

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5175191号
(P5175191)

(45) 発行日 平成25年4月3日(2013.4.3)

(24) 登録日 平成25年1月11日(2013.1.11)

(51) Int.Cl.

C07D 309/10 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)

F 1

C07D 309/10 C S P
C07D 407/12

請求項の数 6 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2008-528491 (P2008-528491)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月28日 (2006.8.28)
 (65) 公表番号 特表2009-506094 (P2009-506094A)
 (43) 公表日 平成21年2月12日 (2009.2.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2006/065710
 (87) 國際公開番号 WO2007/025943
 (87) 國際公開日 平成19年3月8日 (2007.3.8)
 審査請求日 平成21年8月27日 (2009.8.27)
 (31) 優先権主張番号 05018795.4
 (32) 優先日 平成17年8月30日 (2005.8.30)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 05019086.7
 (32) 優先日 平成17年9月2日 (2005.9.2)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

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

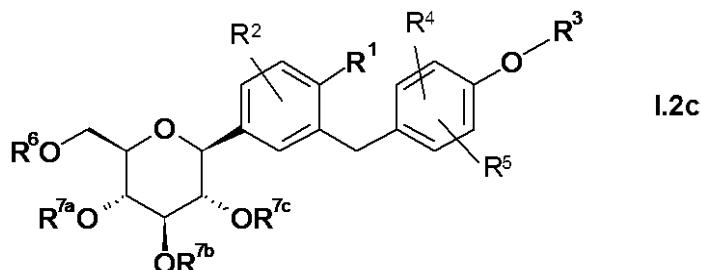
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】グリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体、該化合物を含有する医薬品及びその使用と製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I.2c で表されるグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体、それらの混合物又はその塩。



10

(式中、

R¹は水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、エトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシ、R²は水素を示し、R³は1~4個の置換基L2で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシリ、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル若しくはテトラヒドロピラン-4-イル又はR³は1~2個のL2置換基で置換されたシク

20

ロペンタノイル又はシクロヘキサノイルを表し、
 R^4 、 R^5 は互いに独立して水素又はフッ素を表し、
 L_2 は互いに独立して水酸基、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及び C_{1-4} -アルキルオキシカルボニルの中から選択され、
 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は水素であり、
 L_2 における前記アルキル基は直鎖又は分岐しても良い。)

【請求項 2】

R^1 がメチル又は塩素である、請求項 1 に記載のグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体。

10

【請求項 3】

L_2 が水酸基、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルである、請求項 1 に記載のグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体。

【請求項 4】

R^3 が 2 - ヒドロキシ - シクロプロピル、2 - ヒドロキシ - シクロブチル、3 - ヒドロキシ - シクロブチル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル、3 - ヒドロキシ - シクロペンチル、2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル、3 - ヒドロキシ - シクロヘキシル、4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル、2 - メトキシ - シクロプロピル、2 - メトキシ - シクロブチル、3 - メトキシ - シクロブチル、2 - メトキシ - シクロペンチル、3 - メトキシ - シクロペンチル、2 - メトキシ - シクロヘキシル、3 - メトキシ - シクロヘキシル、4 - メトキシ - シクロヘキシル、1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル、1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル、1 - メトキシメチル - シクロペンチル、1 - メトキシメチル - シクロヘキシル、4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 3 - イル、4 - メトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - イル、3 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル又は4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 3 - イルである、請求項 1 に記載のグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体。

20

【請求項 5】

R^4 及び R^5 が水素である、請求項 1 に記載のグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体。

30

【請求項 6】

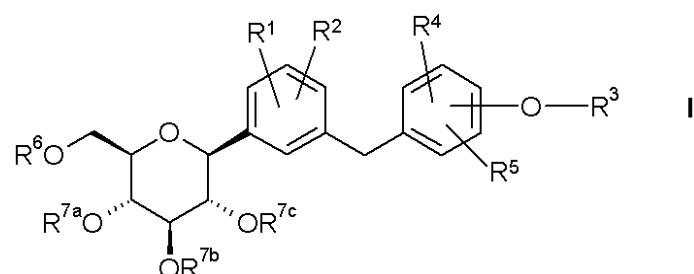
無機酸又は有機酸と、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物との生理学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は一般式 I で表されるグリコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体に関する。



式中、 R^1 ~ R^6 及び R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は、以下に記載されるとおりであり、これらの互変異性体、立体異性体、混合物及び塩を含む。本発明はさらに、代謝疾患治療用医薬組成物を調製する為の本発明の化合物の使用方法ならびに、本発明記載の式 I の化合物を含む医薬組成物にも関する。さらに本発明は、本発明の化合物ならびに、医薬組成物の製造方法に

40

50

も関する。

【0002】

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

【0003】

グルコピラノシリオキシ及びグルコピラノシリ置換芳香族基及びそれらの調製と、SGLT2阻害薬として可能性のある作用については、国際出願公報WO98/31697、WO01/27128、WO02/083066、WO03/099836、WO2004/063209、WO2004/080990、WO2004/013118、WO2004/052902、WO2004/052903、WO2005/092877及び米国特許出願第2003/0114390号から公知である。 10

【0004】

(発明の目的)

本発明の目的は、新規なピラノシリ置換ベンゼン誘導体、とりわけナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対して活性を有する誘導体を見出すことである。本発明のさらなる目的は、in vitro及び/又はin vivoにおいてナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対するより優れた阻害効果を有し、及び/又は薬理学的及び/又は薬物動態学的及び/又は物理学的なより優れた特性を有するピラノシリ置換ベンゼン誘導体を発見することである。

【0005】

20

本発明の更なる目的は、代謝疾患、特に糖尿病の予防及び/又は治療を目的とした新規医薬組成物を提供することである。

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供することを記載する。

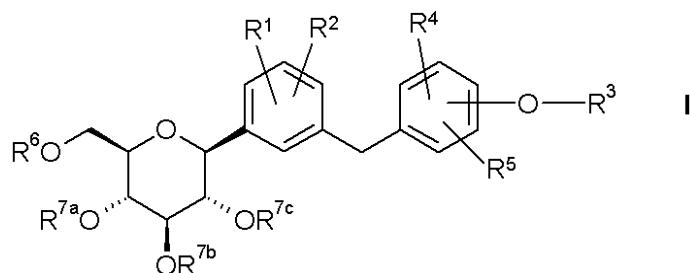
本発明の他の目的については、前述及び後述の所見から直接的に当業者にとって明らかなものになるだろう。

【0006】

(発明の対象)

本発明の第1の態様は、一般式Iで示されるグルコピラノシリ置換ベンジルベンゼン誘導体、その互変異生体、立体異性体、それらの混合物及び塩に関する。

30



(式中、

R¹は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₄-アルコキシ、C₂₋₄-アルケニル-C₁₋₄-アルコキシ、C₂₋₄-アルキニル-C₁₋₄-アルコキシ、1~3個のフッ素原子で置換されたメチル、1~5個のフッ素原子で置換されたエチル、1~3個のフッ素原子で置換されたメトキシ、1~5個のフッ素原子で置換されたエトキシ、水酸基又はC₁₋₃-アルコキシ基で置換されたC₁₋₄-アルキル、水酸基又はC₁₋₃-アルコキシ基で置換されたC₂₋₄-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、水酸基、アミノ、ニトロ又はシアノを表し、前記C₅₋₆-シクロアルキル基においてメチレン基はOで置き換わっても良い。 40

R²は水素、フッ素、塩素、臭素、水酸基、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、シアノ又はニトロを表し、前記アルキル又はアルコキシ基はフッ素でモノ-またはポリ置換されてい

50

ても良く、

R^3 は1～4個の置換基 L_2 で置換されている C_{3-7} -シクロアルキル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルを表し、又は R^3 は1～4個の L_2 置換基で置換された C_{5-7} -シクロアルカノイルを表し、

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

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

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

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに独立して水素、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルから選択され、前記アリール基はそれぞれ独立して同一の又は異なる L_1 に示す基で置換されていても良く、

前記定義中記載のアリール基はフェニル又はナフチル基を意味し、記載されたように置換されていても良く、

特に記載のない限り、前記アルキル基は直鎖又は分岐していても良い。)

【0007】

本発明の式Iで表される化合物及びその生理学的に許容可能な塩は、評価すべき薬理学的特性、とりわけナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に対する阻害作用を有する。さらに、本発明の化合物はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT1についても阻害作用を有しても良い。本発明の化合物の可能性のあるSGLT1に対する阻害作用と比較してSGLT2を選択的に阻害することが好ましい。

【0008】

本発明はまた、本発明の化合物と無機又は有機酸との生理学的に許容可能な塩に関する。

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

【0009】

本発明はまた、医薬組成物の調製の為の、少なくとも1種の本発明の化合物又はその生理学的に許容可能な塩のうち1種の使用に関する。当該医薬組成物はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2の阻害に影響される疾患又は症状の治療又は予防又に適している。

【0010】

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

【0011】

本発明はまた、少なくとも1種の本発明の化合物又はその生理学的に許容可能な塩のうちの1種のナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2の阻害を目的とした医薬組成物の調製の為の使用に関する。

【0012】

本発明はさらに、本発明の化合物又はその生理学的に許容可能な塩のうち1種が1以上の活性を持たない担体及び/又は希釈剤に非科学的手法を用いて組み込まれることに特徴

10

20

30

40

50

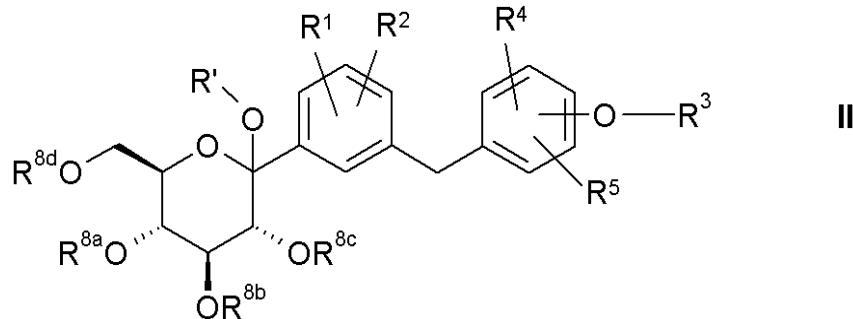
を持つ、本発明の医薬組成物の製造方法に関する。

【0013】

本発明はまた、本発明の一般式Iの化合物の製造方法にも関し、前記製造方法は、

a)本明細書に前述及び後述する一般式Iの化合物を調製するために、

一般式IIの化合物をルイス酸又はブレンステッド酸の存在下で還元剤と反応させ、存在するいずれの保護基も同時または順次に開裂させ、



(式中

R'は水素、C_{1~4}-アルキル、(C_{1~18}-アルキル)カルボニル、(C_{1~18}-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール(C_{1~3}-アルキル)-カルボニル、を表す。前記アルキル又はアリール基はハロゲンでモノ-又はポリ置換されていても良い。

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基について前記及び後述したうちひとつの定義を有し、又はベンジル基又はRaRbRcSi基又はケタール又はアセタール基を示し、とりわけアルキリデン又はアリールアルキリデンケタール又はアセタール基を表し、いずれの場合も2つの隣接する置換基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は、環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基、又は、1,2-ジ(C_{1~3}-アルコキシ)-1,2-ジ(C_{1~3}-アルキル)-エチレンブリッジを形成しても良く、この場合、上述のエチレンブリッジは、ピラノース環の2個の隣接する炭素原子及び2つの酸素原子とが一緒になって置換ジオキサン環を形成し、アルキル基、アリール基及び/又はベンジル基がハロゲン又はC_{1~3}-アルコキシでモノ置換又はポリ置換されていてもよく、及び、ベンジル基はジ-(C_{1~3}-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく、及び、

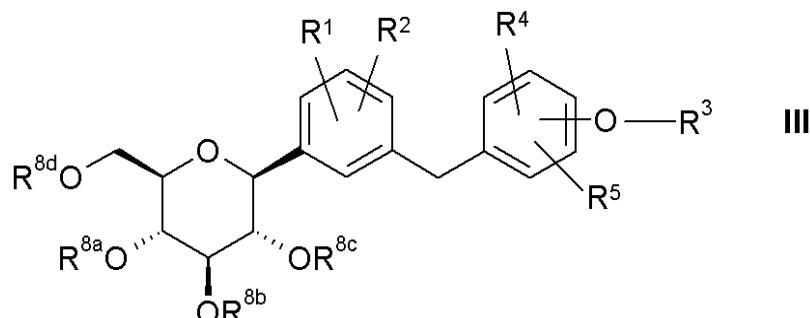
R^a、R^b、R^cは互いに独立してC_{1~4}-アルキル、アリール又はアリールC_{1~3}-アルキルを示し、前記アリール基又はアルキル基はハロゲンでモノ置換又はポリ置換されていてもよく、上記、基の定義で記載したアリール基は、フェニル基又はナフチル基を意味し、好ましくはフェニル基を意味し、

及びR¹~R⁵及びR⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は本明細書前述及び後述の通りである。)

又は、

【0014】

b)R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が水素を表す一般式Iの化合物を調製するために、一般式IIIの化合物を加水分解し、



(式中、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及びR¹~R⁵は、本明細書前述及び後述の通りであるが、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}基のうち少なくとも1つは水素ではない。)

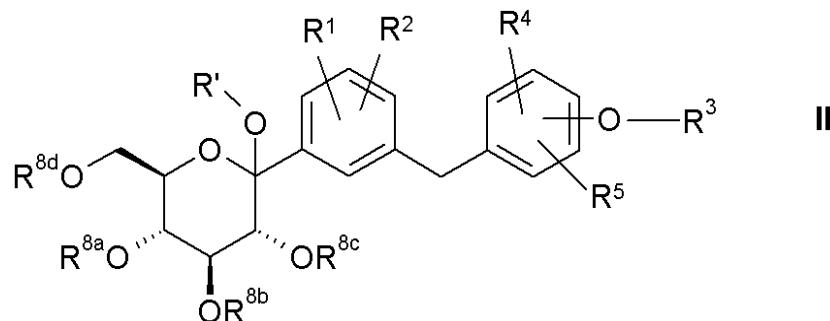
さらに所望であれば、こうして得られた、R⁶が水素原子である一般式Iの化合物を、アシ

50

ル化して一般式Iで表わされる対応のアシリル化合物に変換、及び／又は、必要であれば、前記の反応で使用された保護基をいずれも開裂、及び／又は、所望であれば、こうして得られた一般式Iの化合物を立体異性体に分離、及び／又は、所望であれば、こうして得られた一般式Iの化合物をその塩に、とりわけ製薬的使用のために生理学的に許容される塩に変換することを特徴とする製造方法に関する。

【0015】

さらに、本発明は、一般式IIで表わされる化合物の製造方法に関する。



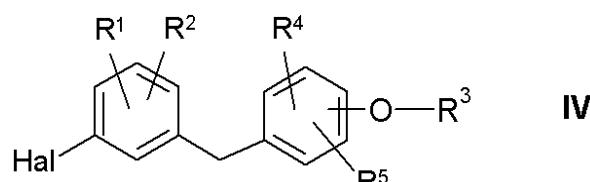
(式中R'は水素、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルを表し、前記のアルキル又はアリール基はハロゲンによりモノ-又はポリ置換されていても良く、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基について記載の定義の1つを有するか、ベンジル基又はR^aR^bR^cSi基又はケタール基もしくはアセタール基を示し、いずれの場合も2つの隣り合う基、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は、環状シリルケタール、ケタール又はアセタール基を形成してもよく、あるいはピラノース環の2個の酸素原子と共に、置換2,3-オキシジオキサン環、とりわけ2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成してもよく、アルキル、アリール及び／又はベンジル基はハロゲン又はC₁₋₃-アルコキシ基でモノ置換又はポリ置換されていてもよく、及び、ベンジル基はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基で置換されていてもよく、

R^a、R^b、R^cは互いに独立してC₁₋₄-アルキル、アリール又はアリール-C₁₋₃-アルキルを示し、前記アルキル基又は該アリール基はハロゲンでモノ置換又はポリ置換されていてもよく、

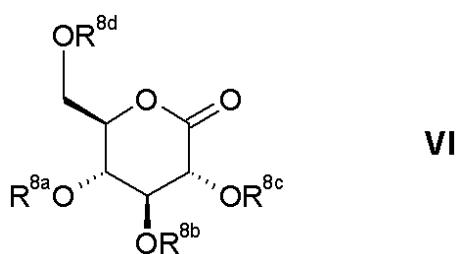
上記の基の定義で記載したアリール基は、フェニル基又はナフチル基を意味し、好ましくはフェニル基を意味し、

及びR¹～R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は本明細書前述及び後述の通りである。)

ハロゲン-金属交換又は一般式IVのハロゲン-ベンジルベンゼン化合物の炭素-ハロゲン結合中の金属の挿入及び続く金属交換反応によって得ることができる有機金属化合物(V)



(式中、Halは塩素、臭素、ヨウ素を示し、R¹～R⁵は本明細書前述及び後述の通りである。)を、一般式VIのグルコノラクトンに加え、



(式中、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は前述及び後述の通りである。)

及び、得られた付加物は好ましくはin situで水又はアルコールR'-OH(式中R'は任意で置換C₁₋₄-アルキルを表す。)と、

10

酸(例えばメタンスルホン酸、硫酸、塩酸、酢酸、又は塩化アンモニウム)の存在下反応させ、さらに任意に水(R'はH)との反応で得られた生産物を例えれば対応する酸塩化物又は酸無水物等のアシル化剤と引き続き反応させて、式IIの生成物(式II中、R'は(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルを示し、これらは記載されているように置換されてもよい)に変換する、製造方法に関する。

前記の中間体、とりわけ式IV、II、及びIIIの中間体も本発明の対象である。

【0016】

(発明の詳細な説明)

20

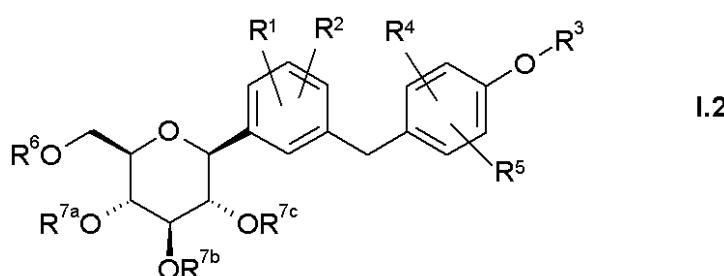
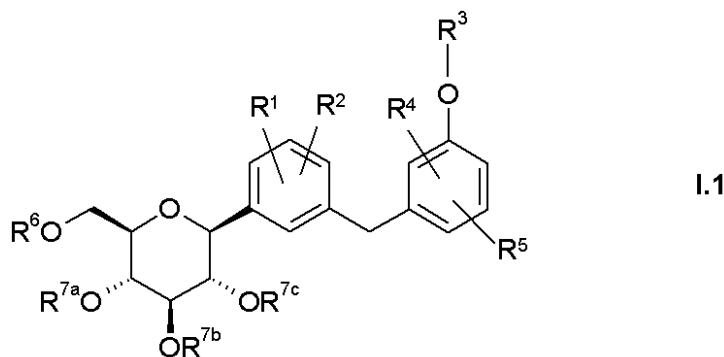
特に記載のない限り、基、残基及び置換基、とりわけR¹～R⁵、L1、L2、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は、本明細書前述及び後述の通りである。

残基、置換基又は基が、1つの化合物で(例えばL1及びL2のように)何度か出てくる場合、それらは同一の定義又は異なる定義を有していてもよい。

本発明の化合物の基及び置換基それぞれのいくつかの好ましい定義は以下に記載する。

【0017】

-O-R³基は-CH₂-ブリッジに対してフェニル環のメタ又はパラ位にあるのが好ましい。以下の式I.1及びI.2に相当し、特に式I.2が好ましい。



【0018】

R¹基は好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、1～3個のフッ素原子で置換されたメチル、1～3個のフッ素原子で置換されたメトキシ、C₃

40

$C_{3\sim 7}$ -シクロアルキルオキシ又は $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルコキシを表し、当該 $C_{5\sim 6}$ -シクロアルキル基において、メチレン基はOで置き換わっても良い。

【0019】

特に好ましいR¹の定義は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ及びテトラヒドロピラン-4-イル-オキシであって、とりわけメチル及び塩素である。

好ましいR²基の定義は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ及び1~3個のフッ素原子で置換されたメチルである。

【0020】

特に好ましいR²基の定義は、水素、フッ素、メトキシ、エトキシ及びメチルであり、とりわけ水素である。 10

【0021】

好ましいR³基の定義は、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、とりわけシクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル又はテトラヒドロピラン-4-イルであり、1又は2つの置換基L₂で置換されており、とりわけ1つの置換基L₂で置換されたシクロペンチル及びシクロヘキシリである。加えて、好ましいR³基の定義はシクロペンタノニル又はシクロヘキサノニルであって、これらは1または2つの置換基L₂で置換されていても良い。

【0022】

とりわけ好ましいR³の定義の例は2-ヒドロキシ-シクロプロビル、2-ヒドロキシ-シクロブチル、3-ヒドロキシ-シクロブチル、2-ヒドロキシ-シクロペンチル、3-ヒドロキシ-シクロペンチル、2-ヒドロキシ-シクロヘキシリ、3-ヒドロキシ-シクロヘキシリ、4-ヒドロキシ-シクロヘキシリ、2-メトキシ-シクロプロビル、2-メトキシ-シクロブチル、3-メトキシ-シクロブチル、2-メトキシ-シクロペンチル、3-メトキシ-シクロヘキシリ、4-メトキシ-シクロヘキシリ、1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル、1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシリ、1-メトキシメチル-シクロペンチル、1-メトキシメチル-シクロヘキシリ、4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-3-イル、4-メトキシ-テトラヒドロフラン-3-イル、3-ヒドロキシ-テトラヒドロピラン-4-イル及び4-ヒドロキシ-テトラヒドロピラン-3-イルであり、さらにもう1つの置換基L₂で置換されていても良い。とりわけ好ましいR³の定義のさらなる例は2-オキソ-シクロペンチル及び2-オキソ-シクロヘキシリであり、さらにもう1つの置換基L₂で置換されていても良い。 20

【0023】

R³基が置換基L₂（水酸基、アミノ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-アミノ又はジ($C_{1\sim 3}$ -アルキル)-アミノ）を有するテトラヒドロフラニル-又はテトラヒドロピラニル環を表す場合には、この置換基L₂は好ましくはテトラヒドロフラニル-又はテトラヒドロピラニル環の、酸素原子の隣の炭素原子に結合していないことが好ましい。

【0024】

好ましくはL₁基は互いに独立してフッ素、塩素、臭素、シアノ、水酸基、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びジ($C_{1\sim 3}$ -アルキル)-アミノから選択される。 40

とりわけ好ましくはL₁基はフッ素、塩素、水酸基、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノから選択され、とりわけメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノから選択される。

【0025】

L₂基は互いに独立してフッ素、水酸基、ヒドロキシ- $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル-カルボキシアミノ、ヒドロキシカルボニル及び $C_{1\sim 4}$ -アルコキシカルボニルから選択されることが好ましい。 50

【0026】

とりわけ好ましくは、L2基はフッ素、水酸基、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルコキシカルボニルから選択され、さらに好ましくは水酸基、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルから選択される。

【0027】

R⁴基は水素及びフッ素であることが好ましく、特に水素であることが好ましい。

R⁵基は水素及びフッ素であることが好ましく、特に水素であることが好ましい。

【0028】

本発明においてR⁶基は、好ましくは水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、C₁₋₈-アルキルカルボニル又はベンゾイルを表し、好ましくは水素又は(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル又はC₁₋₆-アルキルカルボニルと表さされ、特に好ましくは水素、メチルカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルであり、最も特に好ましくは水素である。

10

【0029】

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

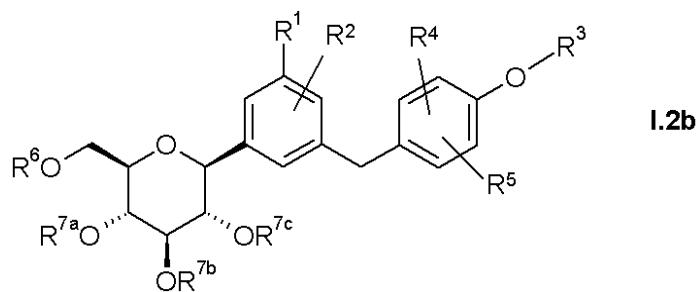
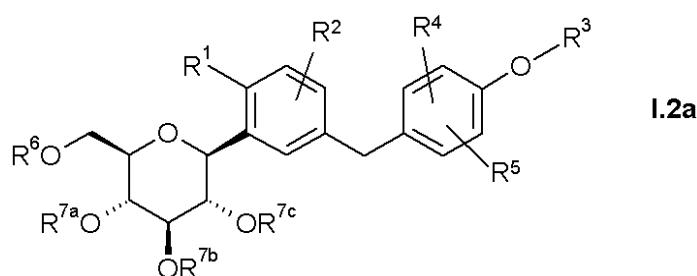
20

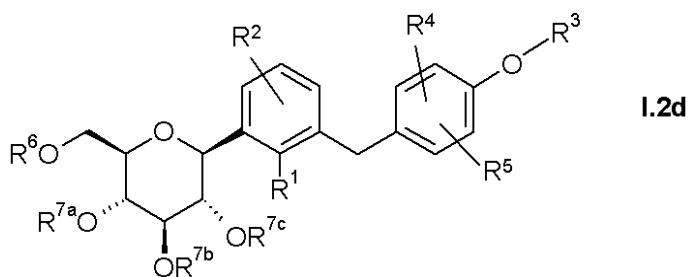
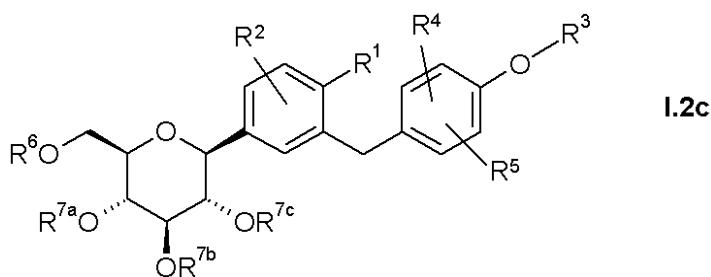
【0030】

式Iの化合物のうち、本発明におけるR⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が水素以外のもの、例えばC₁₋₈-アルキルカルボニルである場合には、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が水素を表す式Iの化合物の合成の中間生産物として適しており好ましい。

【0031】

一般式Iの化合物は式I.2a～I.2dから選択されることがとりわけ好ましく、特にI.2cであって、互変異性体、立体異性体、それらの混合物及びその塩を含む。





10

(式中、R¹～R⁶及びR^{7a}、R^{7b}、R^{7c}基は、前述の定義の1つを有するが、とりわけ好適なものとして挙げた定義の1つを有するもので、特に

R¹は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、1～3個のフッ素原子で置換したメチル基、1～3個のフッ素原子で置換したメトキシ基、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ又はC₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシを表し、前記C₅₋₆-シクロアルキル基においてメチレン基はOで置き換わっても良い。R¹は特に好ましくは、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシを表し、

R²は水素、フッ素、メトキシ、エトキシ又はメチルを表し、とりわけ水素を表し、R³はC₃₋₇-シクロアルキル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルを表し、とりわけ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル又は1～4個の置換基L₂で置換されたテトラヒドロピラン-4-イルを表し、又はR³はシクロペントナリル又は1又は2個のL₂置換基で置換されたシクロヘキサノニルを表す。

R⁴は水素又はフッ素を表し、特に水素を表し、

R⁵は水素又はフッ素を表し、特に水素を表し、

L₁は互いに独立してフッ素、塩素、臭素、シアノ、水酸基、C₁₋₃-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノの中から選択され、とりわけ、フッ素、塩素、水酸基、メチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノの中から選択され、最も好ましくはメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノの中から選択され、

L₂は互いに独立してフッ素、水酸基、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄-アルキルカルボキシカルボニル及びC₁₋₄-アルキルオキシカルボニルから、とりわけ水酸基、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルから選択され、

R⁶は水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₆-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、メチルカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルを表し、最も特に好ましくは水素を表す。

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立して水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、

20

30

40

50

メチルカルボニル又はエチルカルボニルを表し、とりわけ好ましくは水素を表す。)

【 0 0 3 2 】

前述の変形例によれば、他の好ましい化合物は式中置換基-O-R³を有するフェニル基は少なくとも1つの他の置換基R⁴及び/又は水素と異なるR⁵を有する。この変形例によれば、とりわけ好ましい化合物は置換基R⁴がフッ素である化合物である。

【 0 0 3 3 】

以下の実験セクションに記載した一般式1で表される化合物及びその誘導体において、前記R⁶が水素以外の本発明における定義を有し、とりわけ前記R⁶がアセチル、エトキシカルボニル又はメトキシカルボニルを表すものは、その互変異性体、立体異性体、それらの混合物を含み、本発明の他の変形例にしたがって好ましい。

10

【 0 0 3 4 】

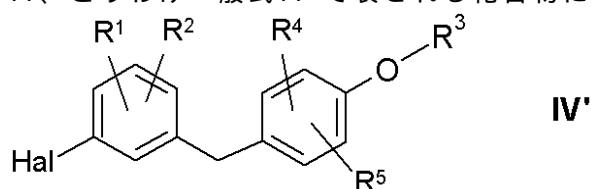
本発明の製造方法において、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は本明細書において上記定義した通りであることが好ましい。さらに、R'はH、C₁₋₃-アルキル又はベンジルを表し、とりわけH、エチル又はメチルを表す。R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}基は互いに独立してH、C₁₋₄-アルキルカルボニル又はベンジルを表し、とりわけ、H、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルを表す。

10

【 0 0 3 5 】

本発明はまた本発明の化合物の合成における中間生成物又は出発物質としての、一般式IV、とりわけ一般式IV'で表される化合物に関する。

20

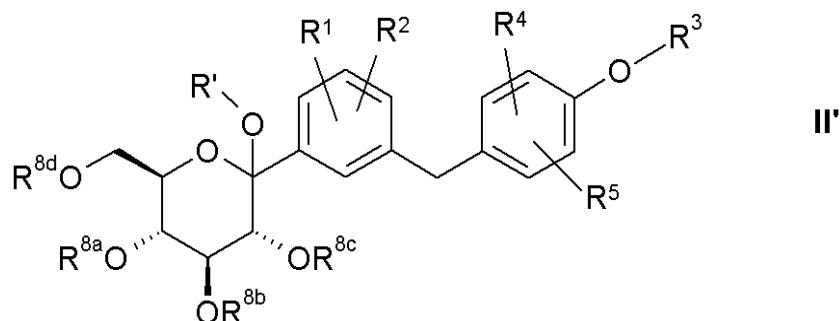


(式中Halは塩素、臭素又はヨウ素を表し、及びR¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は前記定義の通りである。とりわけ、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は以下の式I. 2 a ~ I. 2 dで示される意味を有することが好ましい。)

【 0 0 3 6 】

本発明はまた一般式II、特に一般式II'で表される化合物に関する。

30



(式中R'、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は前記及び後記定義の通りであり、とりわけ式中R'はH、C₁₋₃-アルキル又はベンジル、特にH、エチル又はメチルを表し、及びR^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}は互いに独立してH、C₁₋₄-アルキルカルボニル又はベンジル、特にH、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルを表し及びR¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は前記定義の通りである。これらの化合物は本発明の化合物の合成における中間生成物又は出発物質として提供される。とりわけ、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は以下の式I. 2 a ~ I. 2 dで示される定義を有することが好ましい。)

40

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物を記載するために前記及び後記で使用されるいくつかの用語を以下により厳密に定義する。

【 0 0 3 8 】

50

ハロゲンという用語は、F、Cl、Br 及びIから、とりわけF、Cl及びBrから選ばれた原子を表す。

【0039】

C_{1-n} -アルキルという用語は、前記nは1～18の値を有してもよく、飽和、分岐又は直鎖の1～n個のC原子を有する炭化水素基を表す。そのような基の例にはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、iso-ヘキシル等を含む。

【0040】

C_{2-n} -アルキニルという用語は、前記nは3～6の値を有し、分岐又は直鎖の、2～n個のC原子を有し、及びC=C3重結合を有する炭化水素基を表す。そのような基の例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を含む。特に記載のない限り、アルキニル基は分子の残りに1位のC原子を介して結合する。従って、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル等のような用語は1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イル等の用語と同義である。 C_{2-n} -アルケニル基類についても同様である。

【0041】

C_{1-n} -アルコキシという用語は C_{1-n} -アルキル-O基を表し、前記 C_{1-n} -アルキルは前記定義のとおりである。そのような基の例はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、iso-ペントキシ、neo-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、iso-ヘキソキシなどを含む。

【0042】

C_{1-n} -アルキルカルボニルという用語は C_{1-n} -アルキル-C(=O)基を表し、前記 C_{1-n} -アルキルは前記定義に従う。そのような基の例はメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、iso-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、iso-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、iso-ペンチルカルボニル、neo-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、iso-ヘキシルカルボニル等を含む。

【0043】

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は、飽和モノ-、bi-、tri-又は3～n個のC原子を有するスピロカルボサイクリック基を表す。そのような基の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、デカリニル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチルなどを含む。好ましくは C_{3-7} -シクロアルキルという用語は飽和モノサイクリック基類を表す。

【0044】

C_{5-n} -シクロアルケニルという用語は C_{5-n} -シクロアルキル基を表し、前記 C_{5-n} -シクロアルキル基は本明細書において上記定義した通りであり、さらに少なくとも一つの不飽和C=C二重結合を有するものを表す。

【0045】

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基を表し、前記 C_{3-n} -シクロアルキルは本明細書において上記定義した通りである。

【0046】

トリ-(C_{1-4} -アルキル)シリルという用語は同一の又は2又は3つの異なるアルキル基を有するシリル基から構成される。

【0047】

ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノという用語は同一の又は2つの異なるアルキル基を有するア

10

20

30

40

50

ミノ基から構成される。

【0048】

アリールという用語は、好ましくはナフチル又はフェニルを表し、より好ましくはフェニルを表す。

【0049】

上記及び下記で使用される構造式における名称は、フェニル基のような環状基の置換基の結合が環状基の中央に見られるが、特に述べない限り、この置換基は水素原子を有する環状基のどの位置に結合していても良いことを表す。

【0050】

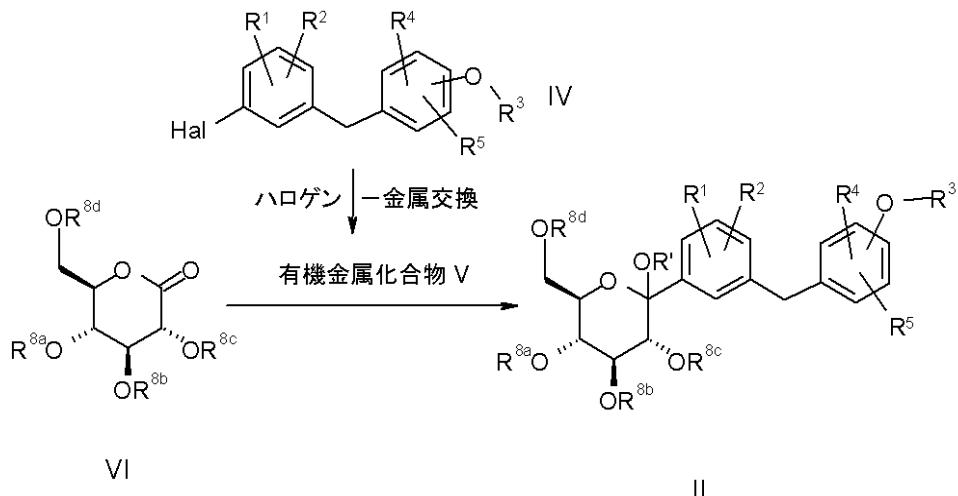
本発明の化合物は基本的に公知の合成方法を用いて得ることができる。当該化合物は、
下記の本発明による方法で得ることが好ましく、その方法を以下詳細に述べる。

【0051】

本発明の式IIのグルコース誘導体は所望するベンジルベンゼン化合物を有機金属化合物(スキーム1)の形で加えることによりD-グルコノラクトン又はその誘導体から合成しても良い。

【0052】

スキーム1:グルコノラクトンへの有機金属化合物の付加



スキーム1の反応は、一般式IVのハロゲン化ベンジルベンゼン化合物(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素を示す)を出発物質として行うことが好ましい。ハロ芳香族化合物IVを出発物質として、いわゆるハロゲン-金属交換反応によって又は炭素-ハロゲン結合中の金属の挿入によって、対応する有機金属化合物(V)を生成することができる。臭素又はヨウ素置換芳香族基のハロゲン-金属交換は、例えば、n-、sec-又はtert-ブチルリチウム等のような有機リチウム化合物で行うことができ、結果、対応するリチウム塩芳香族基を得る。同様なマグネシウム化合物も、臭化イソプロピルマグネシウム又はジイソプロピルマグネシウム等のような適切なグリニヤール化合物を用いてハロゲン-金属交換することで生成することができる。反応温度は好ましくは0~-100℃、特に好ましくは-10~-80℃で、不活性溶媒中で反応を行うことが好ましく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン又は塩化メチレンあるいはこれらの混合物中で行うことが好ましい。こうして得られたマグネシウム化合物又はリチウム化合物は、例えば三塩化セリウム等のような金属塩で任意に金属交換(transmetallised)して付加に適する他の有機金属化合物(V)を形成してもよい。あるいは、ハロ芳香族化合物IVの炭素-ハロゲン結合中に金属を挿入することによって有機金属化合物(V)を調製することもできる。これに適しているのは、例えばリチウム又はマグネシウム等の金属である。有機金属化合物Vを式VIで表されるグルコノラクトン又はその誘導体に付加するには、不活性溶媒又はその混合物中で、好ましくは温度0~-100℃、特に好ましくは-30~

10

20

30

40

50

- 80 で行なうことが好ましく、式IIの化合物が得られる。このリチオ化反応及び／又はカップリング反応も低温にならぬようにマイクロリアクター及び／又はマイクロミキサで行なうのがよい。例えばWO 2004/076470記載の方法と同様である。

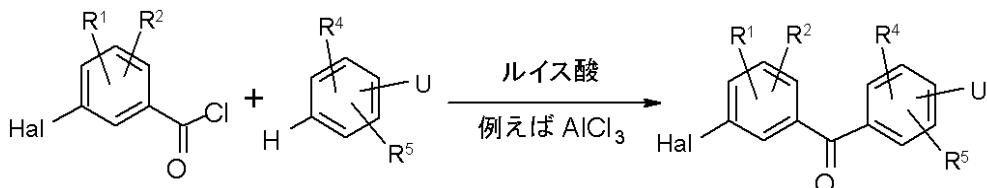
金属化フェニル基を適切に保護されたグルコノラクトンに付加するために好適な溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、トルエン、塩化メチレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン又はこれらの混合物が挙げられる。さらなる補助剤は用いずに反応を行うこともできるし、あるいは、カップリングパートナーが非反応性の場合は、例えばBF₃*OEt₂又はMe₃SiCl等のようなルイス酸の存在下で行ってもよい(M.Schlosser著「Organometallics in Synthesis」John Wiley&Sons社出版、チェスター／ニューヨーク／ブリストン／トロント／シンガポール、1994参照)。R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}基の好ましい定義は、ベンジル、置換ベンジル、トリアルキルシリルで、特に好ましくは、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル及びベンジルである。R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}からなる群の、隣接する2つの基が結合する場合、これらの2つの基は、ベンジリデンアセタール、4-メトキシベンジリデンアセタール、イソプロピルケタール、ジイソプロピルシリリデンケタール基の一部であることが好ましく、あるいは、ピラノース環の隣接する酸素原子とブタンの2位及び3位を介して結合する2,3-ジメトキシ-ブチレン基を構成することが好ましい。R'基は好ましくは水素原子又はC₁₋₄-アルキルを示し、とりわけ水素、メチル又はエチルが好ましい。R'基は、有機金属化合物V又はその誘導体をグルコノラクトンVIに付加後、挿入される。そのために、例えばメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸又は塩酸等の酸の存在下で、例えばメタノールもしくはエタノール等のアルコール又は水等で反応溶液を処理する。

【0053】

式IVのハロ芳香族化合物の合成は、有機化学における標準的な変換によって、あるいは、少なくとも有機合成における専門家の文献から公知である方法を用いて行なえばよい(とりわけJ.March著「Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版、John Wiley&Sons社出版、チェスター／ニューヨーク／ブリストン／トロント／シンガポール、1992及び当該著書に引用の文献を参照)。さらに特定するならば、芳香族化合物の合成の為の遷移金属及び有機金属化合物の使用は異なる小論中に詳説されている(例えば、L.Brandsma、S.F.Vasilevsky、H.D.Verkruisje著「Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis」Springer-Verlag、ベルリン／ハイデルベルグ、1998; M.Schlosser著「Organometallics in Synthesis」、John Wiley & Sons社出版、チェスター／ニューヨーク／ブリストン／シンガポール、1994, P.J.Stang、F.Diederich著「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、Wiley-VCH社出版、ヴァインハイム、1997及び当該著書に引用の文献参照)。下記に記載の合成方法は一例として示すものである。

【0054】

スキーム2:ジアリールケトンの合成



スキーム2では、式IV及びIVaのハロ芳香族化合物の合成がそれぞれ、塩化ベンゾイルと第二の芳香族基から出発して、フリーデルクラフツ反応によるアシル化条件又はその変形例を適用して行われる際に使用される前駆化合物の調製について示している。第二の芳香族基は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素のようなハロゲン、O-C₁₋₄-アルキル、又は互換性のない残基が保護又は遮蔽されていてもよいO-R³から選択される置換基Uを有する。この典型的な反応は広い基質範囲を有し、通常、触媒の存在下で、例えばAlCl₃、FeCl₃、ヨウ素、鉄、ZnCl₂、硫酸、又はトリフルオロメタンスルホン酸のような触媒を触媒又

10

20

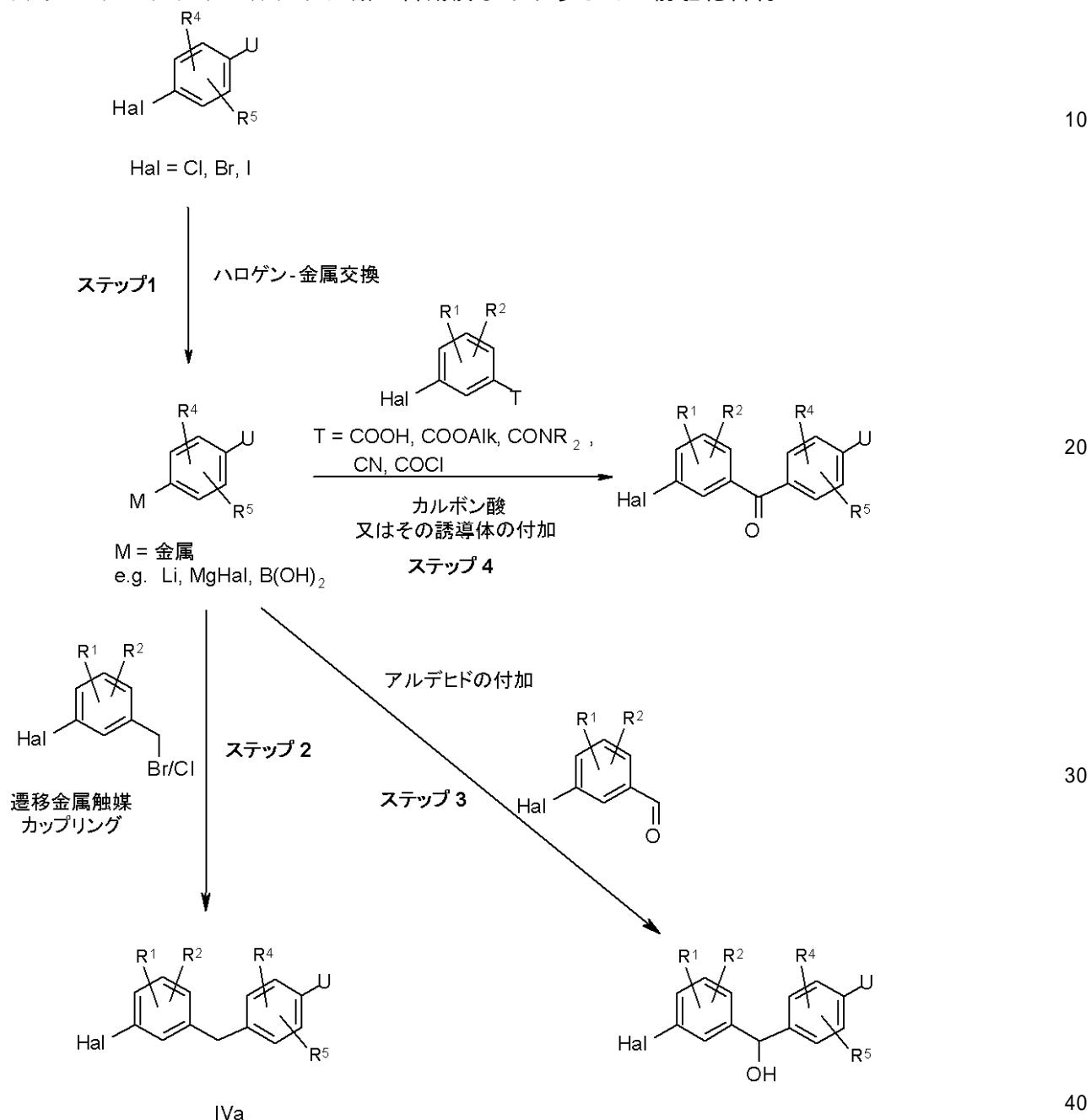
30

40

50

は化学量論的量で使用して行う。塩化ベンゾイルの代わりに、対応するカルボン酸、無水物、エステル又はベンゾニトリルを同様に使用しても良い。反応は好ましくは例えばジクロロメタン及び1、2-ジクロロエタンのような塩素化炭化水素中で、-30～120、好ましくは30～100の温度で行う。しかしながら、溶媒を用いない反応又は電子レンジ内の反応もまた可能である。

スキーム3：ジアリールメタン類の合成及びありうるその前駆化合物



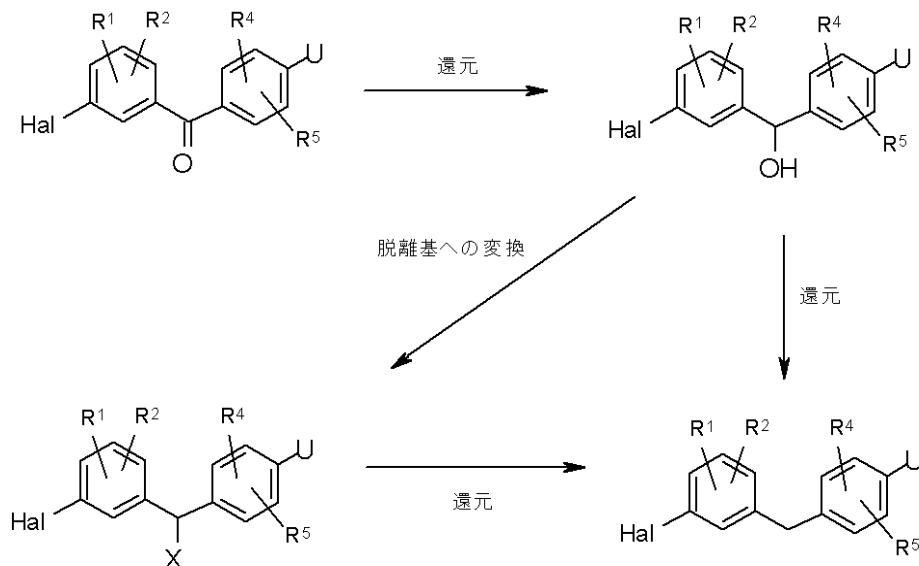
【0055】

スキーム3において、"Alk"という用語はC₁₋₃-アルキルを表し、各置換基Rは互いに独立してH、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシからなる置換基から選択され、残りの置換基R¹～R⁵は、前記明細書で定義されたとおりである。スキーム3は例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、擬ハロゲン基（例えはトリフルオロメタンスルホン酸のような）O-C₁₋₄-アルキル、又は互換性のない残基が保護又は遮蔽されていてもよいO-R₃のような置換基から選択される残基Uを有する金属化フェニル基から始まるジアリールメタン及びそのありうる前駆化合物の合成について図解している。リチウム又はマグネシウムで置換された芳香族化合物は、塩素化、臭素化又はヨウ素化芳香族化合物から、例えはブチルリチウム

、イソプロピルマグネシウムハロゲン化物又はジイソプロピルマグネシウムを用いたハロゲン金属交換反応又は元素状態の金属をハロゲン・炭素結合に挿入することによって合成してもよい。例えばボロン酸、ボロン酸エステル、又はジアルキルアルルボランのような対応するボロン置換化合物はこれらの金属化フェニル基から、ボロン酸エステル又はその誘導体のようなボロン求核試薬を用いた反応により得ることが出来る。さらに、ポリル化芳香族化合物はまた、対応するハロゲン化又は擬ハロゲン化前駆体及びニホウ素又はボラン化合物から、例えばパラジウムのような遷移金属を触媒として用いた反応により調製してもよい(例えば、*Tetrahedron Lett.* 2003 p. 4895 - 4898 及びこの中に引用されている文献参照)。フェニル化合物で置換されたリチウム又はマグネシウムをベンズアルデヒドに付加し(ステップ3)、安息香酸エステル類及び安息香酸類又は、例えばワインレブタイプのようなベンズアミド、ベンゾニトリル類、又は塩化ベンゾイルのようなその誘導体類(ステップ4)に付加する。これらの反応は、更なる遷移金属触媒又は主に、例えばセリウム、亜鉛のような他の金属への金属交換反応無しに行われるが、時には、後者の代替手段の1つを使用することが有利である場合もある。臭化アリール酸をロジウム触媒を用いて、ベンズアルデヒド類に付加することにより、各ジアリールメタノールを得る(例えば*Adv. Synth. Catal.* 2001, p. 343 - 350 及びこの中に引用されている文献参照)。さらに、アリールホウ酸、そのエステル類、ジアルキルアリールボラン類又はアリールトリフルオロボラン類はパラジウムのような遷移金属を媒介して塩化ベンゾイルと結合させ、複合体又はその塩はジアリールケトンを得る。金属化フェニル基類は塩化ベンジル、臭化ベンジル、またはヨウ化ベンジルのようなベンジル求電子試薬と反応させ、ジアリルメタンを得ることが出来る。リチウム又はマグネシウムで誘導退化したフェニル化合物は好ましくは、しかしながら必ずしも必要でないが、銅、鉄、又はパラジウムのような遷移金属の存在下で反応させる(例えば*Org. Lett.* 2001, 3, 2871 - 2874 及びその中で引用されている文献参照)。リチウム又はマグネシウムから、例えばボロン、スズ、シリコン又は亜鉛への金属交換反応は、対応する例えば芳香族ボロン酸、スタンナン、シラン類、又は亜鉛化合物をそれぞれ与え、これらの化合物は例えばベンジルハロゲン化物、リン酸塩、硫酸塩又は安息香酸エステル類のようなベンジル求電子試薬とカップリングする。反応は例えばパラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄のような遷移金属の存在下行われる(*Tetradron Lett.* 2004, p. 8225 - 8228 及びその中で引用されている文献参照)。

【0056】

スキーム4:ジアリールケトン類およびジアリールメタノール類のジアリールメタン類への還元



X = 脱離基、e.g.
Cl, Br, I, OSO₂R, OCOR

IVa

10

20

30

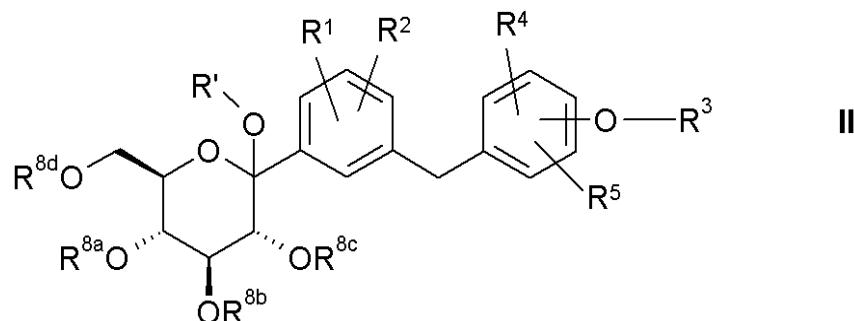
40

50

スキーム4において、置換基RはC_{1~3}-アルキル又はアリールを表し、前記残りの置換基R¹~R⁵は前記定義の通りである。ジアリールケトン又はジアリールメタノールから出発してジアリールメタンには1又は2つの反応工程で到達可能である。Uはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルフォネートのような擬ハロゲン基類、O-C_{1~4}-アルキル、又はO-R³からなる基より選択され、非融和性基は保護又はマスクされる。ジアリールケトンは対応するジフェニルメタノールを介して2段階で又は1段階でジアリールメタンに還元される。2段階の変形例として、ケトンは例えば金属水素化物（例えばNaBH₄、LiAlH₄又はiBu₂AlHのような）のような還元剤を用いて還元し、アルコールを形成する。結果として生じたアルコールはBF₃*OEt₂トリフルオロ酢酸、InCl₃又はAlCl₃のようなルイス酸の存在下、Et₃SiH、NaBH₄、又はPh₂SiClHのような還元剤を用いて所望のジフェニルメタンに変換することが出来る。1段階の工程はケトンから出発し、例えばEt₃SiHのようなシラン、例えばNaBH₄のような水素化ホウ素又はLiAlH₄のような水素化アルミニウムと共に、例えばBF₃*OEt₂、tris(ペンタフルオロフェニル)-ボラン、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム又はInCl₃のようなルイス酸の存在下反応させジフェニルメタンを得る。反応は好ましくはジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、トルエン、又はアセトニトリルのような溶媒中で、-30~150、好ましくは20~100の反応温度で行う。別の実施可能な合成方法の1つは、Pd-木炭のような遷移金属触媒の存在下での水素による還元である。ウォルフ-キシュナー又はその変形による還元も可能である。最初に、ヒドラジン又は例えば1,2-ビス(t-ブチルジメチルシリル)ヒドラジンのようなヒドラジン誘導体を用いて、ケトンをヒドラゾンに変換し、強塩基反応条件と加熱により分解してジフェニルメタンと窒素を生成する。この反応は1段階の反応で行ってもよいし、あるいは、2つの反応段階に分けてヒドラゾン又はその誘導体を単離してから行ってもよい。好適な塩基としては、例えばKOH、NaOH又はKOtBu等が挙げられ、例えば、エチレングリコール、トルエン、DMSO、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール又はt-ブタノール等の溶媒を用いる。溶媒を用いない反応も可能である。この反応は、温度20~250、好ましくは80~200で行う。ウォルフ-キシュナー還元の塩基条件のかわりに、酸条件下で起きるクレメンゼン還元があるが、これも本件で使用可能である。ジアリールメタノール中のアルコール基は例えば塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸、リン酸、又は硫酸のような遊離基に変換され、引き続きジアリールメタンを形成する還元段階は有機化学分野の文献に広く記載されている。対応するジアリールメタンを形成するためのカルボニル基又は例えばヒドロキシルのようなベンジル遊離基の還元は水素を還元剤として例えばパラジウム、ニッケル、ロジウム、又はプラチナのような遷移金属触媒の存在下に行われる。

【0057】

一般式Iの化合物を調製する為に、本発明の製造方法a)において、前記明細書記載の通りに得た一般式IIの化合物はルイス酸又はブレンステッド酸の存在下、還元剤と反応させる。



(式中、R'、R¹~R⁵は上記明細書に記載された通りであり、

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は上記明細書に記載された通りであり、互いに独立し、例えばアセチ

10

20

30

40

50

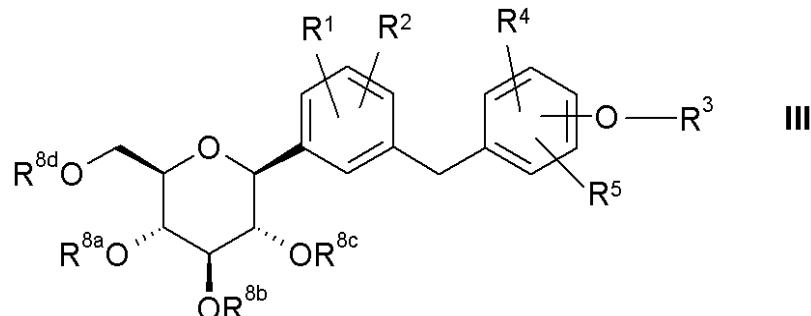
ル、ピバロイル、ベンゾイル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、ベンジル又は置換ベンジルを表し、又は各々2つの隣接するR^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}基はベンジリデンアセタール、ジイソプロピルシリリデンケタール又はイソプロピリデンケタール又はブチレン基の2及び3位を解してピラノース環の酸素原子と結合した2,3-ジメトキシ-ブチレン基と結合し、及びそれらと置換ジオキサンを形成する。)

【0058】

この反応に好適な還元剤としては、例えば、トリエチル-、トリプロピル-、トリイソブロピル-又はジフェニルシラン等のシラン類、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ボラン類、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又はヨウ化サマリウム等が挙げられる。還元は、例えば塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸等の好適なブレンステッド酸、あるいは、例えば三フッ化ホウ素エーテラート、トリメチルシリルトリフレート、四塩化チタン、四塩化スズ、スカンジウムトリフレート又はヨウ化亜鉛等のルイス酸の存在下、あるいはそれらを使わずに行われる。使用する還元剤及び酸に応じて、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、水又はこれらの混合物等の溶媒中、-60 ~ 120で反応を行えばよい。特に好適な試薬の組合せの1つとして、例えば、トリエチルシランと三フッ化ホウ素エーテラートからなる組合せが挙げられるが、これはアセトニトリル又はジクロロメタン中、-60 ~ 60で使用するのが好都合である。さらに、前述の変換を行うには、例えば、パラジウム-木炭又はラネーニッケル等の遷移金属触媒の存在下、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、水又は酢酸等の溶媒中で水素を使用することもできる。

【0059】

あるいは、本発明による方法b)にしたがって式Iの化合物を調製するには、下記一般式IIIの化合物において、前記保護基が開裂される。



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

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

【0060】

10

20

30

40

50

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

【0061】

トリメチルシリル基は、例えば、水、水性溶媒混合物又はメタノールもしくはエタノールのような低級アルコール中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム又はナトリウムメトキシドのような塩基の存在下で開裂させる。水性溶媒又はアルコール系溶媒において、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸等の酸も好適である。有機溶媒中の開裂、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなどの有機溶媒中では、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム等のようなフッ化物試薬の使用も適している。10

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

本明細書における上記の反応において、エチニル、水酸基、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基等の存在するいずれの反応基も、従来からの保護基で反応中は保護することができ、反応後は再び開裂される。

【0065】

例えば、エチニル基の保護基はトリアルキルシリル（例えばトリメチルシリル及びトリイソプロピルシリルのような）又はジアルキル-ヒドロキシメチル（例えば2-ヒドロキシイソプロピル-2-イルのような）であってよい。30

【0066】

例えば、水酸基の保護基は、トリメチルシリル、アセチル、トリチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であってよい。

【0067】

アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基の保護基は例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基であってよい。40

【0068】

さらに、得られた一般式Iの化合物は前記の通りそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分離して得てもよい。したがって例えば、シス/トランス混合物はシス及びトランス異性体に分離し、及び少なくとも一つの光学活性炭素原子を有する化合物は、そのエナンチオマーに分離される。

【0069】

従って、例えば、クロマトグラフィーによってシス/トランス混合物をシス異性体及びトランス異性体に分離することができ、また、ラセミ体として得られた一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法（Allinger N. L. 及び Eliel E. L. 「Topics in Stereochemistry」第6巻、Wiley Interscience (1971) 参照）によって光学異性体に分割することが50

できる。また、少なくとも 2 個の不斉炭素原子を有する一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び / 又は分別結晶(fractional crystallization)によって、それぞれの物理化学的相違を基にしてジアステレオ異性体に分割することができる。また、化合物がラセミ体の形で得られた場合、上記のように引き続きエナンチオマーに分離することができる。

【 0 0 7 0 】

エナンチオマーはキラル相によるカラム分離又は光学活性溶媒からの再結晶または例えば光学活性物質と反応させ、塩又はラセミ化合物とのエステル類やアミド類のような誘導体を形成させることにより分離することが好ましく、前記光学活性物質はとりわけ酸及び活性化された誘導体又はそのアルコール類であることが好ましく、及びこうして得られたジアステレオマー異性の塩又は誘導体類の混合物を例えば溶解度の違いに基づいて、好適な薬剤を反応させることにより、単一のジアストレオメトリック塩又は誘導体から遊離鏡像体が放出されることにより分離することが好ましい。常用される光学活性酸は例えば D- 及び L- 型酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-o-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンフルスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸であってよい。光学活性アルコールは例えば、(+) 又は(-)-メントール及びアミド類の光学活性アシル基、例えば、(+) - 又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってよい。

【 0 0 7 1 】

さらに、式 I の化合物はその塩、とりわけ製剤的使用のために生理学的に許容可能な無機又は有機酸との塩に加工してもよい。本目的の為に使用される酸は例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸である。

【 0 0 7 2 】

さらに、得られた化合物は混合物、例えば 1 : 1 又は 1 : 2 の比率でアミノ酸、とりわけプロリンやフェニルアラニンのようなアルファーアミノ酸との混合物に加工してもよく、前記混合物は高い結晶化度のようなとりわけ好ましい特性を有する。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は以下に後述の実施例に記載された方法によつても有利に得ることが出来るが、前記方法は本目的のために当業者にとって文献から公知の方法、例えば WO 98 / 31697、WO 01 / 27128、WO 02 / 083066、WO 03 / 099836 及び WO 2004 / 063209 に記載された方法と併せて用いてもよい。

【 0 0 7 4 】

すでに述べたように、本発明の一般式 I の化合物及び生理学的に許容可能なその塩は有用な薬理学的特性を有し、とりわけナトリウム依存性グルコース共輸送体 SGLT、好ましくは SGLT 2 に対する阻害作用を有する。

【 0 0 7 5 】

新規化合物の生物学的特性は以下のように検討した。

【 0 0 7 6 】

物質の SGLT-2 活性阻害能は CHO-K1 細胞株(ATCCNo.CCL 6 1) 又はその代わりに HEK 293 細胞株(ATCCNo.CRL-1 573)において組んだ試験において立証してもよく、前記細胞株にはヒトナトリウムグルコース共輸送体 II のシークエンスをコードする cDNA(Genbank Accession No. NM_003041)(CHO-hSGLT 2 又は HEK-hSGLT 2) を含む発現ベクター pZeoSV(Invitrogen、EMBL accession number L36849) が安定に形質移入される。これらの細胞株はナトリウム依存的に ¹⁴C-標識アルファ-メチル-グリコピラノシド(¹⁴C-AMG、Amersham)を細胞内に運ぶ。

【 0 0 7 7 】

SGLT-2 アッセイは以下のように行つた。CHO-hSGLT 2 細胞は 10 % ウシ胎児血清及び 250 μg/ml のゼオシン(Invitrogen)を含む Ham's F 12 培地(Bio Whittaker)中で培養し、HEK 293 - hSGLT 2 細胞は 10 % ウシ胎児血清及び 250 μg/ml のゼオシン(Invitrogen)を含む DMEM 培地中で培養した。

10

20

30

40

50

細胞はPBSで2回洗浄し、続いてトリプシン/EDTAで処理することにより培養フラスコから剥離した。細胞培養培地を添加した後、細胞を遠心分離し、培養培地で再懸濁し、セルカウンター(Casy cell counter)で細胞数を数えた。そして1ウェルあたり40,000個の細胞をpoly-D-lysineでコーティングした、白色96-穴プレートに播種し、37、5%CO₂環境下で一晩インキュベートした。細胞はアッセイバッファー(Hanks Balanced Salt Solution)137mM NaCl、5.4mM KCl、2.8mM CaCl₂、1.2mM MgSO₄及び10mM HEPES(pH7.4)、50μg/mlゲンタシン)250μlで2回洗浄した。アッセイバッファー250μl及び試験化合物5μlを各ウェルに加え、次にプレートをさらに15分間インキュベーター中でインキュベートした。10%DMSO5μlをネガティブコントロールとして使用した。反応は¹⁴C-AMG(0.05μCi)5μlを各ウェルに加えることで開始した。37、5%CO₂環境下で2時間インキュベートした後、細胞を再びPBS(20)250μlで洗浄し、0.1N NaOH 25μl 37で5分間処理し溶解させた。マイクロシンチ(Micro Scint 20, Packard)200μlを各ウェルに加え、さらに37で20分間インキュベーションを続けた。このインキュベーションの後、吸収された¹⁴C-AMGの放射活性をトップカウント(Topcount, Packard)で¹⁴Cシンチレーションプログラムを用いて測定した。

【0078】

ヒトSGLT1への選択性を測定する為にアナログ試験を設定し、前記試験ではhSGLT1のcDNA(Genbank Acc.No.NM000343)をhSGLT2のcDNAの代わりにCHO-K1又はHEK293に発現させた。

【0079】

本発明の一般式Iの化合物は例えば1000nM未満のEC50値を有し、とりわけ200nM未満であり、最も好ましくは50nMである。

【0080】

SGLT活性を阻害するという観点において、本発明の一般式Iの化合物及び対応する薬剤的に許容可能なその塩は理論的にはSGLT活性、とりわけSGLT-2活性の阻害により影響を受けるすべての症状又は疾患の治療及び/又は予防的治療に適している。従って、本発明の化合物は疾患、特に代謝性疾患又はI型及びII型の真性糖尿病のような症状、糖尿病の合併症(例えば網膜症、腎障害、神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍、動脈硬化性疾患(macroangiopathies))、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インシュリン耐性、代謝性症候群、異なる原因から起こる異脂肪血症、粥状動脈硬化症及び関連する疾患、肥満症、高血圧、急性心不全、浮腫、高尿酸血症の予防又は治療特に適している。これらの物質はまた、例えば膵臓細胞のアポトーシスやネクローシスのような細胞の変性を防ぐのに適している。前記物質はまた、膵臓細胞の機能を促進し又は修復するのに適しており、膵臓細胞の数と大きさを増加させるのにも適している。本発明の化合物はまた利尿薬または高血圧治療薬として使用しても良く、急性腎障害の予防と治療に適している。

【0081】

とりわけ、本発明の化合物は、生理学的に許容可能なその塩を含み、糖尿病、とりわけI型及びII型真性糖尿病及び/又は糖尿病の合併症の予防又は治療に適している。

【0082】

治療又は予防のために相当する活性に達成する為に必要な投与量は、通常、投与された化合物、患者、疾病または症状の性質と危険性および投与の頻度、患者の医師の決定に依存する。便宜上、投与量は静脈投与の場合だと1~100mg、好ましくは1~30mgであり、及び経口投与の場合は1~1000mg、好ましくは1~100mg、いずれの場合も1日1~4回投与する。この目的のために、本発明にしたがって調製された式Iの化合物は、任意であるが他の活性物質と一緒にして、1種以上の従来からの不活性担体及び/又は希釈剤、例えば、コーンスター、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリ

10

20

30

40

50

コール、セチルステアリールアルコール、カルボキシメチルセルロース又は固体脂肪等の脂肪含有物質、あるいはこれらの好適な混合物等と共に処方して、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は坐剤等の従来からの生薬を作製することができる。

【0083】

また、本発明の化合物は、とりわけ前記の疾病や症状の治療及び／又は予防を目的として、他の活性物質とともに使用することができる。このような組合せに好適な有効成分としては、例えば、記載した徵候の中の1つについて、本発明によるSGLT拮抗薬の治療効果を増強させる有効成分、及び／又は、本発明のSGLT拮抗薬の投与量を減らすことができる有効成分が挙げられる。このような組合せに適した治療薬としては、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素化合物類（例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド）、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン類（例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、PPAR-ガンマ作動薬（例えばGL262570）及びアンタゴニスト、PPAR-ガンマ／アルファモジュレータ（例えばKRP297）、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬（例えばアカルボーズ、ボグリボーズ）、DPP-IV阻害剤（例えばLAF237、MK-431）、アルファ2-拮抗薬、インシュリン及びその類似物、GLP-1及びその類似物（例えばエキセンディイン-4）又はアミリン等の抗糖尿病剤が挙げられる。また、このリストには、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、肝臓中で規制のなくなったグルコース産生に影響を及ぼす物質、例えば、グルコース-6-ホスファターゼの阻害剤もしくはフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコゲンシルターゼキナーゼ阻害剤もしくはピルビン酸デヒドロキナーゼ阻害剤、HMG-CoA-レダクターゼ阻害剤（例えばシンバスタチン、アトロバスタチン）等の脂質低下剤、フィブロート系薬剤（例えばベザフィブロート、フェノフィブロート）、ニコチン酸及びその誘導体、PPAR-アルファ作動薬、PPAR-デルタ作動薬、ACAT阻害剤（例えばアヴァシミブ(avasimibe)）、又は例えはエゼチミブ等のコレステロール再吸収阻害剤、例えばコレステラミン等の胆汁酸結合物質、回腸への胆汁酸輸送の阻害剤、例えばCETP阻害剤もしくはABC1調整剤などのHDLを上昇させる化合物、あるいは肥満治療の有効成分で、例えば、シブトラミンもしくはテトラヒドロピスタチン、デックスフェンフルラミン、アクソキン、カンナビノイド1受容体の拮抗薬、MC-H-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5もしくはNPY2拮抗薬、又はSB-418790もしくはAD-9677等の3-作動薬、ならびに5HT2c受容体の作動薬などが含まれる。

【0084】

さらに、例えばACE拮抗薬もしくはACE阻害剤、ECE阻害剤、利尿薬、-ブロッカー、カルシウム拮抗薬、中枢作用性の抗高血圧薬、-2-アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等の高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化症に効果を及ぼす医薬品、又はこれらを組合せたものと本化合物と共に使用することが好適である。アンギオテンシンII受容体拮抗薬の例としては、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、エプロサルタンメシレート(eprosartanmesylate)、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキソミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンギオテンシンII受容体拮抗薬は高血圧症や糖尿病の合併症の治療又は予防用として好ましく使用され、ヒドロクロロチアジドのような利尿剤とともに用いることが多い。

尿酸生成抑制薬又は尿酸排泄促進薬と組み合わせは痛風の治療又は防止に適している。

【0085】

GABA-受容体拮抗薬、Naチャンネル遮断薬、トピラメート、プロテインキナーゼC阻害薬、糖化最終産物阻害薬又は、アルドース還元酵素阻害薬との組み合わせは糖尿病の合併症の治療又は防止に適している。

【0086】

10

20

30

40

50

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

【 0 0 8 7 】

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

【 0 0 8 8 】

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

【 0 0 8 9 】

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

【 0 0 9 0 】

従って、例えば、本発明の医薬組成物は本発明の式 I 又は生理学的に許容可能なその様な化合物の塩および少なくとも 1 つのアンジオテンシン II 受容体のアンタゴニストの組み合わせ、任意に 1 以上の不活性担体及び/又は希釈剤の組み合わせからなる。

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩と、組合せに用いる付加的有効成分は、単一の調剤、例えば錠剤又はカプセル剤と一緒に存在していてもよいし、あるいは、いわゆる「キットオブパーツ (kit-of-parts)」として 2 つの同一又は異なる調剤に別々に存在させてもよい。

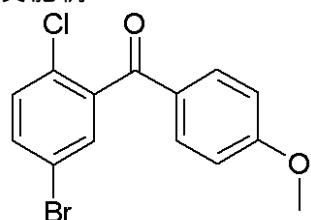
【 0 0 9 2 】

本文前記及び後記において、水酸基の水素原子は構造式中にいずれの場合も明示していない。「周囲温度」という用語は、20 ~ 25 の範囲の温度を表す。下記の実施例は本発明の説明を目的とするものであり、本発明を限定するものではない。

【 0 0 9 3 】

(出発物質の調製)

実施例 I



(5-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン

38.3 ml の塩化オキサリルと 0.8 ml のジメチルホルムアミドを、100 g の 5-ブロモ-2-クロロ-安息香酸と 500 ml のジクロロメタンとの混合物に添加する。反応混合物を 14 時間攪拌した後、濾過を行い回転式エバポレータですべての揮発性成分を留去する。残渣を 150 ml のジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を -5 まで冷却し、46.5 g のアニソールを添加する。その後、温度が 5 を超えないようにしながら 51.5 g の三塩化アルミニウムをバッチ式で添加する。1 ~ 5 でさらに 1 時間攪拌して、溶液を氷に投入する。有機相を取り除き、水性相をジクロロメタンでさらに 3 回抽出する。有機相を併せて、1 M 塩酸水溶液で洗浄し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。その後、有機相を乾燥させ、溶媒を取り除き残渣をエタノールで再結晶

10

20

30

40

50

させる。

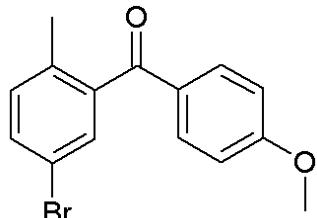
収量: 86.3 g(理論量の 64 %)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

【0094】

以下の化合物は実施例Iと同様にして得られる。

(1) (5-ブロモ-2-メチル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン

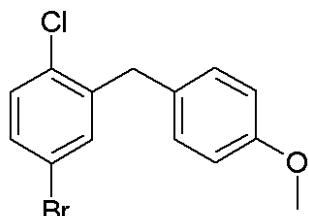


10

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=305/307 (Br) [M+H]⁺

【0095】

実施例II



20

4-ブロモ-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼン

86.2 gの(5-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノンと101.5 mlのトリエチルシランを75 mlのジクロロメタンと150 mlのアセトニトリルに溶解した溶液を、10まで冷却する。その後、攪拌しながら、温度が20を超えないよう50.8 mlの三フッ化ホウ素エーテラートを添加する。周囲温度で溶液を14時間攪拌してから、さらに9 mlのトリエチルシランと4.4 mlの三フッ化ホウ素エーテラートを添加する。溶液を45~50でさらに3時間攪拌し、周囲温度まで冷却する。28 gの水酸化カリウムを70 mlの水に溶解した溶液を添加し、混合物を2時間攪拌する。さらに、有機相を取り除き、水性相をジイソプロピルエーテルでさらに3回抽出する。有機相を併せて、2 M水酸化カリウム溶液で2度洗浄し、塩化ナトリウム水溶液で1度洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒分を取り除いた後、残渣をエタノール中に攪拌し、再度分離させ60で乾燥させる。

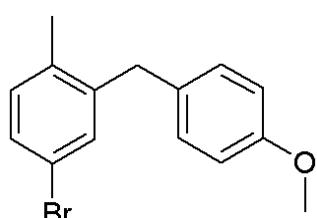
収量: 50.0 g(理論量の 61 %)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

【0096】

以下の化合物は実施例IIと同様にして得られる。

(1) (5-ブロモ-2-メチル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタン



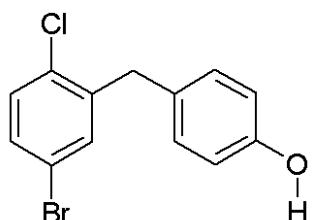
30

質量スペクトラム(EI): m/z=290/292 (Br) [M]⁺

【0097】

実施例III

40



4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノール

14.8 gの4-ブロモ-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼンを150 mlのジクロロメタンに溶解した溶液を氷浴で冷却する。50 mlの1 Mの三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液を添加し、溶液を周囲温度で2時間攪拌する。溶液を再度氷浴で冷却し、飽和炭酸カリウム溶液を滴下する。1 M塩酸水溶液を用いて、周囲温度で混合物をpH 1に調整し、有機相を取り除き、水性相を酢酸エチルでさらに3回抽出する。有機相を併せて、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒分を完全に取り除く。

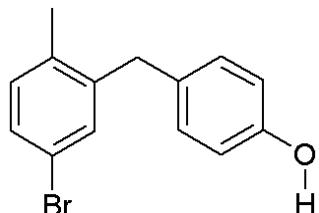
収量: 13.9 g(理論量の98%)

質量スペクトラム(ESI⁻): m/z = 295 / 297 / 299 (Br+Cl) [M-H]⁻

【0098】

以下の化合物は実施例IIIと同様にして得られる。

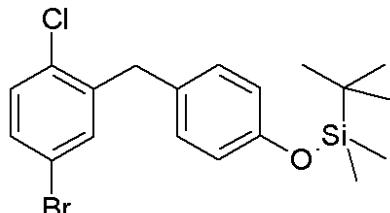
(1) 4-(5-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノール



質量スペクトラム(ESI⁻): m/z = 275 / 277 (Br) [M-H]⁻

【0099】

実施例IV



[4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン

13.9 gの4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノールを含む140 mlジクロロメタン溶液を氷浴で冷却する。その後、7.54 gのt-ブチルジメチルシリルクロライドを含む20 mlのジクロロメタンを添加し、9.8 mlのトリエチルアミンと0.5 gのジメチルアミノピリジンとをさらに添加する。溶液を周囲温度で16時間攪拌した後、100 mlのジクロロメタンで希釈する。有機相を1 M塩酸水溶液で2回洗浄し、炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を取り除き、残渣をシリカゲルで濾過する(シクロヘキサン/酢酸エチル=100:1)。

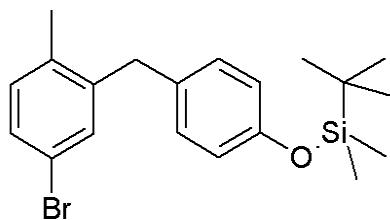
収量: 16.8 g(理論量の87%)

質量スペクトラム(EI): m/z = 410 / 412 / 414 (Br+Cl) [M]⁺

【0100】

以下の化合物は実施例IVと同様にして得られる。

(1) [4-(5-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチルシラン

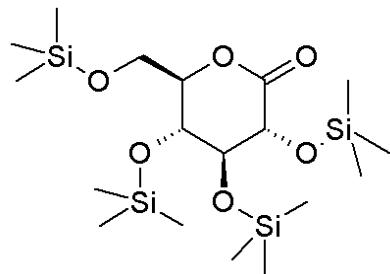


質量スペクトラム(EI): $m/z=390/392(\text{Br})[\text{M}]^+$

【0101】

実施例V

10



2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン

20 gのD-グルコノ-1,5-ラクトンと98.5 mlのN-メチルモルホリンとを含む200 mlのテトラヒドロフラン溶液を-5℃まで冷却する。その後、85 mlのトリメチルシリルクロライドを温度が5℃を超えないように滴下する。さらに、溶液を周囲温度で1時間、35℃で5時間、再度周囲温度で14時間攪拌する。300 mlのトルエンを添加した後、溶液を氷浴中で冷却し、500 mlの水を温度が10℃を超えないように添加する。有機相を取り除き、リン酸一ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で一度ずつ洗浄する。溶媒を取り除き、残渣はトルエンを用い、共沸乾燥させる。

20

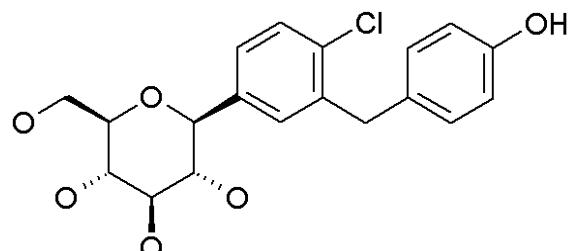
収量: 52.5 g(純度、約90%)

質量スペクトラム(ESI⁺): $m/z=467[\text{M}+\text{H}]^+$

【0102】

実施例VI

30



1-クロロ-4-(2-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン

4.0 gの[4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノキシ]-t-ブチル-ジメチル-シランを含む42 mlの無水ジエチルエーテル溶液を、アルゴン雰囲気下で-80℃に冷却する。冷却した溶液に、11.6 mlのt-ブチルリチウムの1.7 Mペンタン溶液をゆっくり滴下し、得られた溶液を-80℃で30分間攪拌する。この溶液を、4.78 gの2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノンを含む38 mlのジエチルエーテルの溶液(-80℃に冷却)に、ドライアイスで冷却しながら注射針で滴下する。得られた溶液を-78℃で3時間攪拌する。さらに、1.1 mlのメタンスルホン酸を含む35 mlのメタノール溶液を加え、周囲温度で16時間攪拌する。さらに溶液を炭酸水素ナトリウム(固体)で中和させ、酢酸エチルを加えてメタノールをエーテルとともに取り除く。残った溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出する。有機相は硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。残渣を30 mlのアセトニトリルと30 mlのジクロロメタン中に溶解させ、この溶液を-10℃に冷却する。4.4 mlのトリエチルシランを加え

40

50

た後、2.6mlの三フッ化ホウ素エーテラートを温度が-5℃を超えないように滴下する。滴下終了後、溶液を-5~ -10℃でさらに5時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を終わらせる。有機相を取り除き、水性相を酢酸エチルで4回抽出する。有機相を併せて硫酸ナatriウムで乾燥させ、溶媒を取り除き残渣をシリカゲルで精製する。こうして得られた生成物は約6:1の1,2-ジヒドロキシベンジル-4-メチル-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン混合物であり、これは、ジクロロメタン中で無水酢酸とピリジンを用いて水酸基を完全にアセチル化し、エタノール中で生成物を再結晶させることで純粋な-アノマーに変換することができる。結晶化された純粋なアセチル化-アノマーはメタノール中で4M水酸化カリウム溶液と反応させて全脱保護することにより表記化合物に変換する。

収量: 1.6g(理論量の46%)

10

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=398 / 400 (Cl) [M+H]⁺

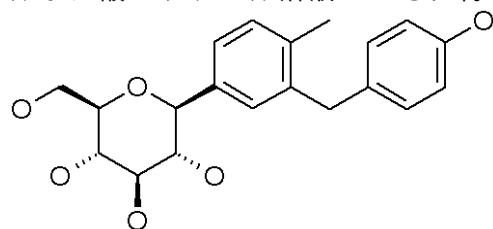
【0103】

以下の化合物は実施例VIと同様にして得られる。

(1) 1-メチル-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン

リチオ化した芳香族化合物をシリル化したグルコノラクトンに加えた後、本反応はメタンスルホン酸メタノール溶液よりも1%酢酸水溶液で停止させるのが良い。粗生成物は水溶性のかすが次第により安定なアノマー(メトキシ基がアキシャル位に、及びアリール基がエクアトリアル位にあることを特徴とする)へと平衡状態になった後に触媒量のメタンスルホン酸エタノール溶液とともに得ることが出来る。

20

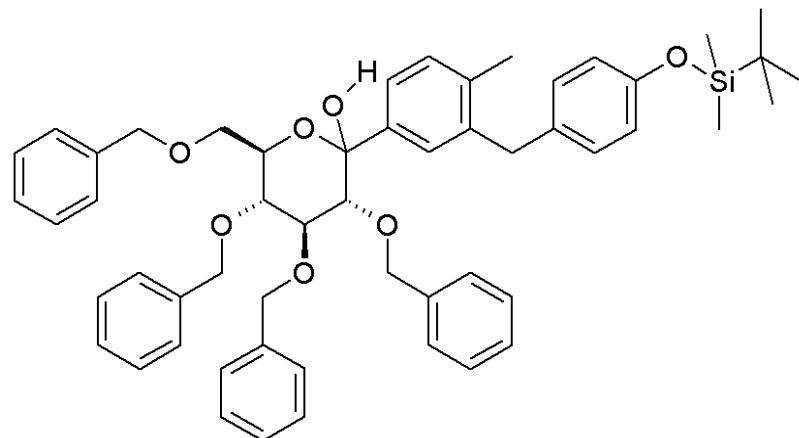


質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=660 [M+NH₄]⁺

【0104】

実施例VII

30



1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-ヒドロキシ-D-グルコピラノス-1-イル)-3-[4-(t-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン

0.34gの[4-(5-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シランを含む3mlの無水テトラヒドロフラン溶液を、アルゴン雰囲気下で-80℃に冷却する。冷却した溶液に、n-ブチルリチウムを含む0.54mlの1.6Mヘキサン溶液を滴下し、溶液を-78℃で1.5時間攪拌する。この溶液に、0.43gの2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノンを含む2.5mlのテトラヒドロフラン溶液(-80℃に冷却)を注射針を使って滴下する。得られた溶液を-78℃で5時間攪拌する。0.1mlの酢酸

40

50

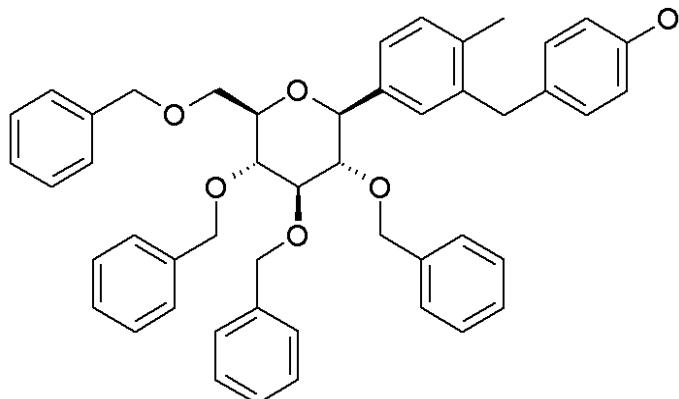
を含む 1 mL のテトラヒドロフラン溶液で反応を終了させ、周囲温度まで加熱する。その後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合物を酢酸エチルで 4 回抽出する。有機相を併せて硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除く。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する（シクロヘキサン / 酢酸エチル = 15 : 1 ～ 4 : 1）。

収量：0.48 g（純度、約 88%）

質量スペクトラム (ESI⁺) : m/z = 868 [M+H]⁺

【0105】

実施例 VIII



10

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノス-1-イル)-3-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-メチル-ベンゼン

20

0.48 g（純度：約 88%）の 1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-ヒドロキシ-D-グルコピラノジル)-3-[4-(t-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼンを含む 3.5 mL の無水アセトニトリル溶液を、アルゴン雰囲気下で -40℃ まで冷却する。冷却した溶液に、0.13 mL のトリイソプロピルシランと 0.08 mL の三フッ化ホウ素エーテラートを滴下する。溶液を -35℃ で 3 時間攪拌した後、さらに 0.02 mL のトリイソプロピルシランと 0.01 mL の三フッ化ホウ素エーテラートを添加する。-40℃ でさらに 2 時間経過後、炭酸カリウム水溶液を加え、その溶液を周囲温度で 1 時間攪拌する。これを水で希釈し、酢酸エチルで 4 回抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで分析する（シクロヘキサン / 酢酸エチル = 10 : 1 ～ 4 : 1）。

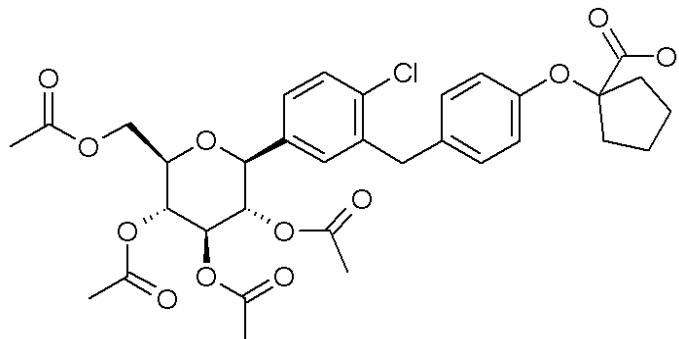
30

収量：0.24 g（理論量の 68%）。

質量スペクトラム (ESI⁺) : m/z = 738 [M+NH₄]⁺

【0106】

実施例 IX



40

1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

6.50 g の 1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン（製造方法は実施例 4 参照）を含む 5.0 mL のジクロロメタン溶液に 9 mL のピリジン、1.0 mL の無水酢酸及び 0.5 g の 4-

50

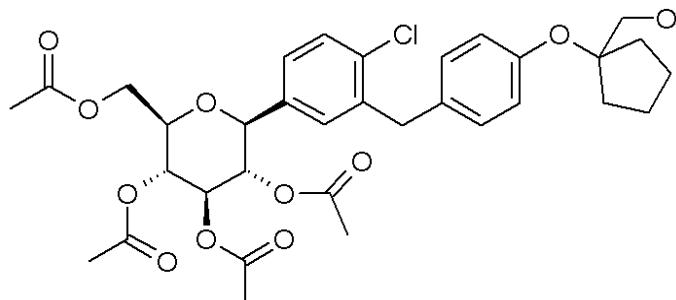
ジメチルアミノピリジンを継続的に加える。反応溶液は周囲温度で16時間攪拌し、50mLのジクロロメタンで希釈する。得られた溶液は塩酸水溶液(1mol/l)及びNaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥させる。生成物は溶媒を除いた後に得られる。

収量: 6.46g(理論量の74%)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z = 678 / 680 (Cl) [M+NH₄]⁺

【0107】

実施例X



10

1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-⁻D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシメチル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

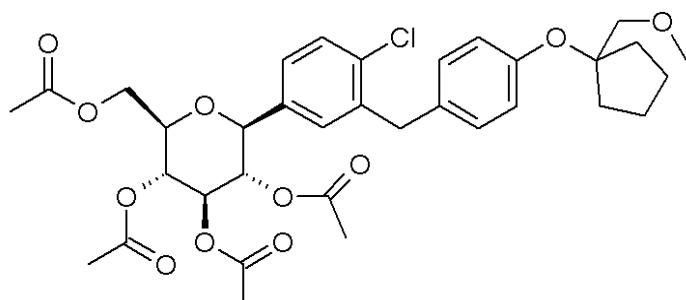
氷浴で冷却した1.50gの1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-⁻D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンのジクロロメタン溶液7mLに1mLの塩化オキサルを加える。溶液を周囲温度で4時間攪拌し、減圧濃縮する。残渣は4mLの無水テトラヒドロフランに溶解し氷浴で冷却し、86mgの水素化ホウ素ナトリウムで処理する。得られた混合物を室温で16時間攪拌する。水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出物を併せてNa₂SO₄で乾燥し、真空下溶媒を除去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィで精製する(シクロヘキサン/酢酸エチル1:0 2:1)。

収量: 1.15g(理論量の78%)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z = 664 / 666 (Cl) [M+NH₄]⁺

【0108】

実施例XI



30

1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-⁻D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシメチル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

氷浴で冷却した0.56gの1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-⁻D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシメチル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンを含むジクロロメタン溶液4mLに0.12mLのテトラフルオロホウ酸及び0.45mLのトリメチルシリルジアゾメタンを加える。溶液は周囲温度で1時間攪拌し、水で反応を終了させる。残渣混合物はジクロロメタンで抽出し、併せた抽出物はNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒は除去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィで精製する(シクロヘキサン/酢酸エチル1:0 2:1)。

収量: 0.38g(理論量の67%)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z = 678 / 680 (Cl) [M+NH₄]⁺

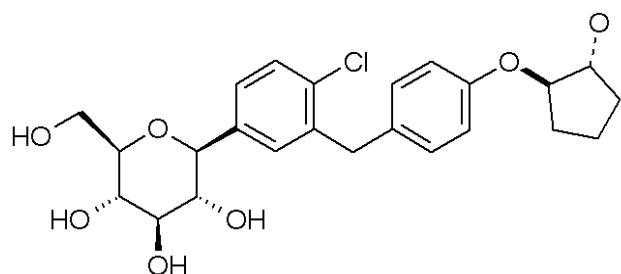
40

50

【0109】

最終化合物の調製：

実施例 1



10

1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(トランス-2-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

0.50 gの1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン、1.50 gのシクロペンテンオキシド及び0.45 gの炭酸カリウムの混合物を1.5 mLのエタノール中、100℃で75分間、電子レンジオーブン内で攪拌する。周囲温度に冷却した後、水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出する。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を除去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィで精製する(ジクロロメタン/メタノール9:1 1:1)。

収量: 300 mg(理論量の49%)

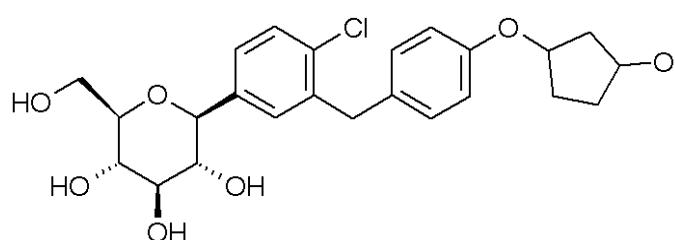
20

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=465/467(Cl)[M+H]⁺

2つのジアステレオ異性体である1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン及び1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンはジアステレオ異性的に単一な化合物を得る為にHPLCによりキラル相で分離することが出来る(DAICEL AD-H、250×4.6 mm、5 μm; ヘキサン+アミノシクロヘキサン/エタノール70:30、1 ml/min)。

【0110】

実施例 2



30

1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(3-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

0.25 gの1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン、0.19 gの3-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルp-トリスルフォネート及び0.33 gの炭酸セシウムの混合物を1.5 mLのジメチルホルムアミド中で70℃、16時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。併せた有機層はNa₂SO₄で乾燥し、溶媒は除去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(ジクロロメタン/メタノール1:0 4:1)。

40

収量: 90 mg(理論量の29%)

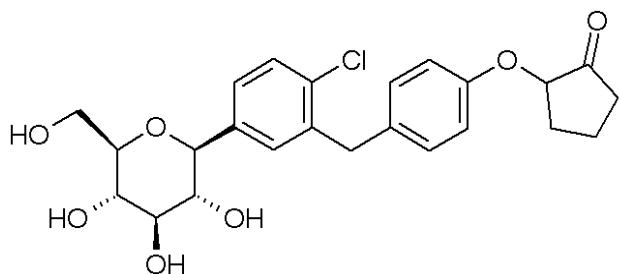
質量スペクトラム(ESI⁺): m/z=482/484(Cl)[M+NH₄]⁺

【0111】

以下の化合物は実施例 2 と同様にして得られる。

(3) 1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(2-オキソ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

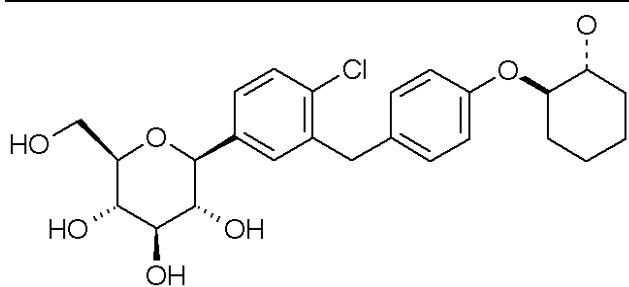
50



1-クロロ-シクロヘキセンオキシド(ジクロロメタン中で、1-クロロ-シクロヘキセン及びm-クロロペルオキシ安息香酸から調製される)を求電子試薬として使用することにより調製する。

【0112】

(4) 1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(トランス-2-ヒドロキシ-シクロヘキシ-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

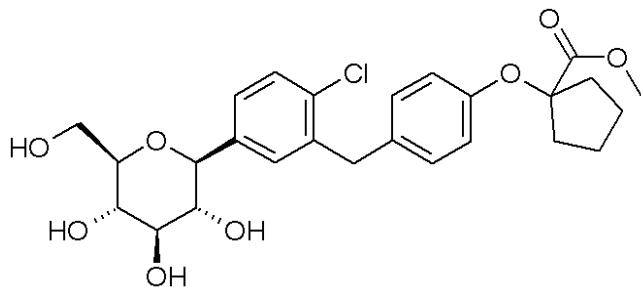


質量スペクトラム(ESI): $m/z=496/498(\text{Cl})[\text{M}]^+$

本反応はシクロヘキセンオキシドと共に100℃で行われる。

【0113】

実施例5



1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシカルボニル-シクロヘキト-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

0.46gの1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン、0.87gの1-ブロモ-1-メトキシカルボニルシクロヘキサン、0.1gのヨウ化カリウム及び0.5gの炭酸カリウムの混合物を5mLのメタノール中で還流しながら16時間攪拌する。周囲温度まで冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒は除去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(ジクロロメタン/メタノール1:0~4:1)。

収量: 180mg(理論量の30%)

質量スペクトラム(ESI⁺): $m/z=524/526(\text{Cl})[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0114】

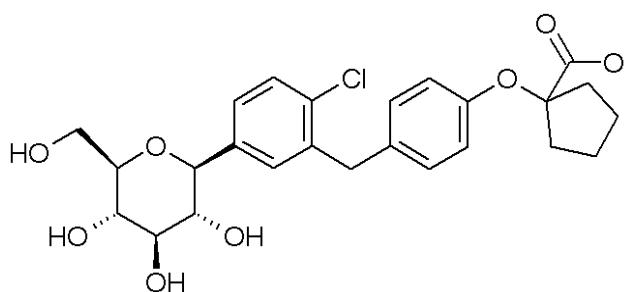
実施例6

10

20

30

40



1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

10

0.20 gの1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンを含む5 mL水酸化カリウム水溶液(4 mol/l)及び5 mLのメタノールを周囲温度で4時間攪拌する。塩酸水溶液(1 mol/l)で中和した後、混合物は減圧下濃縮し、NaHCO₃水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。併せた有機層はNa₂SO₄で乾燥し、溶媒は取り除き、残渣はシリカゲルクロマトグラフィで精製する(ジクロロメタン/メタノール1:0 4:1)。

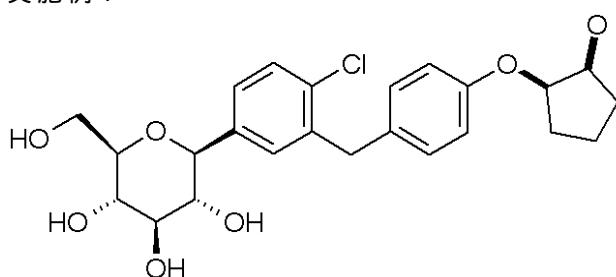
収量: 31 mg(理論量の16%)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z = 510 / 512 (Cl) [M+NH₄]⁺

【0115】

実施例7

20



1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(シス-2-ヒドロキシ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

30

-78に冷却した0.10 gの1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(2-オキソ-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンを含む3 mLの無水テトラヒドロフランに0.33 mLのL-セレクトライド(テトラヒドロフラン中1 mol/l)を加える。得られた溶液を-78で2時間攪拌し、その後ジクロロメタンで希釈し、塩酸水溶液(1 mol/l)で反応を停止する。有機層は分離し、水層はジクロロメタンで抽出する。併せた有機層はNa₂SO₄で乾燥し、溶媒は真空中で取り除き、残渣はシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(ジクロロメタン/メタノール1:0 4:1)。

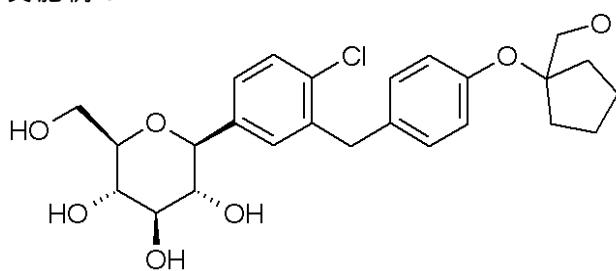
収量: 40 mg(理論量の42%)

質量スペクトラム(ESI⁺): m/z = 482 / 484 (Cl) [M+NH₄]⁺

【0116】

実施例8

40



1-クロロ-4-(-D-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシメチル-シクロペ

50

ント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

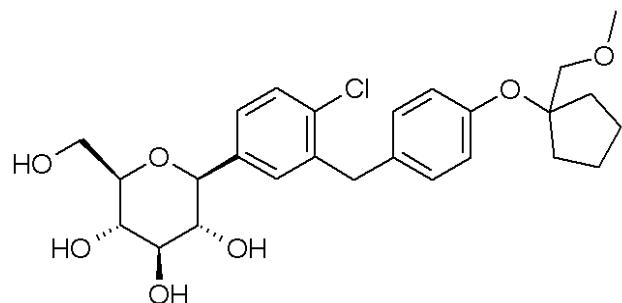
氷浴で冷却された 0.15 g の 1-クロロ-4-(^{-D}-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシカルボニル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンを含む 3 mL の無水テトラヒドロフラン溶液に 8 mg の臭化水素リチウムを加える。反応混合物は周囲温度で 16 時間攪拌する。 NaHCO_3 水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。併せた有機層は Na_2SO_4 で乾燥し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(ジクロロメタン/メタノール 1:0 ~ 4:1)。

収量: 1.28 mg (理論量の 90 %)

質量スペクトラム(ESI^+): $m/z = 496 / 498 (\text{Cl}) [\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0117】

実施例 9



10

1-クロロ-4-(^{-D}-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシメチル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

0.39 g の 1-クロロ-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-0-アセチル-^{-D}-グリコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-メトキシメチル-シクロペント-1-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンを含む 3 mL のテトラヒドロフラン溶液に 0.22 mL のピロリジンを加える。溶液は周辺温度で 16 時間攪拌する。酢酸エチルで希釈した後、得られた溶液は塩酸水溶液(1 mol/l)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒は減圧下取り除く。残渣は逆層HPLCで精製する(YMC C 18; 水/アセトニトリル 9:5:5 ~ 2:9:8)。

収量: 1.16 mg (理論量の 40 %)

質量スペクトラム(ESI^+): $m/z = 510 / 512 (\text{Cl}) [\text{M}+\text{NH}_4]^+$

【0118】

以下の化合物も、前述の実施例及び文献により公知の他の方法と同様に調製した。

20

30

40

50

実施例.	構造	実施例.	構造
1 0		1 1	
1 2		1 3	
1 4		1 5	
1 6		1 7	
1 8		1 9	
2 0		2 1	
2 2		2 3	
2 4		2 5	

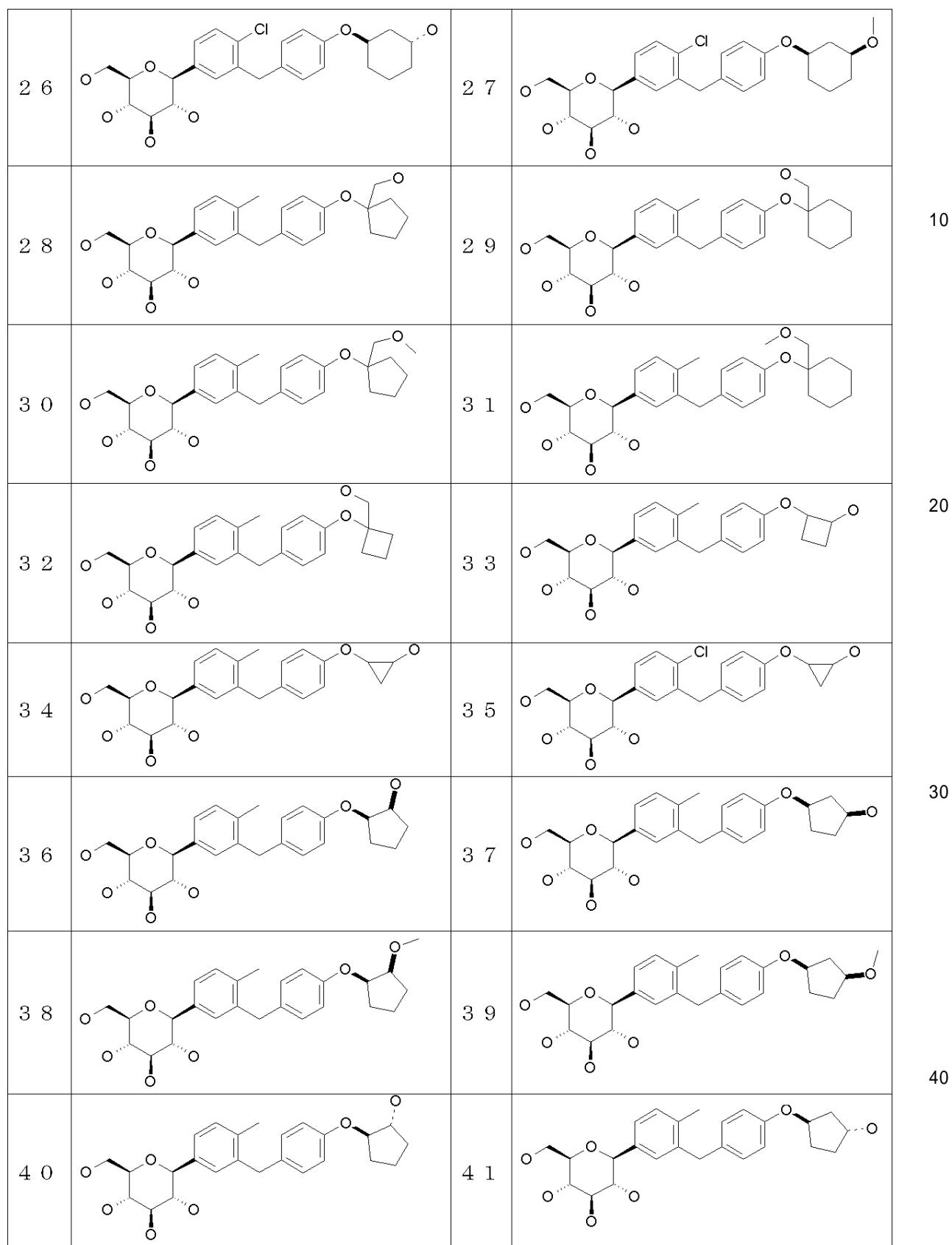
10

20

30

40

50



4 2		4 3		10
4 4		4 5		20
4 6		4 7		30
4 8		4 9		40
5 0		5 1		
5 2		5 3		
5 4		5 5		
5 6		5 7		

処方例をいくつか記載するが、その中の「活性物質」という用語は1種以上の本発明の化合物（その塩も含む）を指す。前述したように、1種以上の付加的な活性物質との組み合わせの一つである場合、「活性物質」という用語は付加的活性物質も含むものとする。

【0119】

実施例A

活性物質100mgを含有する錠剤

組成:

1 錠中の内容量:

活性物質	1 0 0 . 0 mg
ラクトース	8 0 . 0 mg
コーンスターク	3 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	4 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 mg
計	2 2 0 . 0 mg

【0120】

調製方法:

10

活性物質、ラクトース及びデンプンを混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。湿らせた成分を2.0 mmのメッシュサイズで篩分けし、ラック式乾燥機(rack-type drier)で50°で乾燥させ、1.5 mmのメッシュサイズで再び篩分けし、潤滑剤を添加する。最終混合物は錠剤の形に圧縮する。

錠剤の質量: 2 2 0 mg

直径: 1 0 mm(両側にファセットのある2平面型で、一方の側面には割線が入っている。)

【0121】

実施例B活性物質150mgを含む錠剤

20

組成:

1 錠中の内容量:

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

【0122】

30

調製:

活性物質をラクトース、コーンスターク及び珪素と混合し、20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5 mmの篩に通す。顆粒を45°で乾燥させた後、同じ篩に再度通し、所定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

錠剤の質量: 3 0 0 mg

ダイ: 1 0 mm、平面

【0123】

実施例C活性物質150mgを含有するゼラチンハードカプセル剤

40

組成:

1 カプセル中の内容量:

活性物質150.0 mg	
乾燥コーンスターク	約 1 8 0 . 0 mg
粉末ラクトース	約 8 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg

計 約 4 2 0 . 0 mg

【0124】

調製:

有効成分を賦形剤成分と混合し、メッシュサイズ0.75 mmの篩に通し、適当な装置を

50

用いて均一に混合する。最終混合物をゼラチンハードカプセル（サイズ1号）に充填する。

カプセル充填物：約320mg
カプセルのシェル：サイズ1号、ゼラチンハードカプセル

【0125】

実施例D

活性物質150mgを含有する坐剤

組成：

1坐剤中の内容物：

活性物質	150.0 mg	10
ポリエチレングリコール1500	550.0 mg	
ポリエチレングリコール6000	460.0 mg	
ポリオキシエチレンソルビタンーステアリン酸	840.0 mg	
計	2,000.0 mg	

調製：

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

【0126】

実施例E

活性物質10mgを含有するアンプル

20

組成：

活性物質	10.0 mg
0.01N塩酸	適量
再蒸留水	2.0mlになるように加える

調製：

活性物質を0.01N塩酸の必要量中に溶解させ、一般的な塩を用いて等張にし濾過滅菌を行い2mlのアンプルに移し入れる。

【0127】

実施例F

活性物質50mgを含有するアンプル

30

組成：

活性物質	50.0 mg
0.01N塩酸	適量
再蒸留水	10.0mlになるように加える

調製：

活性物質を0.01N塩酸の必要量中に溶解させ、一般的な塩を用いて等張にし濾過滅菌を行い10mlのアンプルに移し入れる。

フロントページの続き

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 88400 ピベラッハ キルشنヴェーク 7

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 88441 ミッテルピベラッハ アーホルンヴェーク 16

(72)発明者 アイケルマン ペーター

ドイツ連邦共和国 88441 ミッテルピベラッハ ネルケンヴェーク 9

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 88400 ピベラッハ フューネルフェルトシュトラーセ 46

審査官 中西 聰

(56)参考文献 特開2007-246544 (JP, A)

特表2003-511458 (JP, A)

米国特許出願公開第2003/0114390 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 309/00-309/40, 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)