう酸付加化合物	
DCE	=	ジクロロエタン	
DCM	=	ジクロロメタン	
DMAP	=	4-ジメチルアミノピリジン(Dimethylaminopyrdine)	
DME	=	1, 2-ジメトキシエタン	30
DMF	=	N, N-ジメチルホルムアミド	
dppb	=	1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン	
dppe	=	1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(1,2-Bis(diphenylposhino)ethane)	
dppf	=	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
dppp	=	1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1,3-Bis(diphenylposhino)propane)	
Et	=	エチル	
EtOAc	=	エチルアセテート	
Et ₃ SiH	=	トリエチルシラン	40
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	
i-Pr ₃ SiH	=	トリイソプロピルシラン	
Me	=	メチル	
2-Me-THF	=	2-メチルテトラヒドロフラン	

【 0 1 3 0 】

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

Ms	=	メタンスルホニル	
MTBE	=	メチル-tert-ブチルエーテル	
Ni(COD) ₂	=	ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)	
NiCl ₂ (dppf)	=	1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルジクロリド	
NiCl ₂ (dppf)	=	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンニッケルジクロリド	
NiCl ₂ (dppp)	=	1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケルジクロリド	
Ni(OAc) ₂ /dppf	=	酢酸ニッケル及び1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン	10
NMM	=	N-メチルモルホリン	
Pd/C	=	炭素上のパラジウム	
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	=	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド	
Pd(OAc) ₂	=	酢酸パラジウム	
Pd(OAc) ₂ /dppp	=	酢酸パラジウム及び1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン複合体	
Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH	=	酢酸パラジウム及びトリエチルシラン複合体	
Pr	=	プロピル	
RaNi	=	RANEY(登録商標)ニッケル(アルミニウムニッケル合金)	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	20
THF	=	テトラヒドロフラン	
TMDSO	=	テトラメチルジシロキサン(Tetramethyldidioxane)	
TMS	=	トリメチルシリル	
TOF	=	ターンオーバー頻度(使用された触媒1モルが、1時間当たりに所望の反応生成物へと変換した反応物のモル数)	

【0131】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、用語「単離された形態」は、化合物が、別の化合物(一種又は複数)との任意の固体混合物、溶媒系又は生物学的環境から分離された形態で存在することを意味するものとする。一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで、式(I)の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は、式(IA')の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式(IA')の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は、式(I-S)の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式(I-S)の化合物は単離形態として調製される。他の実施形態では、本発明は式(I-K)の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式(I-S)の化合物は単離形態として調製される。

【0132】

本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に純粋な」は、単離した化合物中の不純物のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。

【0133】

一実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式(I)の化合物の調製プロセスを目的とする。他の実施形態では、本発明は式(IA')の化合物の調製プロセスを目的とし、ここで式(IA')の化合物は実質的に純粋である。別の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式(I-S)の化合物の調製プロセスを目的とする。別の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な、式(I-K)の化合物の調製プロセスを目的とする。

【0134】

本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に対応する塩形態を含まない」は、式(I)の化合物を説明するために用いるとき、単離した式(I)の塩基中の

対応する塩形態のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。

【0135】

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

10

【0136】

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

【0137】

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

20

【0138】

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

30

【0139】

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

【0140】

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

40

【0141】

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

【0142】

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

50

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

【0143】

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

10

【0144】

式(I)の本化合物又はその薬剤として許容される塩の用量は、投与経路、年齢、体重、患者の状態、又は処置されるべき疾患の種類及び重篤度に応じて変化してもよく、通常、約0.01~約300mg/kg/日又はその範囲内の任意の量、好ましくは約0.1~約50mg/kg/日又はその範囲内の任意の量、好ましくは約0.1~約30mg/kg/日又はその範囲内の任意の量である。

20

【0145】

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

【0146】

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

30

【0147】

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

【0148】

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

40

【0149】

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

【0150】

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

【0151】

50

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

【0152】

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

10

【0153】

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

【0154】

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

20

【0155】

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

【0156】

本明細書で使用するとき、特に指摘がない限り、用語「窒素保護基」は、窒素原子に結合することで、かかる窒素原子を反応への参加から保護することができ、かつ反応後には容易に除去できる基を意味するものとする。好適な窒素保護基としては、カルバメート-式 - C(O)OR (式中、Rは例えばメチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ などである)の基、アミド-式 - C(O)-R' (式中、R'は、例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチルなどである)の基、N-スルホニル誘導体-式 - SO₂-R" (式中、R"は例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンなどである)の基が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な窒素保護基は、T.W.Green & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991などの教科書に見出すことができる。

30

40

【0157】

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

【0158】

50

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

10

【0159】

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

【0160】

20

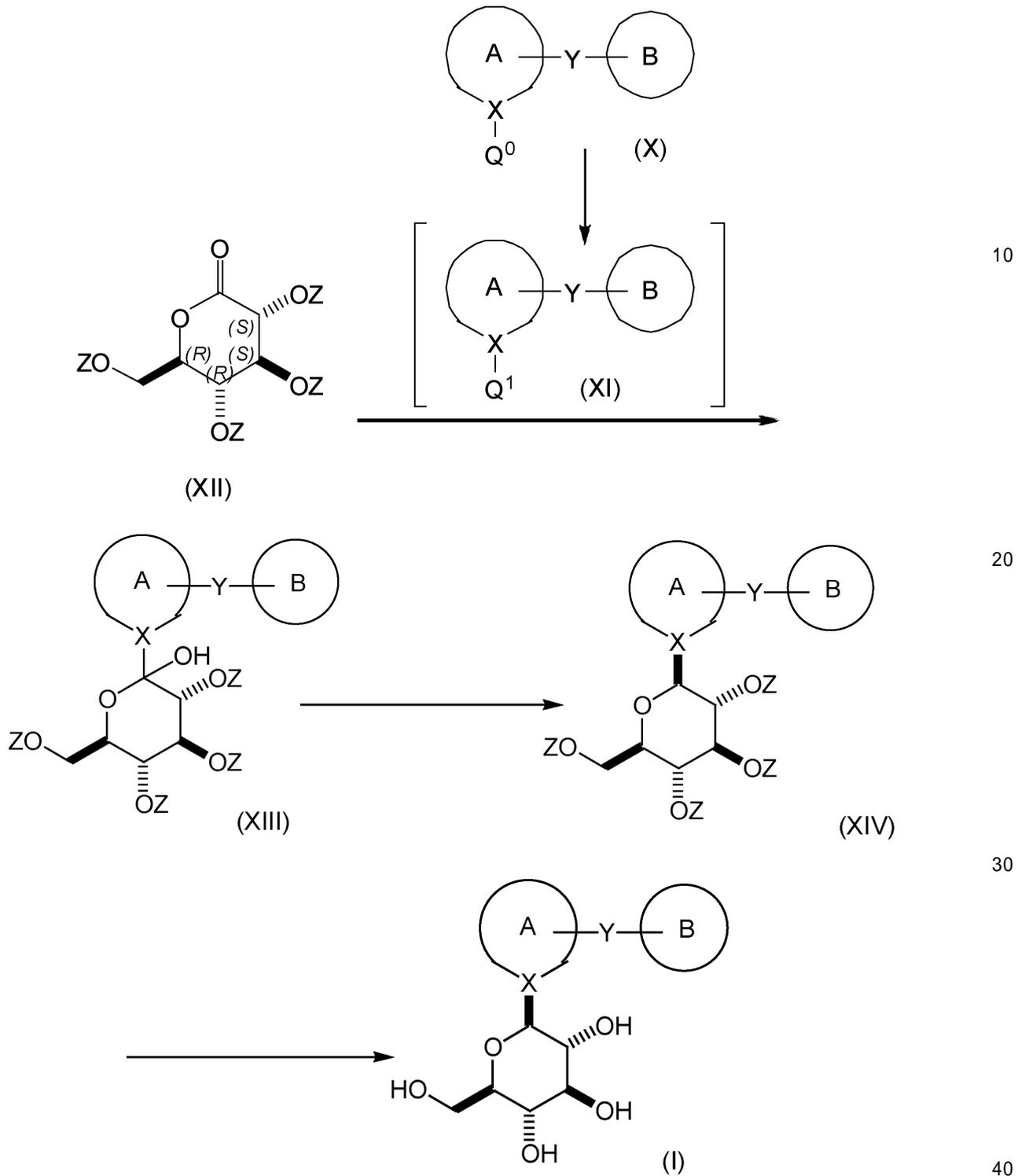
当業者は、本明細書に記載する任意の方法において、ヒドロキシ基、オキシ基、カルボキシ基などのような、式(I)の化合物の反応性置換基を、合成経路に沿って好適な時点で、既知の方法に従って好ましく保護し、次いで脱保護することを認識する。

【0161】

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

【0162】

【化 4 1】



スキーム 1

【 0 1 6 3 】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式 (X) の化合物 (式中、Q⁰はプロモ又はヨードである) は、トルエン、THF、ヘキサン、ペンタン、MTBE、1,4-ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはTHFとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約-78の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約2～約5の範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ(sec-ブチル)マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ(C₁-₄アルキル)マグネシウ

ムと塩化リチウムの複合体と、あるいは C_{1-4} アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又は C_{1-4} アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ(ここで、 C_{1-4} アルキルは好ましくはイソプロピル又は*sec*-ブチル、より好ましくは*sec*-ブチルであり、ジ(C_{1-4} アルキル)マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又は C_{1-4} アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約1.0~1.5モル当量(式(X)の化合物のモル数に対して)の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約1.2モル当量で存在する)、対応する式(XI)の化合物(式中、 Q^1 は、対応するMgCl又はMgBrである)を生成させる。

【0164】

式(XI)の化合物を、トルエン、THF、ヘキサン、ペンタン、MTBE、1,4-ジオキサン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンとTHFの混合物中で、約周囲温度~約-78の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約-35の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式(XII)の化合物(式中、Zは好適に選択された酸素保護基であり、例えばZはアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくはZはアセチルであり、式(XII)の化合物は好ましくは約1.0~約2.0モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約1.0~約1.3モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する)と反応させ、対応する式(XIII)の化合物を生成させる。

【0165】

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

【0166】

式(XIII)の化合物を、DCM、DCE、アセトニトリル、トルエン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、又は上記有機溶媒の混合物、好ましくはアセトニトリルの混合物中で、トリイソプロピルシラン、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様物など、好ましくはトリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの、好適に選択されたシラン剤の存在下で(シラン剤は好ましくは約1.0~約10.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約1.0~約6.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約1.0モル当量で存在する)、好ましくは約0~約還流温度、又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約45にて $BF_3 \cdot OEt_2$ 、 $BF_3 \cdot THF$ 、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様物など、好ましくは $BF_3 \cdot THF$ 又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムなどの好適に選択されたルイス酸と反応させて(ルイス酸は好ましくは、約0.5~約10.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約0.5~約2.5モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約0.8モル当量で存在し、本発明の一実施形態では塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンの比は約1:1.25である)、対応する式(XIV)の化合物を生成させ。

【0167】

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

【0168】

式(XIV)の化合物を、既知の方法に従って脱保護する。例えば、式(XIV)の化合物を、メタノール、エタノール、THF、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはメタノール中で、好ましくは約室温にて、LiOH、NaOH、 $NaOCH_3$ などの、好ましくは $NaOCH_3$ などの好適に選択された塩基と反応させて(塩基は好ましくは約0.1~約2.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、よ

10

20

30

40

50

り好ましくは約0.5～約1.5モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約1.0モル当量で存在する)、対応する式(I)の化合物を生成させる。

【0169】

当業者は更に、具体的な保護基Zに依存して、限定するものではないがPd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH及びRaNiが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び/又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

【0170】

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

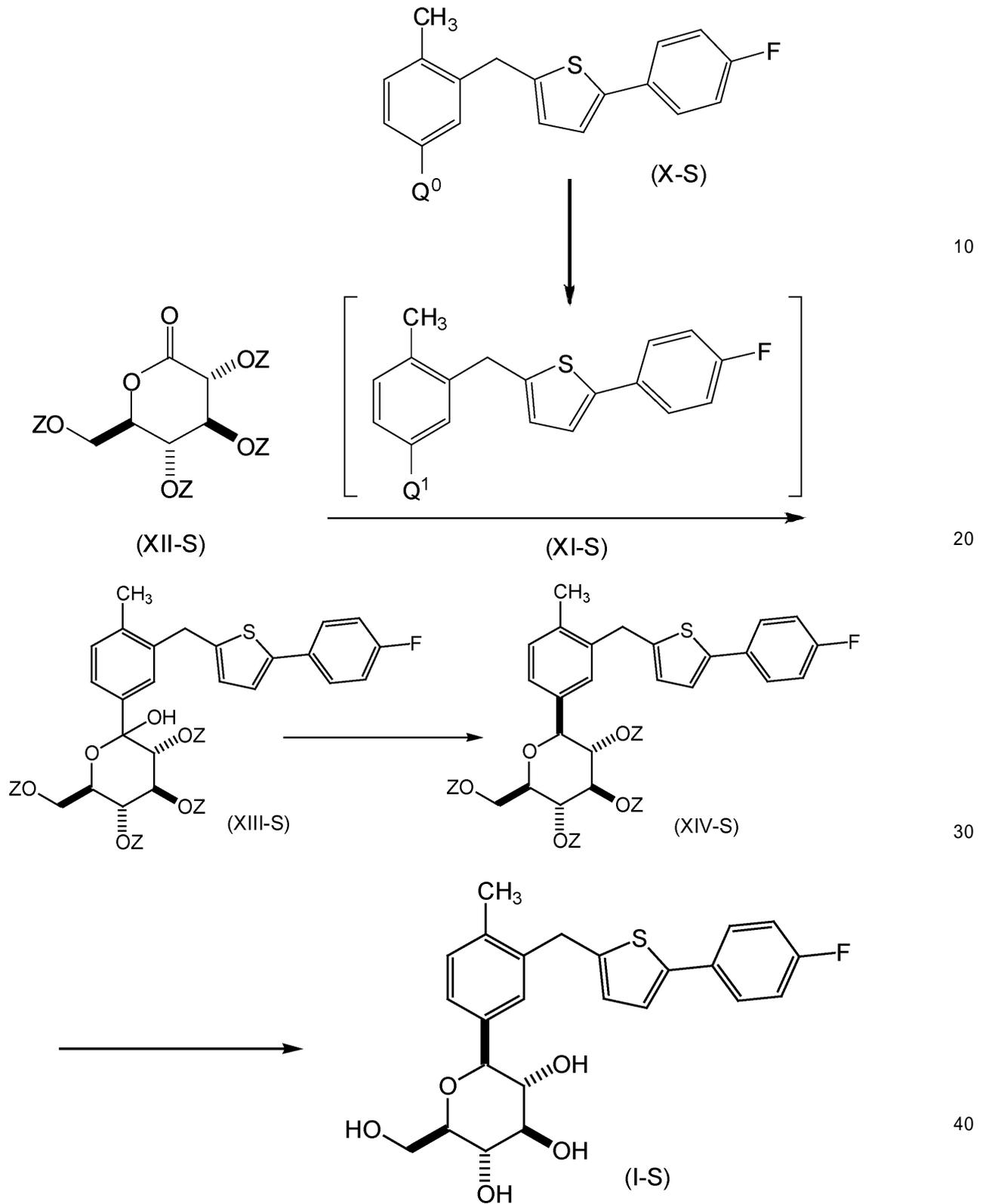
10

【0171】

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

【0172】

【化42】



スキーム2

【0173】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式(X-S)の化合物(式中、Q⁰はプロモ又はヨードである)は、トルエン、THF、ヘキサン、ペンタン、MTBE、1,4-ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはTHFとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約-78の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約2～約5の

10

20

30

40

50

範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ (s e c - ブチル) マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ (C₁₋₄ アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、あるいは C₁₋₄ アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又は C₁₋₄ アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ (ここで、C₁₋₄ アルキルは好ましくはイソプロピル又は s e c - ブチル、より好ましくは s e c - ブチルであり、ジ (C₁₋₄ アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又は C₁₋₄ アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又は C₁₋₄ アルキルマグネシウムプロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約 1 . 0 ~ 1 . 5 モル当量 (式 (X - S) の化合物のモル数に対して) の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約 1 . 2 モル当量で存在する)、対応する式 (X I - S) の化合物 (式中、Q¹は、対応する M g C l 又は M g B r である) を生成させる。

10

【 0 1 7 4 】

式 (X I - S) の化合物を、トルエン、T H F、ヘキサン、ペンタン、M T B E、1 , 4 - ジオキサン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンと T H F の混合物中で、約周囲温度 ~ 約 - 7 8 の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約 - 3 5 の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式 (X I I - S) の化合物 (式中、Z は好適に選択された酸素保護基であり、例えば Z はアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくは Z はアセチルである) と反応させ (式 (X I I - S) の化合物は好ましくは約 1 . 0 ~ 約 2 . 0 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約 1 . 0 ~ 約 1 . 3 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する)、対応する式 (X I I I - S) の化合物を生成させる。

20

【 0 1 7 5 】

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

【 0 1 7 6 】

式 (X I I I - S) の化合物を、D C M、D C E、アセトニトリル、トルエン、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、又は上記有機溶媒の混合物中で、好ましくはアセトニトリル中で、i P r₃ S i H、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様物など、好ましくは、トリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの好適に選択されたシラン剤の存在下で (シラン剤は好ましくは約 1 . 0 ~ 約 1 0 . 0 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約 1 . 0 ~ 約 6 . 0 モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約 1 . 0 モル当量で存在する)、好ましくは約 0 ~ 約還流温度の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約 4 5 にて、好適に選択された B F₃ · O E t₂、B F₃ · T H F、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様物などのルイス酸、好ましくは B F₃ · T H F 又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムと反応させて (ルイス酸は好ましくは約 0 . 5 ~ 約 1 0 . 0 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約 0 . 5 ~ 約 2 . 5 モル当量の範囲の量、最も好ましくは約 0 . 8 モル当量で存在し、本発明の一実施形態では、塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンの比は約 1 : 1 . 2 5 である)、対応する式 (X I V - S) の化合物を生成させる。

30

40

【 0 1 7 7 】

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

【 0 1 7 8 】

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

50

H、 NaOCH_3 などの、好ましくは NaOCH_3 などの好適に選択された塩基と反応させて（塩基は好ましくは約0.1～約2.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約0.5～約1.5モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約1.0モル当量で存在する）、対応する式（I-S）の化合物を生成させる。

【0179】

当業者は更に、具体的な保護基Zに依存して、限定するものではないがPd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH及びRaNiが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び/又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

10

【0180】

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

【0181】

一実施形態では、本発明は、式（I-S）の化合物の再結晶化プロセスを目的とし、
工程A：式（I-S）の化合物をエチルアセテート、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール及び同様物など、好ましくはエチルアセテートなどの有機溶媒に溶解させ、次いで得られる混合物を所望により濾過する工程と、

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

20

工程C：工程Bで調製した混合物に水を加える工程（加える水の量は好ましくは約1.0～約2.0モル当量の範囲の量であり（工程Aで使用した式（I-S）の化合物のモル数に対して）、より好ましくは加える水の量は約1.5モル当量である）と、

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

30

【0182】

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

【0183】

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

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

工程B：工程Aで調製した混合物に水を加える工程（加える水の量は好ましくは約1.0～約2.0モル当量（式（I-S）の化合物のモル数に対して）の範囲の量であり、より好ましくは、加える水の量は約1.5モル当量である）と、

40

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

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

【0184】

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

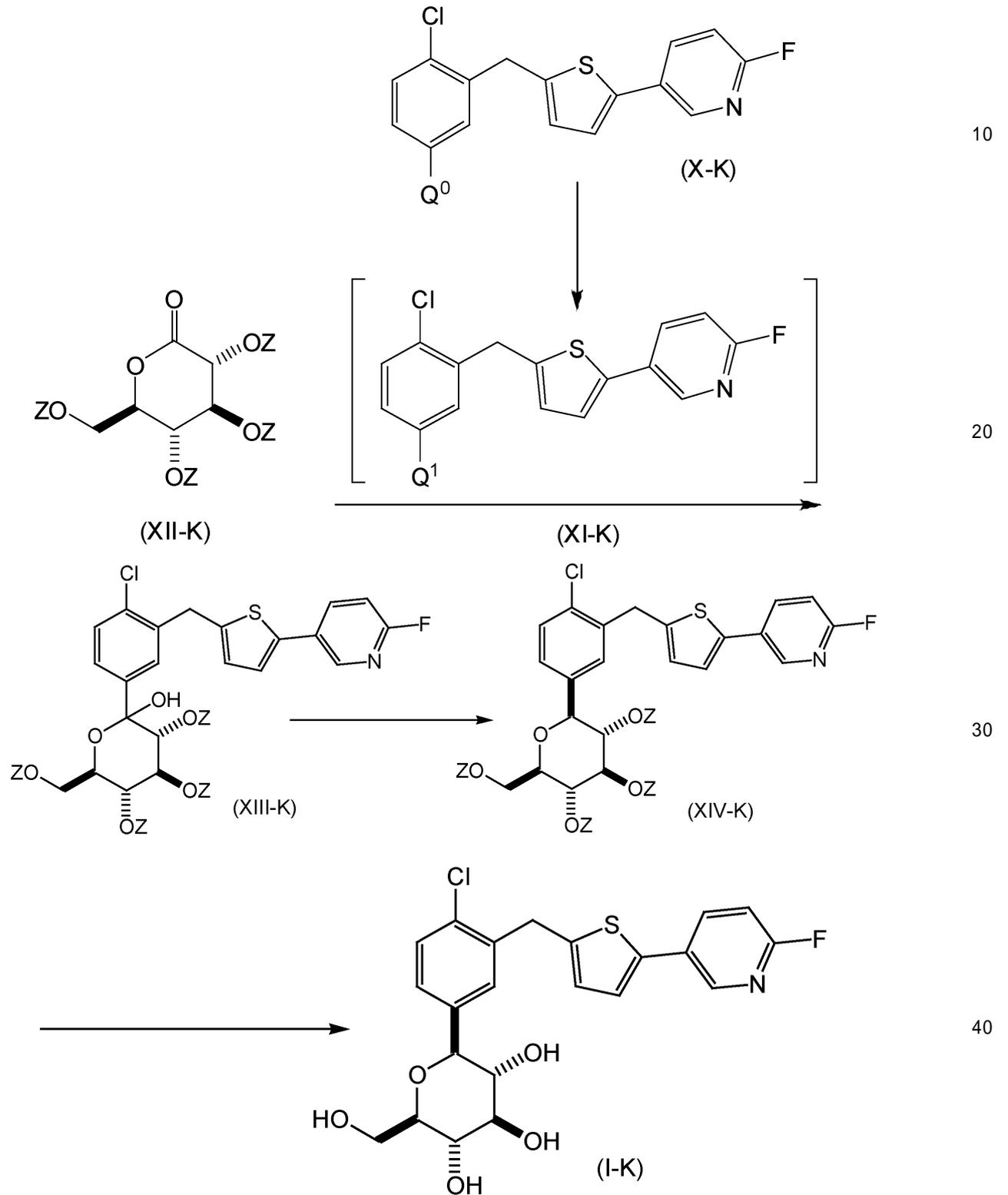
50

【 0 1 8 5 】

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

【 0 1 8 6 】

【 化 4 3 】



スキーム 3

【 0 1 8 7 】

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

H F、ヘキサン、ペンタン、M T B E、1, 4 - ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはT H Fとトルエンの混合物中で、約周囲温度～約 - 7 8 の範囲、又はこの中の任意の範囲の温度にて、好ましくは、約2 ～約5 の範囲の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である、ジ (s e c - ブチル) マグネシウムと塩化リチウムなどのような、ジ (C₁ -₄ アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体と、あるいはC₁ -₄ アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体又はC₁ -₄ アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体と反応させ (ここで、C₁ -₄ アルキルは好ましくはイソプロピル又はs e c - ブチル、より好ましくはs e c - ブチルであり、ジ (C₁ -₄ アルキル) マグネシウムと塩化リチウムの複合体、又はC₁ -₄ アルキルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの複合体、又はC₁ -₄ アルキルマグネシウムブロミドと塩化リチウムの複合体は、好ましくは、約1 . 0 ~ 1 . 5 モル当量 (式 (X - K) の化合物のモル数に対して) の範囲の量、あるいはこの中の任意の範囲、より好ましくは約1 . 2 モル当量で存在する)、対応する式 (X I - K) の化合物 (式中、Q¹は、対応するM g C l又はM g B rである) を生成させる。

10

【 0 1 8 8 】

式 (X I - K) の化合物を、トルエン、T H F、ヘキサン、ペンタン、M T B E、1, 4 - ジオキサン、及び同様のものなどの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはトルエンとT H Fの混合物中で、約周囲温度～約 - 7 8 の範囲の温度、又はこの中の任意の範囲の温度、好ましくは約 - 3 5 の温度にて、既知の化合物、又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式 (X I I - K) の化合物 (式中、Zは好適に選択された酸素保護基であり、例えばZはアセチル、ベンジル、ベンゾイル、ピバロイル及びイソブチリルからなる群から選択され得、好ましくはZはアセチルであり、式 (X I I - K) の化合物は好ましくは約1 . 0 ~ 約2 . 0 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在し、より好ましくは約1 . 0 ~ 約1 . 3 モル当量、又はこの中の任意の範囲の量で存在する) と反応させ、対応する式 (X I I I - K) の化合物を生成させる。

20

【 0 1 8 9 】

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

【 0 1 9 0 】

式 (X I I I - K) の化合物を、D C M、D C E、アセトニトリル、トルエン、及び同様のものなど又は上記有機溶媒の混合物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはアセトニトリル中で、トリイソプロピルシラン、トリエチルシラン、テトラメチルジシロキサン及び同様のものなど、好ましくはトリエチルシラン又はテトラメチルジシロキサン、より好ましくはテトラメチルジシロキサンなどの、好適に選択されたシラン剤の存在下で (好ましくはシラン剤は約1 . 0 ~ 約1 0 . 0 モル当量の範囲の量で、又はこの中の任意の範囲の量で、より好ましくは約1 . 0 ~ 約6 . 0 モル当量の範囲の量で、又はこの中の任意の範囲の量で、最も好ましくは約1 . 0 モル当量の範囲の量で存在する)、好ましくは約0 ～約還流温度の範囲の温度にて又はこの中の任意の範囲の温度にて、より好ましくは約4 5 にて、B F₃ · O E t₂、B F₃ · T H F、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、及び同様のものなど、好ましくはB F₃ · T H F又は塩化アルミニウム、より好ましくは塩化アルミニウムなどの、好適に置換されたルイス酸と反応させて (好ましくはルイス酸は約0 . 5 ~ 約1 0 . 0 モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約0 . 5 ~ 約2 . 5 モル当量の範囲の量、最も好ましくは約0 . 8 モル当量で存在し、本発明の一実施形態では塩化アルミニウムとテトラメチルジシロキサンの比は約1 : 1 . 2 5である)、対応する式 (X I V - K) の化合物を生成させる。

30

40

【 0 1 9 1 】

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

【 0 1 9 2 】

50

式(XIV-K)の化合物を、既知の方法に従って脱保護する。例えば、式(XIV-K)の化合物を、メタノール、エタノール、THF、及び同様物などの有機溶媒又はそれらの混合物中で、好ましくはメタノール中で、好ましくは約室温にて、LiOH、NaOH、NaOCH₃などの、好ましくはNaOCH₃などの好適に選択された塩基と反応させて(塩基は好ましくは約0.1~約2.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、より好ましくは約0.5~約1.5モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の範囲の量、最も好ましくは約1.0モル当量で存在する)、対応する式(I-K)の化合物を生成させる。

【0193】

当業者は更に、具体的な保護基Zに依存して、限定するものではないがPd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH及びRaNiが挙げられる他の試薬を、脱保護工程で使用し得ることを認識するであろう。これらの試薬を、当業者には既知の様々な溶媒系及び/又は追加の酸若しくは塩基の組み合わせを用いて選択することができる。

10

【0194】

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

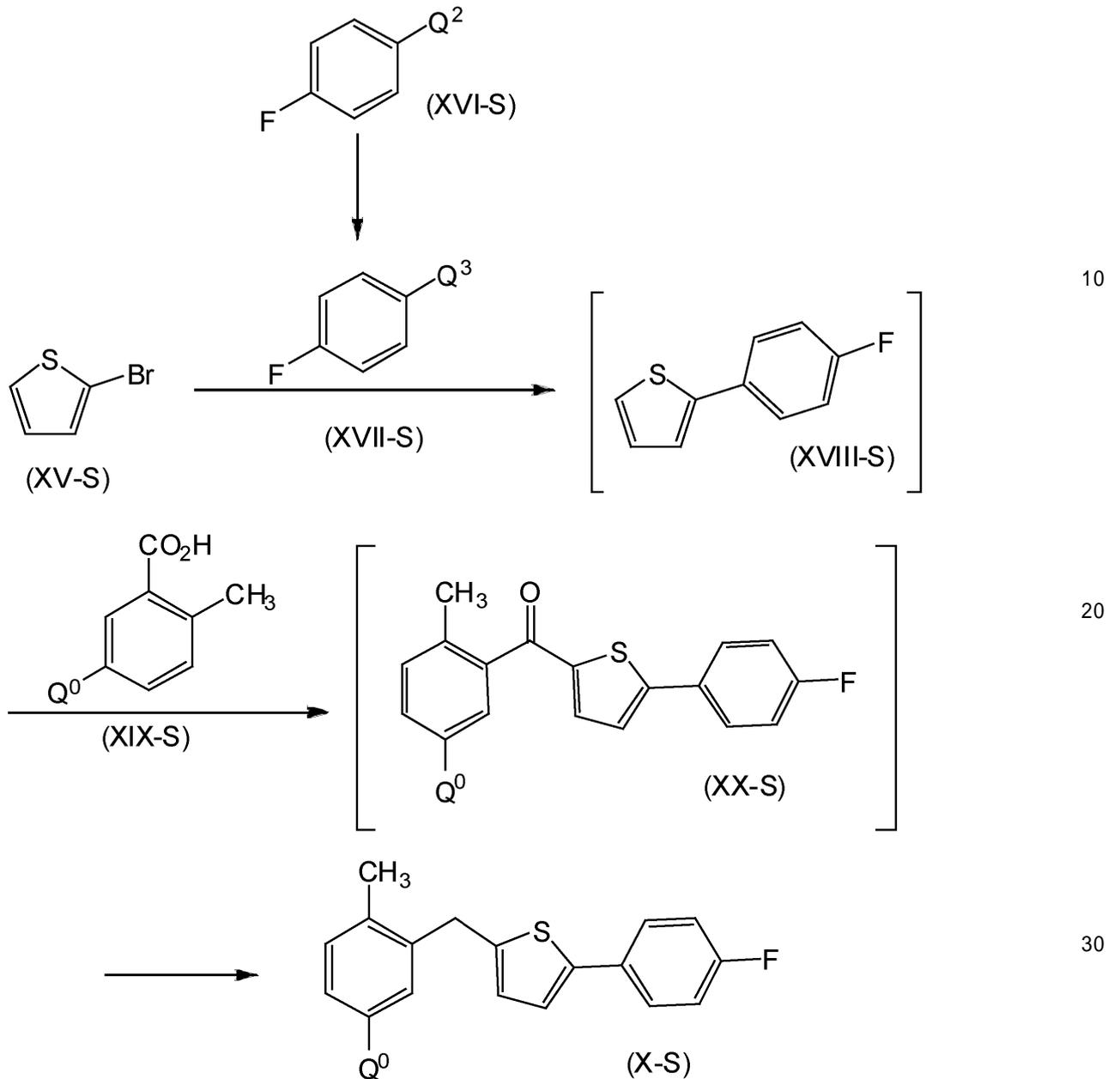
【0195】

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

20

【0196】

【化44】



スキーム4

【0197】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である2-プロモチオフェンとしても既知の式(XV-S)の化合物を、鈴木カップリング条件下で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式(XVII-S)の化合物(式中、 Q^3 は $-B(OH)_2$ である)と反応させて、2-(4-フルオロフェニル)チオフェンとしても既知の、対応する式(XVII-S)の化合物を生成させる。より具体的には、式(XV-S)の化合物を、DME及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 及び同様物などの好適に選択されたパラジウム触媒の存在下で、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 及び同様物などの好適に選択された塩基の存在下で、好ましくは約60～約85の範囲の温度にて、式(XVII-S)の化合物(式中、 Q^3 は $-B(OH)_2$ である)と反応させて(式(XVII-S)の化合物は好ましくは約0.5～約2.0モル当量の範囲の量で、より好ましくは約0.9～約1.1モル当量の範囲の量で存在する)、対応する式(XVII-S)の化合物を生成させる。

【0198】

10

20

30

40

50

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

【0199】

次いで式(XVII-S)の化合物を、2-メチル-THF、THF、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、NiCl₂(dppe)、NiCl₂(dppp)、NiCl₂(dppf)、Ni(OAc)₂/dppe、Pd(OAc)₂/dppp、及び同様物などの好適に選択されたNi又はPd触媒の存在下で、好ましくは約0 ~ 約60 の範囲の温度にて、既知の化合物又は既知の方法で調製された化合物である2-ブromochlofenとしても既知の式(XV-S)の化合物と反応させ(式(XVII-S)の化合物は好ましくは約0.5 ~ 約2.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.9 ~ 約1.2モル当量の範囲の量で存在する)、2-(4-フルオロフェニル)チオフェンとしても既知の対応する式(XVII-S)の化合物を生成させる。

【0200】

好ましくは、式(XVII-S)の化合物は分離されない。

【0201】

本発明の一実施形態では、式(XVII-S)の化合物(式中、 Q^3 はMgBr、MgCl、MgIであるか又は対応するLiCl付加化合物(より具体的にはMgBr・LiCl、MgCl・LiCl又はMgI・LiCl)である)を、好適に選択された溶媒(THF、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、第三級-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、キシレン、及びトルエンなど)中で、好適に選択されたPd又はNi触媒(例えばPd(OAc)₂、ピバル酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンの複合体、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加化合物、塩化パラジウム(II)、NiCl₂(dppe)、NiCl₂(dppp)、NiCl₂(dppf)、Ni(OAc)₂/dppe、NiCl₂(PPh₃)₂、Ni(1,10-フェナントロリン)₂、NiCl₂(1,10-フェナントロリン)及びNi(COD)₂などの存在下で(Pd(OAc)₂は好ましくは約0.0001モル% ~ 約10モル%の範囲の量(式(XV-S)の化合物の量に基づき)、より好ましくは約0.001モル% ~ 約1モル%の範囲の量、より好ましくは約0.01モル% ~ 約0.1モル%の範囲の量である)、所望により、好適に選択された配位子(トリメチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリ-i-プロピル-1,1'-ビフェニル(キサントホス)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-i-プロボキシ-1,1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、(R)-()-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(dppベンゼン)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフ

10

20

30

40

50

イノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (DPEphos)、4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサントテン (Xantphos)、dppb、dppe、dppf、dppp又は $t\text{-Bu}_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ 、好ましくはdppf、dppp、 $t\text{-Bu}_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ 、キサントホス、トリシクロヘキシルホスフィン、又はキサントホス、より好ましくはdppp又はキサントホスなどの存在下で(配位子は好ましくは約0.0001モル%~約10モル%(式(XV-S)の化合物の量に基づいて)の範囲の量で、より好ましくは約0.001モル%~約1モル%の範囲の量で、より好ましくは約0.01モル%~約0.1モル%の範囲の量で存在する)、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度、好ましくは約-20 ~ 約150 の範囲の温度、より好ましくは約30 ~ 約80 の範囲の温度、より好ましくは約40 ~ 約60 の範囲の温度にて、2-プロモチオフェンとしても既知である式(XV-S)の化合物と反応させて、対応する式(XVII-S)の化合物を生成させる(式(XVII-S)の化合物は約0.8~約3.0モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.0~約2.0モル当量の範囲の量で、より好ましくは約1.05~約1.2モル当量の範囲の量で存在する)。

10

【0202】

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

【0203】

式(XVII-S)の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、及び同様物などの好適に選択された溶媒中で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式(XIX-S)の化合物(式中、 Q^0 はプロモ又はヨードであり、好ましくはヨードである)と反応させ、対応する式(XX-S)の化合物を生成させる(式(XVII-S)の化合物は好ましくは約0.5~約2.0モル当量の範囲の量で存在し、より好ましくは約0.9~約1.1モル当量の範囲の量で存在する)。好ましくは式(XX-S)の化合物は分離されない。

20

【0204】

式(XX-S)の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、及び同様物又はそれらの混合物などの好適に選択された溶媒中で、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 AlCl_3 、 ZnCl_2 、 FeCl_3 、及び同様物などのルイス酸の存在下で、 Et_3SiH 、テトラメチルジシロキサン、 NaBH_4 、及び同様物などの好適に選択された還元剤と反応させて、対応する式(X-S)の化合物を生成させる。

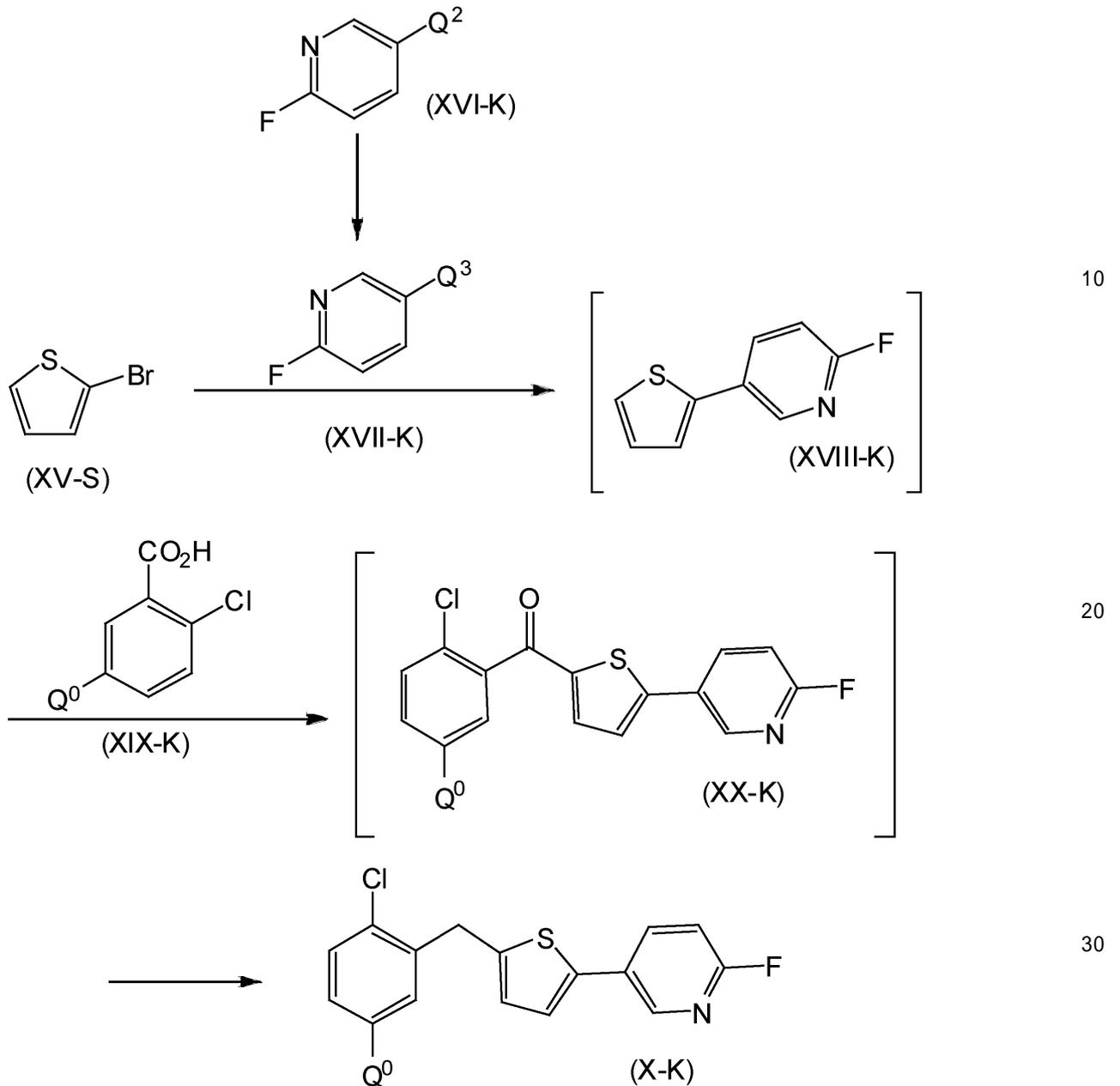
30

【0205】

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

【0206】

【化45】



スキーム5

【0207】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により製造される化合物である2-ブロモチオフェンとしても既知の式(XV-S)の化合物を、鈴木カップリング条件下で、既知の化合物又は既知の方法により製造される化合物である式(XVII-K)の化合物(式中、Q³は-B(OH)₂である)と反応させて、2-(4-フルオロフェニル)チオフェンとしても既知の、対応する式(XVII-K)の化合物を生成させる。より具体的には、式(XV-S)の化合物を、DME及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、及び同様物などの好適に選択されたパラジウム触媒の存在下で、Na₂CO₃、K₃PO₄、及び同様物など好適に選択された塩基の存在下で、好ましくは約60~約85の範囲の温度にて式(XVII-K)の化合物(式中、Q³は-B(OH)₂である)と反応させて(式(XVII-K)の化合物は好ましくは約0.5~約2.0モル当量の範囲の量で、より好ましくは約0.9~約1.1モル当量の範囲の量で存在する)、対応する式(XVII-K)の化合物を生成させる。

10

20

30

40

50

【0208】

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

10

【0209】

次いで式(XVII-K)の化合物を、2-メチル-THF、THF、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、及び同様物などの好適に選択された有機溶媒中で、NiCl₂(dppe)、NiCl₂(dppp)、NiCl₂(dppf)、Ni(OAc)₂/dppe、Pd(OAc)₂/dppp、及び同様物などの好適に選択されたNi又はPd触媒の存在下で、好ましくは約0 ~ 約60 の範囲の温度にて、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である2-プロモチオフェンとしても既知である式(XV-S)の化合物と反応させて(式(XVII-K)の化合物は好ましくは約0.5 ~ 約2.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.9 ~ 約1.2モル当量の範囲の量で存在する)、2-フルオロ-5-(チオフェン-2-イル)ピリジンとしても既知の、対応する式(XVII-K)の化合物を生成させる。

20

【0210】

好ましくは、式(XVII-K)の化合物は分離されない。

【0211】

本発明の一実施形態では、式(XVII-K)の化合物(式中、 Q^3 はMgBr、MgCl、MgIであり、又は対応するLiCl付加化合物(より具体的にはMgBr・LiCl、MgCl・LiCl又はMgI・LiCl)である)を、THF、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、第三級-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、キシレン、及びトルエンなどの好適に選択された溶媒中で、例えばPd(OAc)₂、ピバル酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンの複合体、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加化合物、塩化パラジウム(II)、NiCl₂(dppe)、NiCl₂(dppp)、NiCl₂(dppf)、Ni(OAc)₂/dppe、NiCl₂(PPh₃)₂、Ni(1,10-フェナントロリン)₂、NiCl₂(1,10-フェナントロリン)、及びNi(COD)₂などの好適に選択されたPd又はNi触媒の存在下(Pd(OAc)₂は好ましくは、約0.0001モル% ~ 約10モル%(式(XV-K)の化合物の量に基づいて)、より好ましくは約0.001モル% ~ 約1モル%の範囲の量で、より好ましくは約0.01モル% ~ 約0.1モル%の範囲の量で存在する)で、所望によりトリメチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリ-i-プロピル-1,1'-ビフェニル(キサントホス)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-i-プロボキシ-1,1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、(R)-()-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(

30

40

50

d p p ベンゼン)、2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル(B I N A P)、ビス(2 - ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル(D P E p h o s)、4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサントホス)、d p p b、d p p e、d p p f、d p p p 又は t - B u₃P · H B F₄、好ましくは d p p f、d p p p、t - B u₃P · H B F₄、キサントホス、トリシクロヘキシルホスフィン又はキサントホス、より好ましくは d p p p 又はキサントホスなどの好適に選択された配位子の存在下(好ましくは配位子は約 0.0001 モル% ~ 約 10 モル%(式(X V - S)の化合物の量に基づいて)、より好ましくは約 0.001 モル% ~ 約 1 モル%の範囲の量で、より好ましくは約 0.01 モル% ~ 約 0.1 モル%の範囲の量で存在し)で、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度にて、好ましくは約 - 20 ~ 約 150 の範囲の温度、より好ましくは約 30 ~ 約 80 の範囲の温度、より好ましくは約 40 ~ 約 60 の範囲の温度にて、2 - ブロモチオフェンとしても既知の式(X V - K)の化合物と反応させて(式(X V I I - K)の化合物は約 0.8 ~ 約 3.0 モル当量の範囲の量で、好ましくは約 1.0 ~ 約 2.0 モル当量の範囲の量で、より好ましくは約 1.05 ~ 約 1.2 モル当量の範囲の量で存在する)、対応する式(X V I I I - K)の化合物を生成させる。

10

【0212】

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

20

【0213】

式(X V I I I - K)の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、及び同様物などの好適に選択された溶媒中で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である式(X I X - K)の化合物(式中、Q⁰はプロモ又はヨウ素であり、好ましくはプロモである)と反応させ(式(X V I I I - K)の化合物は好ましくは約 0.5 ~ 約 2.0 モル当量の範囲の量で存在し、より好ましくは約 0.9 ~ 約 1.1 モル当量の範囲の量で存在する)、対応する式(X X - K)の化合物を生成させる。好ましくは式(X X - K)の化合物は分離されない。

【0214】

式(X X - K)の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、及び同様物又はそれらの混合物などの好適に選択された溶媒中で、B F₃ · E t₂O、B F₃ · T H F、A l C l₃、Z n C l₂、F e C l₃、及び同様物などのルイス酸の存在下で、E t₃S i H、テトラメチルジシロキサン、N a B H₄、及び同様物などの好適に選択された還元剤と反応させて、対応する式(X - K)の化合物を生成させる。

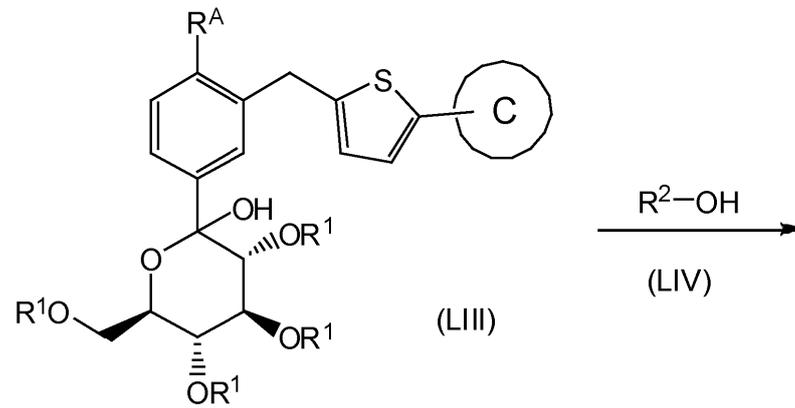
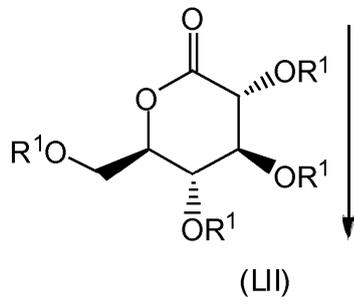
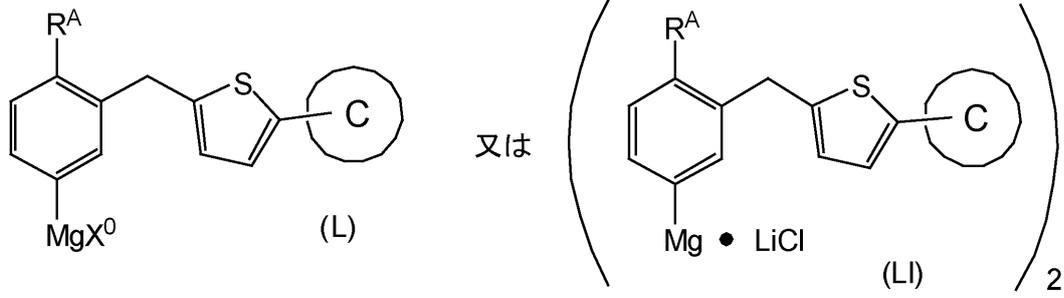
30

【0215】

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

【0216】

【化46】



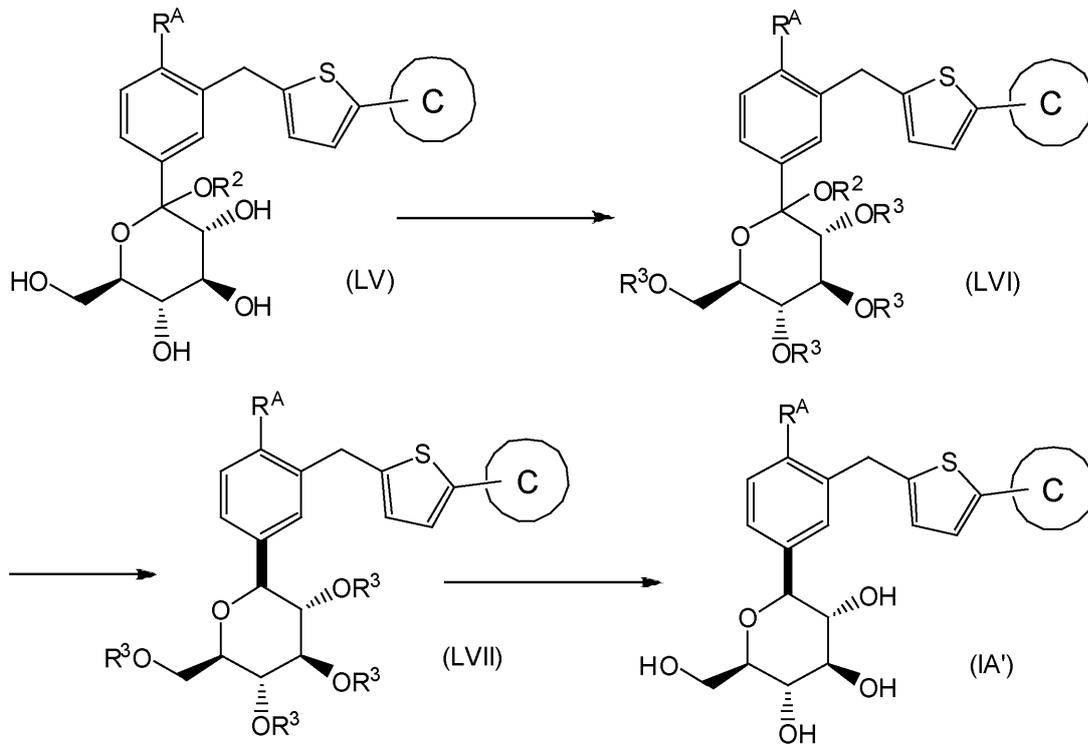
【0217】

10

20

30

【化47】



10

20

スキーム6

【0218】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製した化合物である好適に置換された式(L)の化合物(式中、X⁰はCl、Br、I及びCl・LiClからなる群から選択され、好ましくはCl・LiClである)、あるいは既知の化合物又は既知の方法により調製した化合物である好適に置換された式(LI)の化合物を、好適に選択された溶媒(反応に影響を与えない)中(エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、及び同様物など)、炭化水素(n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、及び同様物など)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、及び同様物など)又はこれらの溶媒の混合物など)で、好適に置換された式(LII)の化合物(式中、各R¹はトリメチルシリル、トリエチルシリル、及び同様物などのトリ-低級アルキルシリルであり、好ましくは各R¹は同一でありかつトリメチルシリルである)と反応させて、対応する式(LIII)の化合物を生成させる。当業者は更に、周囲温度又は周囲温度よりも低い温度でも反応は実施され得るが、極端な低温下にて反応を実施する必要はないことを認識するであろう。例えば、反応は約-40 ~ 約20の範囲の温度にて、好ましくは約-20 ~ 約10の範囲の温度にて実施することができる。

30

【0219】

式(LIII)の化合物を、未希釈で、あるいは好適に選択された(反応を妨げない)溶媒(炭化水素(n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン、及び同様物など)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、及び同様物など)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物など)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、四塩化炭素及び同様物など)、エステル(酢酸エチル、酢酸メチル及び同様物など)、ケトン(アセトン、2-ブタノン、及び同様物など)、アセトニトリル、又はこれらの溶媒の混合物)中で、好適に選択された酸(塩化水素酸、硝酸、硫酸及び同様物などの無機酸、あるいはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及び同様物などの有機酸)の存在下で、好適に置換された式(LIV)のアルコール(メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、及び同様物などの、反応に干渉しない低級アルキルアルコール)(式中、R²は対応する低級アルキル

40

50

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

【0220】

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

【0221】

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

10

【0222】

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

20

【0223】

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

30

【0224】

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

【0225】

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

40

【0226】

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

50

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

【0227】

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

10

【0228】

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

【0229】

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

20

【0230】

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

30

【0231】

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

【0232】

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

40

【0233】

本発明の一実施形態では、式(LVI)の化合物上のR³保護基はそれぞれベンジルである。ここで保護基がそれぞれベンジルである式(LVI)の化合物では、式(LVI)の化合物は(a)水素雰囲気下で、好適に選択された溶媒(酢酸メタノール、エタノール、酢酸エチル及び同様物など)中で、好適に選択された金属触媒(パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ロジウム-炭素及び同様物など)を用いる触媒的な還元、(b)好適に選択された溶媒(アセトニトリル、ジクロロメタン及び同様物など)中での、好

50

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

【0234】

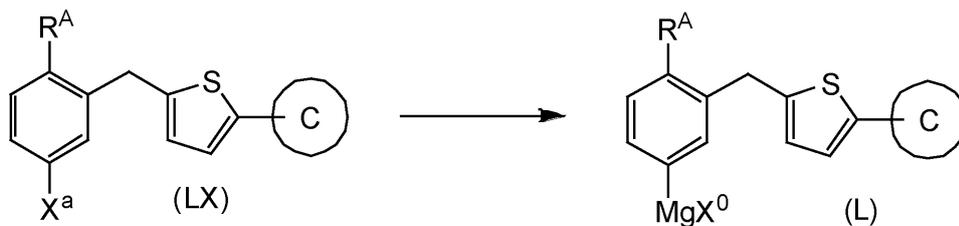
本発明の一実施形態では、 R^1 はトリメチルシリルであり、 R^2 はメチル、エチル又はイソプロピルであり、 R^3 はアセチルである。

【0235】

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

【0236】

【化48】



スキーム7

【0237】

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

あるいは好適に選択されたアルキルマグネシウムクロリド/リチウムクロリド剤（*i*-プロピルマグネシウムクロリド/リチウムクロリド、*s*-ブチルマグネシウムクロリド/リチウムクロリド、及び同様物など）と反応させ、対応する式（L）の化合物を生成させる（ここで、*i*-プロピルマグネシウムクロリド/リチウムクロリドは式（L）の化合物の調製のために使用され、式中、 X^0 は $Cl \cdot LiCl$ であり、*i*-プロピルマグネシウムクロリド/リチウムクロリドは好ましくは約0.95～約1.6モル当量の範囲で、より好ましくは約1.05～約1.10モル当量の範囲で存在する）。

【0238】

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

【0239】

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

10

20

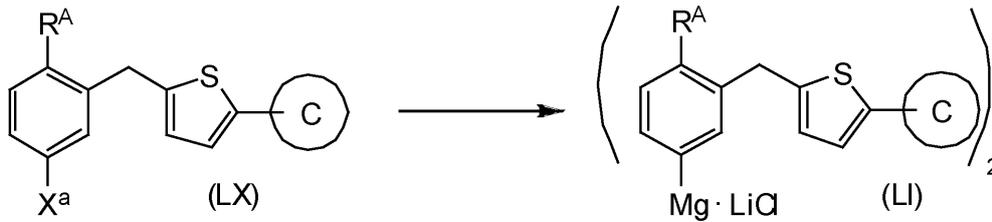
30

40

50

【0240】

【化49】



スキーム8

10

【0241】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式(LX)の化合物(式中、 X^a はプロモ又はヨードである)は、好適に選択された溶媒中で、好適に選択されたジアルキルマグネシウム/リチウムクロリド(ジ(i-プロピル)マグネシウムクロリド/リチウムクロリド、ジ(s-ブチル)マグネシウムクロリド/リチウムクロリド、及び同様物など)と反応する。

【0242】

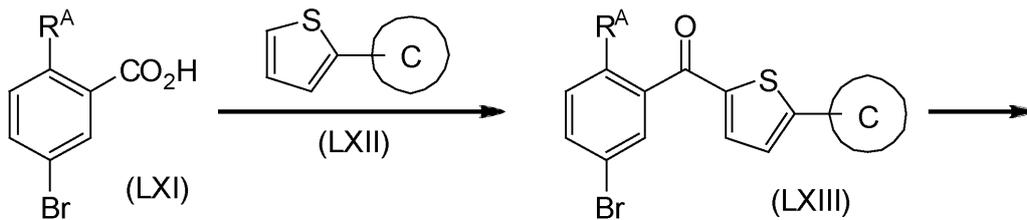
当業者は、上記のように調製された式(L)の化合物及び式(LI)の化合物は、更に精製することなく使用できることを認識するであろう。

【0243】

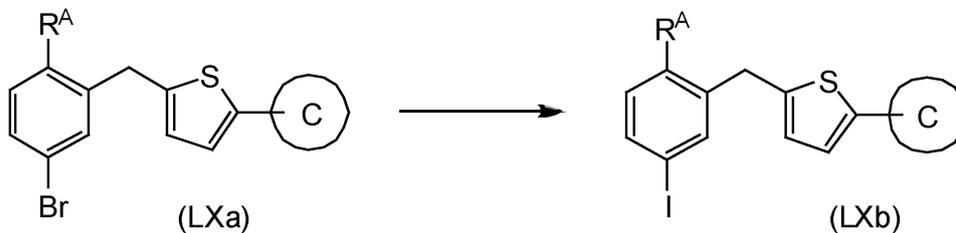
式(LX)の化合物は、既知の化合物又は既知の方法に従って調製された化合物である。一例では、式(LX)の化合物は、以下のスキーム9に概説するように調製することができる。

【0244】

【化50】



30



スキーム9

40

【0245】

これによると、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式(LXI)の化合物は、アシル化条件下で、既知の化合物又は既知の方法により調製された化合物である好適に置換された式(LXII)の化合物と反応させ、対応する式(LXIII)の化合物を生成させる。

【0246】

一実施形態では、式(LXI)の化合物は、未希釈で又は好適に選択された溶媒(好適に選択されたハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロベンゼン、四塩化炭素及び同様物など))中で、所望により触媒量の好適に選択された活性化剤(ジメチルホルムアミ

50

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

【0247】

他の実施形態では、式(LXI)の化合物は、既知のFriedel-Craftsアシル化法に従って、好適に選択された溶媒(炭化水素(n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン及び同様物など)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び同様物など)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、四塩化炭素及び同様物など)、エステル(酢酸エチル、酢酸メチル及び同様物など)又はこれらの溶媒の混合物)中で、好適に選択されたルイス酸(AlCl₃、TiCl₄、FeCl₃及び同様物など)の存在下で、室温より低い温度、室温又は室温より高い温度、好ましくは約0 ~ 約50 の温度にて、好適に置換された式(LXII)の化合物と反応する。

10

【0248】

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

【0249】

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

20

【0250】

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

30

【0251】

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

40

【0252】

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

50

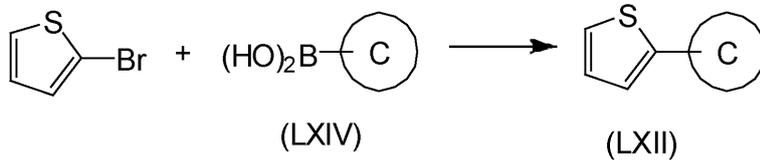
alogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction, J. Am. Chem. Soc., (2002), 124(50), pp 14844~14845を参照されたい。

【0253】

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

【0254】

【化51】



スキーム10

【0255】

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

【0256】

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

【0257】

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

10

20

30

40

50

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

【0258】

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として本発明の1つ又は複数の化合物を、従来の医薬配合技術に従って医薬担体とよく混合するが、この担体は、投与に所望される製剤の形態、例えば経口若しくは筋肉内のような非経口により多種多様な形態をとることができる。組成物の経口剤形への調製では、任意の通常の医薬媒質を用いることができる。即ち、懸濁剤、エリキシル剤、及び液剤のような液状経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色剤などが挙げられ；例えば、散剤、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップ、及び錠剤のような固形経口調製物では、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。錠剤及びカプセル剤は、投与の容易さから最も都合のよい経口製剤の単位形態を表し、この場合では固形の医薬担体が用いられることは明らかである。所望により、錠剤には、標準的な技術により糖衣をコーティングするか又は腸溶コーティングすることができる。非経口のための担体は、通常、滅菌水を含むが、例えば溶解性を助けるなどの目的のため、又は保存のために他の成分を含んでもよい。注入可能な懸濁剤も調製することもでき、この場合、適切な液状担体、懸濁化剤などを用いることができる。本明細書における医薬組成物は、投薬単位、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射、茶さじ1杯など当たり、上記のような有効用量を送達するために必要な量の有効成分を含有する。本明細書の医薬組成物は、投薬量単位（例えば錠、カプセル、粉末、注射、坐剤、茶さじ及び同様物など）当たり約0.01～約1000mg又はこの中の任意の量若しくは範囲を含有し得、約0.01～約300mg/kg/日、又はこの中の任意の量若しくは範囲、好ましくは約0.1～約50mg/kg/日、又はこの中の任意の量若しくは範囲の投薬量で与えてもよい。しかしながら、投与量は、患者の要求量、治療されている病状の重篤度、及び使用される化合物に応じて変動し得る。連日投与又は断続的（post-periodic）投与の使用のいずれかを用いることができる。

【0259】

好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸投与、又は吸入若しくは送気による投与のための、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒、無菌非経口溶液又は懸濁液、定量エアゾル又は液体噴霧剤、ドロップ、アンプル、自動注入装置又は坐薬などの単位剤の形態である。あるいは組成物は、週に1回若しくは月に1回の投与に適当な形態で与えることができ、例えば、デカン酸塩のような、活性化合物の不溶性の塩を筋肉内注射用のデポ製剤を提供するために適応させることができる。錠剤のような固形組成物を製造するために、主要有効成分を医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウム若しくはガムのような通常の錠剤形成成分及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して本発明の化合物若しくはその薬剤として許容される塩の均質な混合物を含有する固形の予配合組成物を生成する。これらの予配合組成物を均質と呼ぶ場合、組成物を錠剤、丸剤及びカプセル剤のような同等に有効な剤形に容易に再分割することができるように、有効成分が組成物の全体にわたって均一に分散していることを意味する。この固形の予配合組成物は、次に0.1～約500mgの本発明の活性成分を含む、上述した種類の単位剤形に分割される。新規な組成物の錠剤又は丸剤は、持続性作用の利点を与える剤形を提供するためにコーティングするか又はそれ以外の方法で配合することができる。例えば錠剤若しくは丸剤は、内部投与成分及び外部投与成分を含むことができ、後者は前者を包む形態である。2つの成分は、胃での崩壊を阻止し、また内部成分を無傷で十二

10

20

30

40

50

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

【0260】

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

10

【0261】

本発明に記載される処置方法はまた、本明細書に定義される任意の化合物、及び薬剤として許容される担体を含む医薬組成物を用いて実施してもよい。医薬組成物は、約0.01mg~約1000mgの又はこの中の任意の量若しくは範囲の化合物、好ましくは約10~500mgの又はこの中の任意の量若しくは範囲の化合物を含んでもよく、選択される投与様式に好適な任意の形態に構成することができる。担体は結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、着香剤、甘味剤、保存剤、染料、及びコーティングが挙げられるがこれらに限定されない必要かつ不活性な医薬賦形剤を含む。経口投与用に好適な組成物は丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤（それぞれ、迅速放出、時限放出及び持続放出製剤を含む）、顆粒、及び散剤などの固体形態、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、及び懸濁剤などの液体形態を含む。非経口投与用に有用な形態は、無菌溶液、乳液、及び懸濁液を含む。

20

【0262】

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

30

【0263】

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

40

【0264】

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

【0265】

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

50

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

【0266】

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

10

【0267】

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

【0268】

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

20

【0269】

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

【0270】

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

30

【0271】

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

【0272】

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

40

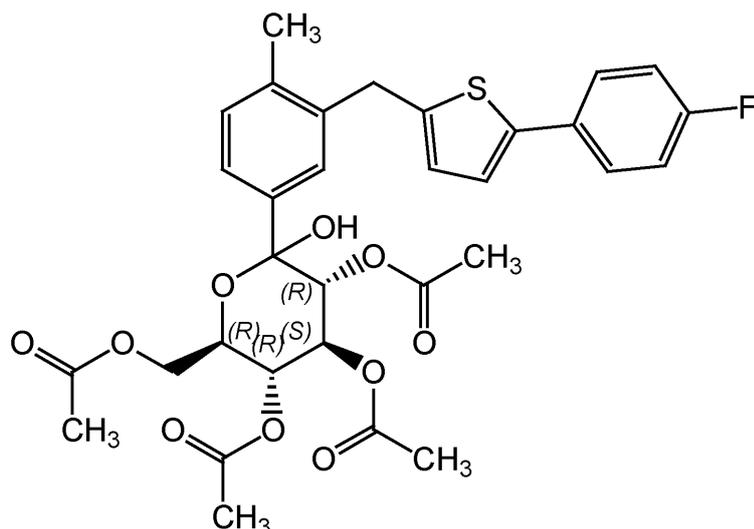
【実施例】

【0273】

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

【0274】

【化52】



10

【0275】

工程 A : グリニャール試薬の調製

周囲温度にてトルエン (0.75 L / モル) に 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチル - ベンジル) - チオフェン (122.48 g、0.3 モル) を加えて攪拌し、次いで -10 へと冷却した次いで得られた混合物に、アルゴン下で、
 5 ~ 7 にて約 45 分かけて滴加漏斗を介して sec - ブチル MgCl · LiCl (THF 中約 15% ; 269.70 g、0.36 モル) を加え、得られる暗緑色の溶液を -5 ~ 0 の間で 1 時間にわたって攪拌した。

20

【0276】

工程 B :

3 (R), 4 (S), 5 (R) - トリアセトキシ - 6 - オキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 (R) - イルメチルエステル酢酸 (トルエン中約 50%、0.39 モル) を THF (0.25 L / モル) で希釈して、得られた溶液を -35 に冷却した。次いで混合物に、アルゴン下で約 1 時間以上かけて約 -35 未満で、上記工程 A で調製した溶液を注射器 / 滴加漏斗を介して加えた。-35 での 15 分間の攪拌後、酢酸 (23 mL) と水 (225 mL) の混合物を、約 5 分かけて加えた。次いで得られた混合物 25 に加温した。得られた 2 相の混合物の層を分離し、上部の有機層を水 (100 mL) で 2 回洗浄した。次いで溶媒を蒸留させることにより有機層を濃縮したところ、残留物が生成した。次いで残留物にアセトニトリル (420 mL) を加え、得られた混合物をメチルシクロヘキサン (300 mL) で洗浄した。得られた混合物は、素早く分離する 2 つの有機層からなった。表題化合物を含有するアセトニトリル溶液を、表題化合物を更に精製あるいは単離することなく次工程で使用した。

30

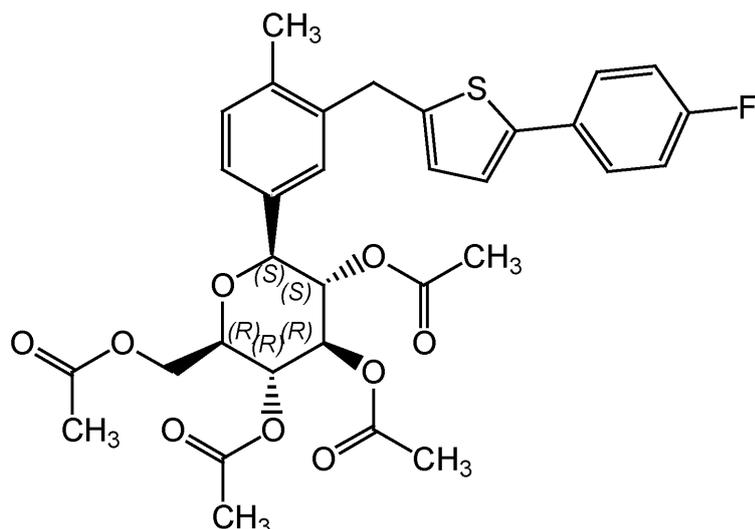
【0277】

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

40

【0278】

【化53】



10

【0279】

トリエチルシラン (87.2 g、0.75モル) を、3 (R)、4 (S)、5 (R) - トリアセトキシ - 6 - { 3 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - 4 - メチル - フェニル } - 6 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 (R) - イルメチルエステル酢酸を含有しているアセトニトリル溶液 (上記の実施例 1 の通りに調製、0.30モル) に加え、得られた褐色の溶液を 2 に冷却した。次いで三フッ化ホウ素エーテラート (46.84 g、0.33モル) を、約 30 分かけて注射器を介して加え、得られた混合物を氷水浴中で 1 時間にわたって攪拌した。得られた混合物には次いで滴加漏斗を介して 10% w/w の Na₂CO₃ 水溶液 (330 mL) を約 20 分かけて加えた。次いで得られた混合物を、完全な溶解が観察されるまで約 45 にて加熱した。得られる 3 層の混合物の層を分離し、中央の有機層を 16 時間にわたって攪拌しながら周囲温度へと冷却した。この時間を通して結晶化が観察された。次いで得られた混合物を氷浴中で 2 に冷却し、更に 4 時間にわたって攪拌した。沈殿を濾過し、メタノール (75 mL) で 1 回、次いでメタノール (30 mL) で 2 回洗浄した。得られたオフホワイトの沈殿物を減圧下で 50 にて乾燥させたところ、表題化合物を生成した。

20

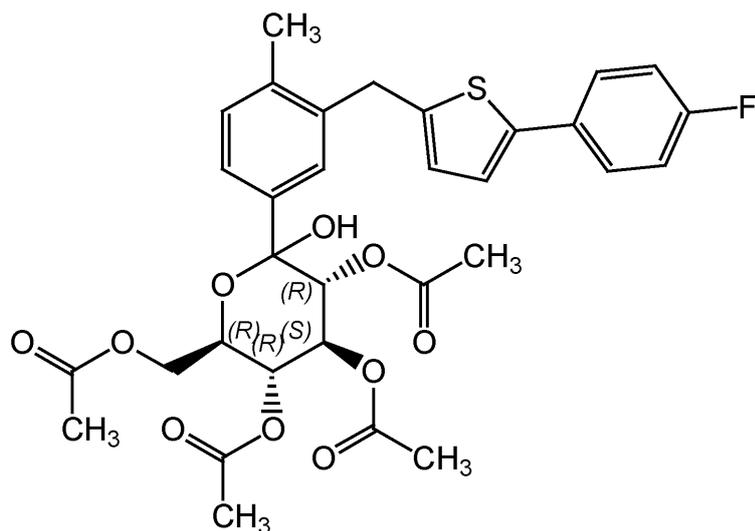
30

【0280】

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

【0281】

【化54】



40

50

【0282】

工程A：グリニャール試薬の調製

周囲温度にて2-(4-フルオロ-フェニル)-5-(5-ヨード-2-メチル-ベンジル)-チオフェン(204.14g、0.5モル)をトルエン(0.3L/モル)でスラリー化し、得られた混合物を2に冷却した。2~5にてsec-ブチルMgCl・LiCl(THF中約15%;1.2モル/モル-純度LR)を滴加漏斗を介して1時間以上かけて加えた。次いで得られた暗褐色の溶液を、2にて2時間にわたって攪拌した。

【0283】

工程B：

3(R),4(S),5(R)-トリアセトキシ-6-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2(R)-イルメチルエステル酢酸(トルエン中約50%、0.65モル)をTHF(0.2L/モル)で希釈し、得られた混合物を-40に冷却した。次いで-35~-40にて、混合物に注射器を介して1/2時間かけて上記の工程Aで調製した混合物を加えた。次いで得られた混合物を-40に冷却し、30分にわたって攪拌した。次いでHCl(59.8mL)と水(100mL)の混合物を、-40にて10分間かけて加えた。得られた混合物を15分以上20に加温し、次いで更に水(150mL)で希釈した。得られた二相性の混合を分離し、トルエン(100mL)を有機層に加えた。次いで有機層を水(250mL)で洗浄し、5kPa(50mbar)の最低圧力下で70にてロータリーエバポレーターで層を分離し、有機層を濃縮して、表題化合物が残留物として生成した(この残留物は更に精製することなく次の合成工程に使用した)。

【0284】

調製した化合物サンプルを重水素化したクロロホルムに溶解させ、¹H及び¹³C NMRスペクトルを記録した。Brukerの5mm BBO 400MHz Z-勾配高解像プローブを装備し、TOPSPIN 2.0ソフトウェアを実行しているBruker AVANCE-400MHz NMRスペクトロメーターを使用して、1次元プロトン及びカーボンスペクトルを収集した。

【0285】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.82 (s, 3H) 1.96 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 3.13 (br. s., 1H) 4.11 (d, J = 3.02 Hz, 2H) 4.19 (dd, J = 12.34, 2.52 Hz, 1H) 4.31 (dd, J = 12.34, 4.28 Hz, 1H) 4.38~4.43 (m, 1H) 5.08 (d, J = 9.82 Hz, 1H) 5.27 (t, J = 9.82 Hz, 1H) 5.59 (t, J = 9.82 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 3.53 Hz, 1H) 6.98~7.05 (m, 3H) 7.18 (d, J = 7.81 Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 7.81, 2.01 Hz, 1H) 7.39 (d, J = 1.76 Hz, 1H) 7.44~7.48 (m, 2H)

【0286】

¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) ppm 19.23 (s, 1C) 20.35 (s, 1C) 20.59 (s, 1C) 20.61 (s, 1C) 20.73 (s, 1C) 34.11 (s, 1C) 62.24 (s, 1C) 68.64 (s, 1C) 68.80 (s, 1C) 71.60 (s, 1C) 73.59 (s, 1C) 97.11 (s, 1C) 115.70 (d, J = 22.01 Hz, 2C) 122.65 (s, 1C) 124.12 (s, 1C) 125.90 (s, 1C) 126.73 (s, 1C) 127.06 (d, J = 8.07 Hz, 2C) 130.66 (s, 1C) 130.72 (s, 1C) 137.68 (s, 1C) 137.80 (s, 1C) 138.08 (s, 1C) 141.62 (s, 1C) 142.95 (s, 1C) 162.08 (d, J = 246.49 Hz, 1C) 168.96 (s, 1C) 169.61 (s, 1C) 170.16 (s, 1C) 170.82 (s, 1C)

【0287】

10

20

30

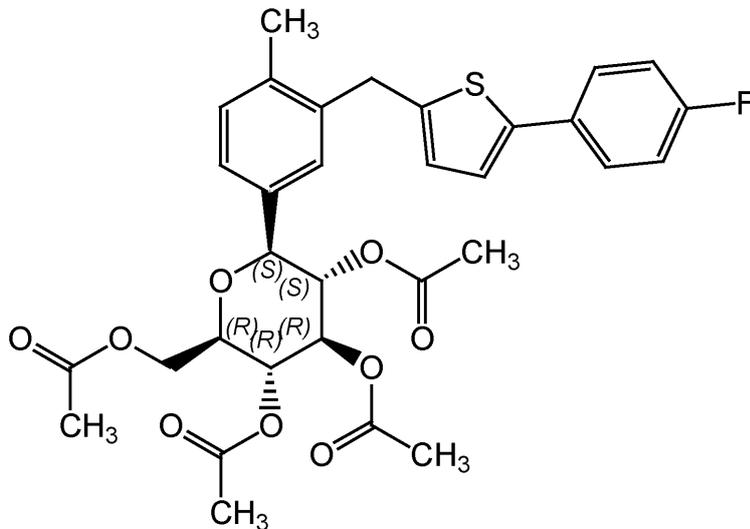
40

50

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

【 0 2 8 8 】

【 化 5 5 】



10

【 0 2 8 9 】

20

トリエチルシラン (1 3 2 . 2 7 g 、 1 . 1 4 モル) を、 3 (R) , 4 (S) , 5 (R) - トリアセトキシ - 6 - { 3 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - 4 - メチル - フェニル } - 6 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 (R) - イルメチルエステル酢酸 (上記の実施例 3 の通りに調製、 0 . 4 5 5 モル) を含有しているアセトニトリル溶液に加え、得られた溶液を 2 2 で攪拌した。三フッ化ホウ素 - T H F 複合体 (7 6 . 3 9 g 、 0 . 5 5 モル) を、約 3 分かけて滴加漏斗を介して加えたところ、均質な暗褐色の混合物を生成した。次いで混合物を 4 0 に加温し、4 0 で 2 . 5 時間にわたって強く攪拌した後、2 0 に冷却した。得られた混合物に 1 5 分かけてメタノール (9 1 0 m L) を加え、混合物を 2 0 で 0 . 5 時間にわたって攪拌した。得られた混合物に水酸化アンモニウム (3 1 . 8 m L) を加え (2 0 にて、p H 7 . 2 まで)、次いで 2 0 で 1 6 時間にわたって攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール (3 × 1 1 4 m L) で洗浄し、減圧下 6 0 にて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

30

【 0 2 9 0 】

調製した化合物サンプルを重水素化した D M S O に溶解させ、1 H 及び 1 3 C N M R スペクトルを記録した。Bruker 5 mm B B O C P D U L 1 H / 2 H - 1 3 C Z - G R D 勾配高解像プローブを装備し、X W I N - N M R 3 . 5 . 6 ソフトウェアを実行している Bruker A V A N C E - 4 0 0 M H z N M R スペクトロメーターを使用して、1 次元プロトン及びカーボンスペクトルを収集した。

【 0 2 9 1 】

40

^1H N M R (6 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 7 2 (s , 3 H) 1 . 9 3 (s , 3 H) 1 . 9 9 (s , 3 H) 2 . 0 2 (s , 3 H) 2 . 2 6 (s , 3 H) 4 . 0 4 ~ 4 . 0 9 (m , 2 H) 4 . 1 0 ~ 4 . 1 6 (m , 3 H) 4 . 6 5 (d , J = 9 . 8 2 H z , 1 H) 4 . 9 8 (t , J = 9 . 6 3 H z , 1 H) 5 . 0 6 (t , J = 9 . 6 3 H z , 1 H) 5 . 3 6 (t , J = 9 . 6 3 H z , 1 H) 6 . 7 6 (d , J = 3 . 4 0 H z , 1 H) 7 . 1 7 (s , 3 H) 7 . 2 0 (t , J = 8 . 6 9 H z , 2 H) 7 . 2 9 (d , J = 3 . 7 8 H z , 1 H) 7 . 5 8 (d d , J = 8 . 5 0 , 5 . 4 8 H z , 2 H)

【 0 2 9 2 】

^{13}C N M R (1 5 1 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 8 . 8 1 (s , 1 C) 2 0 . 1 2 (s , 1 C) 2 0 . 3 0 (s , 1 C) 2 0 . 4 2 (s , 1 C) 2 0 . 5 2 (

50

s, 1 C) 33.14 (s, 1 C) 62.34 (s, 1 C) 68.48 (s, 1 C) 72.37 (s, 1 C) 73.44 (s, 1 C) 74.54 (s, 1 C) 77.90 (s, 1 C) 115.91 (d, J = 20.86 Hz, 2 C) 123.42 (s, 1 C) 125.37 (s, 1 C) 126.41 (s, 1 C) 126.89 (d, J = 8.78 Hz, 2 C) 128.40 (s, 1 C) 130.29 (s, 1 C) 130.48 (d, J = 3.29 Hz, 1 C) 134.76 (s, 1 C) 136.21 (s, 1 C) 137.97 (s, 1 C) 140.36 (s, 1 C) 143.32 (s, 1 C) 161.39 (d, J = 244.80 Hz, 1 C) 168.42 (s, 1 C) 169.40 (s, 1 C) 169.62 (s, 1 C) 170.08 (s, 1 C)

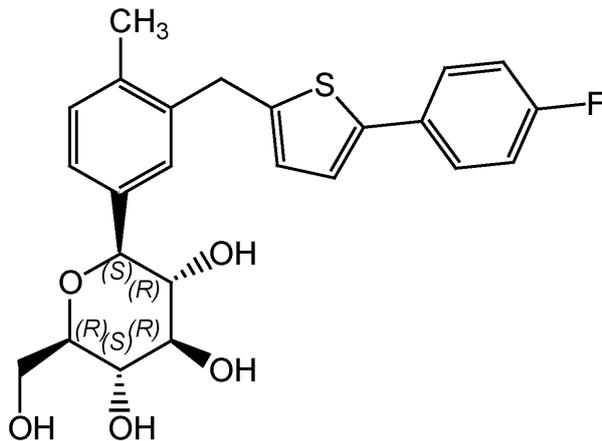
融点 = 161.8

【0293】

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

【0294】

【化56】



【0295】

3口丸底フラスコにメタノール(244.80 mL、3 L / モル - 純度 - LR)、ナトリウム・メトキシド(15.31 mL、81.60 mモル)及び3(R), 4(R), 5(S) - トリアセトキシ - 6(S) - { 3 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - 4 - メチル - フェニル } - テトラヒドロ - ピラン - 2(R) - イルメチルエステル酢酸(例えば上記の実施例4のように調製; 49.99 g、81.60 mモル)を加え、得られた粘稠な均質の混合物を20 ~ 25 °Cで1時間にわたって攪拌した。次いで得られた混合物を還流温度に加熱し、約82 mLの溶媒を蒸留して次いで30分以上にわたって20 °Cに冷却した。得られた混合物に酢酸(4.68 mL、81.60 mモル)を加えた。次いで冷却しながら水(114 mL)を約15分かけて加え、得られた混合物を22 °Cに加温した。得られた混合物に先ほど調製した材料(300 mg)を加え、次いで22 °Cで19時間にわたって攪拌した。追加の水(49 mL)を2.5時間以上かけて加え(メタノール:水の比が50:50になるように)、得られた混合物を15分以上0 °Cに冷却し、次いで0 °Cにて2時間にわたって攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をメタノール:水が50:50の混合物(総量20 mL)で洗浄し、次いで真空下で18時間にわたって50 °Cにて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

【0296】

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

【0297】

10

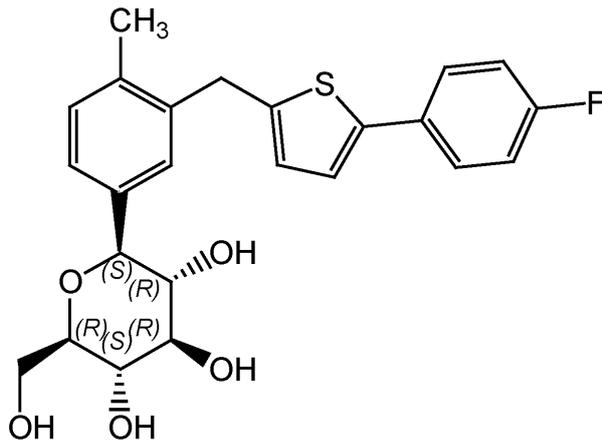
20

30

40

50

【化57】



10

【0298】

3口丸底フラスコに2(S)-{3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-2-イルメチル]-4-メチル-フェニル}-6(R)-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-3(R),4(R),5(S)-トリオール(25.0g、55.15mmol)と、酢酸イソプロピル(1-メチルエチルエステル酢酸としても既知;110mL)と、水(1.25mL、69.39mmol)を加え、得られた混合物を65に加熱した。次いで得られた混合物に炭(1 NORIT A SUPRA(登録商標)、0.5g)を加え、混合物を60~65で15分間にわたって攪拌した。炭を濾過し、次いで酢酸イソプロピル(15mL)で洗浄した。濾液を50に冷却し、先ほど調製した材料(0.25g)を加え、次いで50にて4時間にわたって攪拌した。得られた混合物を12時間以上にわたって0に冷却し、次に0にて2時間にわたって攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を酢酸イソプロピルで洗浄し、次いで真空下で50にて乾燥させたところ、表題化合物が固体として生成した。

20

【0299】

調製した化合物サンプルを重水素化したDMSOに溶解させ、¹H NMR及び¹³C NMRスペクトルを記録した。Bruker 5mm CPDUL 1H/2H-13C Z-GRD勾配高解像プローブを装備し、XWIN-NMR 3.5.6ソフトウェアを実行しているBruker AVANCE-600 MHz NMRスペクトロメーターを使用した。

30

【0300】

¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.27(s, 3H) 3.14~3.17(m, 1H) 3.17~3.19(m, 1H) 3.20~3.24(m, 1H) 3.25~3.29(m, 1H) 3.42~3.47(m, 1H) 3.68~3.73(m, 1H) 3.97(d, J=9.44 Hz, 1H) 4.07~4.17(m, 2H) 4.44(t, J=6.04 Hz, 1H) 4.73(d, J=5.67 Hz, 1H) 4.93(d, J=4.91 Hz, 2H) 6.80(d, J=3.78 Hz, 1H) 7.12(d, J=7.55 Hz, 1H) 7.15(dd, J=7.55, 1.51 Hz, 1H) 7.20(t, J=8.69 Hz, 2H) 7.23(d, J=1.13 Hz, 1H) 7.28(d, J=3.40 Hz, 1H) 7.57~7.61(m, 2H)

40

【0301】

¹³C NMR(151 MHz, DMSO-d₆) ppm 18.81(s, 1C) 33.44(s, 1C) 61.43(s, 1C) 70.42(s, 1C) 74.67(s, 1C) 78.48(s, 1C) 81.21(s, 1C) 81.32(s, 1C) 115.88(d, J=21.96 Hz, 2C) 123.39(s, 1C) 126.25(s, 1C) 126.36(s, 1C) 126.95(d, J=7.68 Hz, 2C) 129.06(s, 1C) 129.65(s, 1C) 130.52(d, J=3.29 Hz, 1C) 134.93(s, 1C) 137.36(s, 1C) 138.24(s, 1C) 14

50

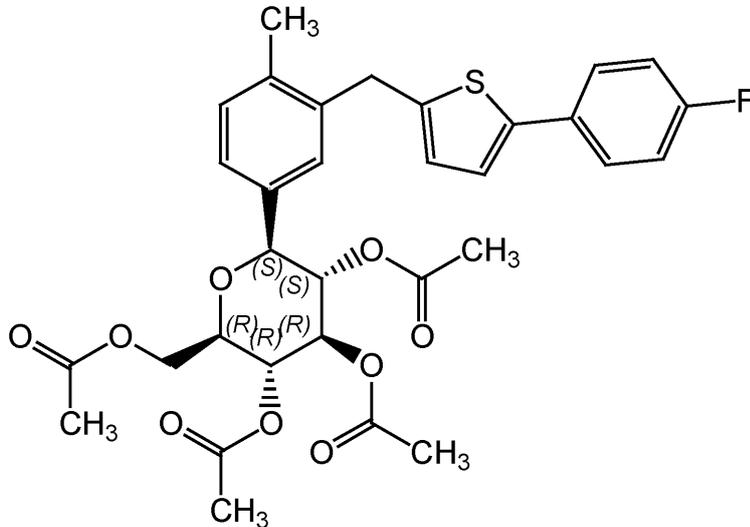
0.22 (s, 1C) 1.43.63 (s, 1C) 1.61.37 (d, J = 243.70 Hz, 1C)

【0302】

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

【0303】

【化58】



10

20

【0304】

窒素雰囲気下で、アセトニトリル(112.50 mL、88.12 g)を2 に冷却した。三塩化アルミニウム(13.33 g)を一度に加え、得られた混合物を15分にかけて攪拌して15 に冷却した。15 にて((CH₃)₂SiH)₂O(22.13 mL、16379 g)を一度に加え、得られた混合物を15分にかけて攪拌した。次いで混合物に、15 にて約3時間以上にわたって3(R), 4(S), 5(R)-トリアセトキシ-6-{3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-2-イルメチル]-4-メチル-フェニル}-6-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2(R)-イルメチルエステル酢酸(1.0当量、146.46 mL(145.26 g、アセトニトリル中54.10% w/w))を加えた。添加に続いて、得られた混合物を15 にて15分にかけて攪拌し、次いで約30分以上にわたって45 に加温した。得られた混合物に、4-メチル-2-ペンタノン(32.92 mL、26.29 g)を約15分以上にわたって加え、これを次いで50 に加温し、50 にて1時間にわたって攪拌した。次いで滴加漏斗を介してNH₄Clを加え、得られた混合物を約15分以上にわたって65 に加温し、次いで15分にかけて65 にて攪拌した。得られた層は分離し、有機層と水層の間の無色の層が上方の有機層を保持した。有機層を65 にて水(20.00 mL)中塩化アンモニウム(3.21 g)溶液で洗浄し、得られた3層を分離した。有機層を約15分以上にわたって65 に加熱し、15分以上にわたって55 に冷却し、次いで3(R), 4(R), 5(S)-トリアセトキシ-6(S)-{3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-チオフェン-2-イルメチル]-4-メチル-フェニル}-テトラヒドロ-ピラン-2(R)-イルメチルエステル酢酸(1.15 g)を加えた。得られた混合物を6時間にわたって55 にて攪拌し、約15時間以上にわたって1 に冷却し、次いで5時間にわたって1 にて攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール(2×114 mL)で洗浄し、次いで減圧下60 にて乾燥したところ、表題化合物が固体として生成した。

30

40

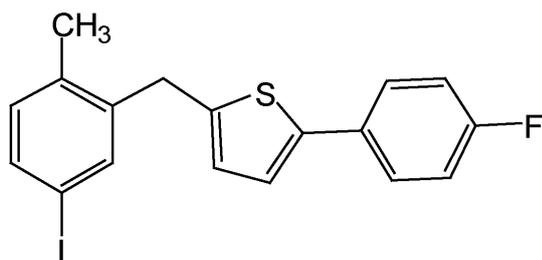
【0305】

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

50

【0306】

【化59】



【0307】

以下の反応はアルゴン雰囲気下で実施した。

【0308】

工程A：4-フルオロ-フェニルマグネシウムブロミド

2-Me-THF (80 mL、0.1 L/モル)をMg (19.44 g、0.8モル)に加え、得られた混合物を低速で撹拌した。1-ブロモ-4-フルオロ-ベンゼン (142.8 g、0.816モル)を2-Me-THF (200 mL、0.25 L/モル)に溶解し、この溶液をMg混合物に25 mL加えた。得られた混合物を約43 に加熱し、残りの1-ブロモ-4-フルオロベンゼン溶液を約40分かけて加えつつ、混合物を還流温度に維持した。1-ブロモ-4-フルオロベンゼンを加えるのに使用した滴加漏斗を2-メチル-THF (40 mL)ですすぎ、このすすぎ液を加えた。得られた混合物を1時間

10

20

【0309】

工程B：2-(4-フルオロフェニル)チオフェン

2-ブロモチオフェン (130.4 g、0.8モル)を2-Me-THF (240 mL、0.3 L/モル)に溶解させ、得られた混合物を2 に冷却した。NiCl₂(dpppe) (2.11 g、4.0 mmol)を添加した後に、上記の工程Aの通りに調製した4-フルオロ-フェニルマグネシウムブロミド溶液を約40分以上にわたって、30 に加えたところ、暗赤色の溶液が生成した。この溶液を次いで22 にて1.5時間にわたって撹拌した。次いで水 (240 mL、0.3 L/モル)中酢酸 (91.7 mL、1.6

30

【0310】

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

DCM (350 mL、1 L/モル)を91.7 gの5-ヨード-2-メチル安息香酸 (91.7 g、0.35モル)に加え、得られた不均質な混合物を22 にて撹拌した。次いで得られた混合物に滴加漏斗を介して塩化チオニル (42.5 g、0.35モル)を加えた。得られた混合物をゆっくりと還流温度に加熱し(加熱時間を通して混合物は無色の溶液になり、ガスの発生が観察された)、次いで1時間にわたって撹拌し、次いで2 に冷却した。得られた混合物に塩化アルミニウム粒 (56.0 g、0.42モル)を加え、次いで2 にて15分にわたって撹拌した。次いで滴加漏斗を介して2-(4-フルオロフェニル)チオフェン (0.35モル, 89.7% w/w)のDCM (0.5 L/モル)溶液を10分かけて加え、添加時に温度を10 に上昇させた。得られた混合物を20 にて2時間にわたって撹拌し、次いで2 に冷却した。追加の塩化アルミニウム粒 (107.3 g、0.805モル)を加え、得られた混合物を15分にわたって撹拌した。滴加漏斗を介してアセトニトリル (210 mL、0.6 L/モル)を20 にて20分かけて加えた。次いで滴加漏斗を介してテトラメチルジシロキサン (131.6 g、0.98モル)を5分かけて加えた。得られた混合物をゆっくりと還流温度 (42)に加熱し

40

50

、還流温度にて3時間維持し、22 に冷却し、次いで16時間にわたって攪拌した。T 35 にて30分かけて水(420 mL、1.2 L/モル)を加え、得られた混合物を15分にわたって強く攪拌した。得られた層を分離し、有機層を水(70 mL、0.2 L/モル)で洗浄し、次いで減圧下50 にて濃縮したところ、表題化合物が残留物として生成した。

【0311】

残留物(62.0 g、理論上0.1モル)を、酢酸エチル(40 mL)と2-プロパノール(50 mL)の混合液中に懸濁した。得られた混合物に炭(1.2 g)を加え、得られた混合物を還流温度に加熱し、次いで15分にわたって攪拌した。得られた混合物を、濾過助剤上で加温濾過し、フィルタを酢酸エチル(10 mL)で洗浄し、濾液と洗浄液を混合して、16時間にわたって2 に冷却した。冷却時間を通して自然性の結晶化が観察された。沈殿物を濾過し、2-プロパノール(50 mL)で洗浄し、減圧下で60 にて乾燥させたところ、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-ヨード-2-メチルベンジル)チオフェンが固体として生成した。

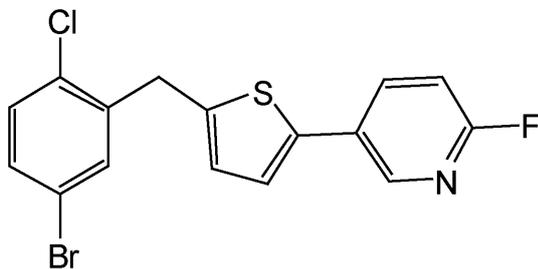
10

【0312】

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

【0313】

【化60】



20

【0314】

工程A：(6-フルオロピリジン-3-イル)マグネシウムプロミド

窒素雰囲気下で、5-プロモ-2-フルオロピリジン(8.8 g、50 mmol)を脱水THF(50 mL)に溶解させた。得られた混合物に、次いでsec-ブチルMgCl·LiCl(THF中15%、1.5当量)を室温にて約30分かけて加え、得られた混合物を室温にて2時間にわたって攪拌した。

30

【0315】

工程B：2-フルオロ-5-(チオフェン-2-イル)ピリジン

別個の反応槽に、窒素雰囲気下でNiCl₂(dppp)(0.02当量、0.60 g)とTHF(50 mL)を加えた。2-プロモチオフェン(8.1 g、4.81 mL、50 mmol、1当量)を加え、得られた溶液を2分にわたって攪拌した。次いで、得られた混合物に、上記の工程Aで調製した混合物を0 にて約30分かけて加え、次いで攪拌しながら室温へと加温した。次いで得られた混合物にジエチルエーテルを加え、次いで0 に冷却し、1NのHClで処理した得られた混合物をジエチルエーテルで抽出し(3X)、層を分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、次いで濾過し、濾液を濃縮して、2-フルオロ-5-(チオフェン-2-イル)ピリジンを液体残留物として得た。

40

【0316】

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

窒素雰囲気下で、DCM(30 mL)と1滴のDMFの混合物に、5-プロモ-2-クロロ安息香酸(5.26 g、22.3 mmol)を加えた。得られた混合物に次いで塩化オキサリル(4.26 g、2.93 mL、33.5 mmol、1.5当量)を加え、次いで2時間にわたって攪拌した。得られた混合物を残留物へと濃縮した。残留物にDCM(30

50

mL)を加え、混合物を濃縮した。このDCMの添加操作を2回繰り返した。得られた残留物に次いでDCM(40 mL)中の $AlCl_3$ (3.6 g、1.2当量)を滴加し、得られた混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。次いで反応を水でクエンチし、得られた層を分離し、水層をDCMで抽出した。混合した有機画分を K_2CO_3 で洗浄し、次いで $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮したところ、(5-ブromo-2-クロロフェニル)(5-(6-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)メタノンが残留物として生成した。

【0317】

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

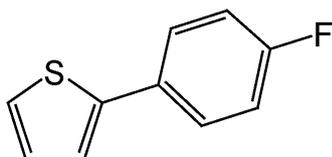
窒素雰囲気下で、(5-ブromo-2-クロロフェニル)(5-(6-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)メタノン(1.96 g、4.9 mmol)をDCM(12.5 mL)に溶解した。次いで得られた混合物にアセトニトリル(12.5 mL)と Et_3SiH (2.29 mL、14.3 mmol、2.9当量)を加え、黄色い懸濁液の形成を得た。懸濁液を0°Cに冷却し、次いで $BF_3 \cdot OEt_2$ (13.8 mmol、1.75 mL、2.8当量)を滴加して処理した。得られた混合物を一晩室温へと加温した。飽和 Na_2CO_3 (6 mL)を加え、得られた混合物をクロロホルムで抽出し、得られた相を分離して、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させて濃縮したところ、残留物が生成した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、次いでメタノールで処理したところ、結果として沈殿物が形成され、これを濾過したところ、5-(5-(5-ブromo-2-クロロベンジル)チオフェン-2-イル)-2-フルオロピリジンが固体として生成した。

【0318】

実施例10: 2-(4-フルオロフェニル)チオフェン

【0319】

【化61】



【0320】

2-ブromoチオフェン(233.0 g、1.43 mol)と、4-フルオロフェニルボロン酸(200.0 g、1.43 mol)と、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(10.0 g、14.2 mmol)と、 Na_2CO_3 (454.5 g、1.5 Lの H_2O 中4.3 mol)水溶液の、1,2-ジメトキシエタン(2 L)溶液を75~80°C(内部温度)にて2時間にわたって攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、次いで一晩攪拌した。固体を分離し、廃棄した。液体を水で洗浄した(2 x 500 mL)。混合した水層をジエチルエーテルで抽出した(2 x 500 mL)。混合した有機層を次いで $NaCl$ 上で乾燥させ、濃縮し、フラスコ蒸留により精製したところ、表題化合物が白色の固体として精製した。

【0321】

実施例11

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

【0322】

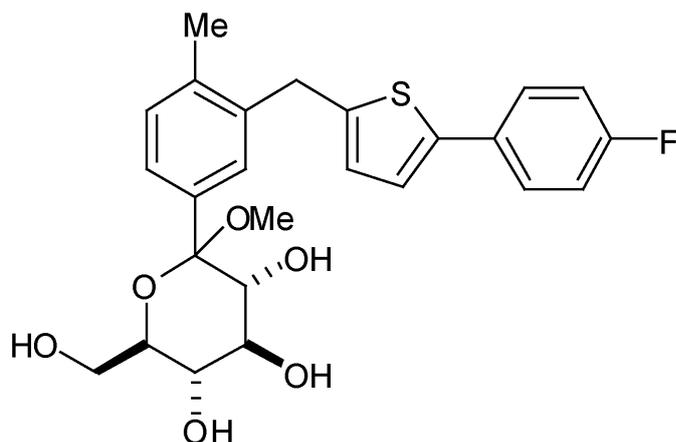
10

20

30

40

【化62】



10

【0323】

2 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン (40.0 g) の無水 THF (200 mL) 溶液に、 N_2 下、0 ~ 5 °C にて、i - プロピルマグネシウムクロリド / 塩化リチウムの THF (14.5 wt %, 76.4 g) 溶液を滴加した。混合物を同様の温度にて 1 時間にわたって攪拌し、次いで 0 ~ 5 °C にて混合物を 2, 3, 4, 6 - テトラキス - O - (トリメチルシリル) - D - グルコピラノ - 1, 5 - ラクトン (54.9 g ; 米国特許第 6, 515, 117 号を参照されたい) の無水 THF (80 mL) 溶液に滴加した。反応混合物を 2 時間にわたって攪拌し、冷却下でメタン

スルホン酸 (11.3 g) のメタノール (400 mL) 溶液でクエンチした。完全に添加してから、冷却下で混合物を 2 時間にわたって攪拌し、次いで室温へと加温し、4 時間にわたって攪拌した。冷却下で、混合物を $NaHCO_3$ (4.12 g) の H_2O (400 mL) 溶液中でクエンチした。混合物を室温へと加温し、次いで混合物に n - ヘプタンを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルとトルエンで抽出した。混合した有機層を 5% $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過したところ、メチル 1 - C - (3 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チエニル] メチル } - 4 - メチルフェニル) - D - グルコピラノシドの酢酸エチル及びトルエン溶液を得た (HPLC によるアッセイ収率は 80% ; カラム : Symmetry C18 4.6 mm x 150 mm ; 移動相 : 相 A、 H_2O 中 0.1% TFA ; 相 B、 CH_3CN 中 0.1% TFA)。

20

30

【0324】

m/z (APCI), 443 (M^+ - MeOH)。

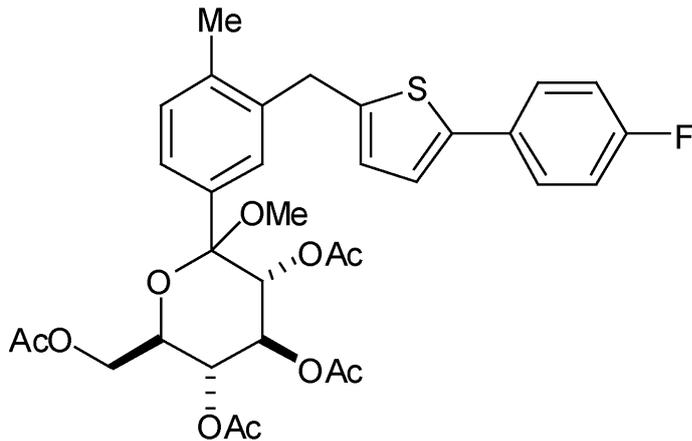
【0325】

実施例 12

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

【0326】

【化63】



10

【0327】

攪拌した、メチル1-C-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルコピラノシド(正味重量10.54g)のトルエン及び酢酸エチル溶液に、室温にてN-メチルモルホリン(11.9g)と4-ジメチルアミノピリジン(217mg)を加えた。溶液を0℃に冷却し、15分未満で無水酢酸(52.7mL)を滴加した。反応混合物を室温へと加温し、15時間にわたって攪拌した。混合物を28%のNH₃水溶液(約31.6mL)でクエンチしながら、pH範囲は6~7に維持した。水を混合物に加え、分離した。有機層を水とブラインで洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルコピラノシド(17.59g)を黄色い油として得た。

20

【0328】

m/z (APCI) 660 (M⁺ + NH₄)。

【0329】

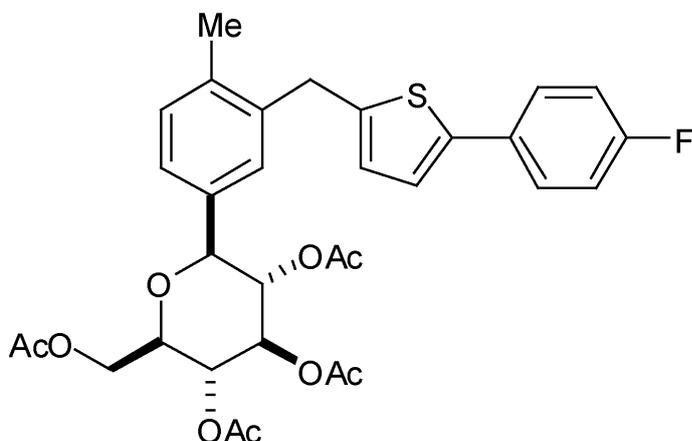
実施例13

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

30

【0330】

【化64】



40

【0331】

攪拌した、上記化合物(正味重量14.25g)のアセトニトリル(114mL)溶液に、室温にてトリエチルシラン(7.74g)を加えた。溶液を0℃に冷却し、三フッ化ホウ素エーテラート(9.45g)を10分にわたって滴加した。この反応混合物を0

50

にて4時間にわたって攪拌した。混合物を、冷却下で10%の K_2CO_3 水溶液(156.8 mL)でクエンチした。この混合物を室温に加温し、15分にわたって攪拌した。分離後、水と酢酸エチルを有機層に加えた。有機層をブラインで洗浄し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をエタノールに懸濁し、濃縮した(2回)。残留物にエタノールを加え、得られた混合物を50にて30分にわたって攪拌し、次いで氷浴で冷却した。沈殿物を濾過し、エタノールで2回洗浄し、次いで乾燥したところ、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルシトール(11.12 g)を白色の結晶として得た。

【0332】

m/z (APCI) 630 ($M^+ + NH_4$); 融点 160 ~ 170。

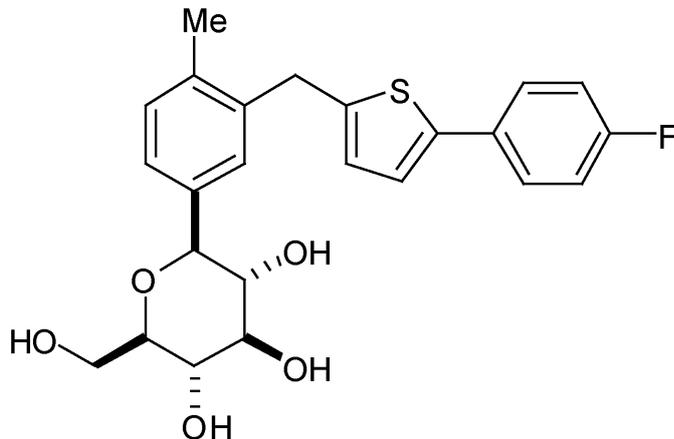
【0333】

実施例 14

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

【0334】

【化65】



【0335】

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルシトール(5 g)を室温にてメタノール(35 mL)とテトラヒドロフラン(25 mL)に溶解させた。LiOH水和物(192 mg)の水(10 mL)中溶液を、20~24にて30分にわたって混合物に滴加した。混合物を室温にて19時間にわたって攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(50 mL)と水(25 mL)に分画し、15分にわたって攪拌し、次いで層を分離した。有機層を水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、活性炭プレコートフィルタを用いて濾過し、濃縮した。得られた残留物を40にて酢酸エチル(11.1 mL)に溶解し、同様の温度にて水(241 mL)を混合物に加えた。n-ヘプタン(5.6 mL)を40にて混合物に加え、次いで同様の温度にて混合物に微量の(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルシトールを加えた。35にて1時間にわたる攪拌の後、n-ヘプタン(2.6 mL)を混合物にゆっくりと加えた。得られた混合物を冷却した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル/n-ヘプタンで洗浄し、次いで乾燥させたところ、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルシトール(2.93 g)の半水化物が白色の結晶として得た。

【0336】

m/z (APCI) 462 ($M^+ + NH_4$); 融点 106 ~ 107

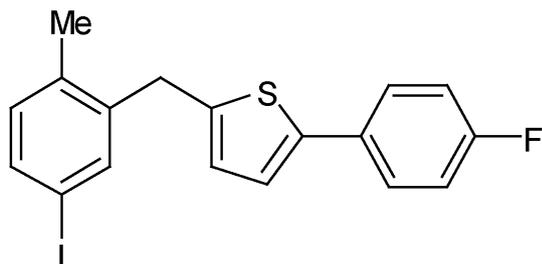
【0337】

実施例15

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

【0338】

【化66】



10

【0339】

2 - (5 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン (100 g) ; (Nomura S.ら、PCT公開、国際公開第2005/012326 (A1)号(2005年2月10日公開)を参照されたい)を、N₂雰囲気下で室温にてトルエン(300 mL)に溶解させた。ヨウ化ナトリウム(83 g)、ヨウ化銅(I)(2.64 g)とN,N'-ジメチルエチレンジアミン(2.94 mL)と、ジグリム(50 mL)を室温にて混合物に加えた。反応混合物を還流温度に加熱して、36時間にわたって攪拌した。40 にて混合物に酢酸エチル(300 mL)を加え、活性炭プレコートフィルタを用いて混合物を濾過した。濾液を5%のNH₃水溶液(100 mL)で2回洗浄した。有機層を水(100 mL)で洗浄し、次いで濃縮した。得られた残留物を、還流温度にて75分にてわたってメタノール(426 mL)に懸濁した。得られたスラリーを25 にて冷却し、1時間にわたって攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで洗浄し、次いで減圧下で50 にて乾燥させたところ、2 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン(94.9 g)が白色の結晶として得られた。

20

【0340】

m/z (APCI), 409 (M⁺ + H); 融点109 ~ 110 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); 7.54 (d, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 3H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H), 6.66 (d, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

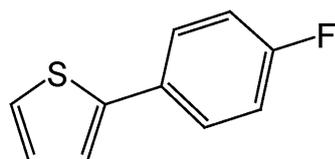
30

【0341】

実施例16: 2 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン

【0342】

【化67】



40

【0343】

攪拌した、2 - ブロモチオフェン(100 g、613.3モル)の脱水THF(220 mL)溶液に、窒素雰囲気下50 にてPd(OAc)₂(13.8 mg、0.06モル)と1,3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(25.3 mg、0.06モル)を加えた。5分後に、THF(613 mL)中の1.05 Mの4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドを6.0時間かけて加えた(TOF = 1750)。得られた混合物を60 にて1時間にわたって攪拌し、次いで30 にて冷却し、氷浴中の2 MのHCl水溶液(600 mL)にゆっくりと注ぎ込んだ。DCM(300 mL)を加え、得られた混合

50

物を分離し、ブライン(200 mL)で洗浄した。MgSO₄(20 g)と活性炭(10 g)を加え、得られた混合物を攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮したところ、表題化合物が残留物として生成し、これを更に精製することなく使用した。

【0344】

実施例17:

経口固形製剤 - 予想される実施例(Prophetic Example)

経口組成物の具体的な実施形態として、上記実施例5又は実施例6で調製した化合物100 mgを、十分な微粉乳糖と共に配合して、580 ~ 590 mgの合計量を達成し、サイズ0の硬質ゲルカプセル剤に充填した。

【0345】

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

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 12/578,934

(32)優先日 平成21年10月14日(2009.10.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ブロークス, ルデイ・ローラン・マリア
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0

(72)発明者 ニースト, パトリク・ユベール・ジエイ
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0

(72)発明者 初田 正典
大阪市中央区北浜 2 - 6 - 1 8

(72)発明者 吉永 雅彦
大阪市中央区北浜 2 - 6 - 1 8

(72)発明者 矢田 光宏
大阪市中央区北浜 2 - 6 - 1 8

(72)発明者 テレハ, クリストファー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 7 7 スプリングハウス・ウエルシユアンドマツキーンロー
ズ

合議体

審判長 中田 とし子

審判官 富永 保

審判官 木村 敏康

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 3 2 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 0 9 9 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 5 8 7 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 0 0 1 1 (WO, A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 0 8 3 7 1 (JP, A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 8 6 8 3 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)