

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536047

(P2004-536047A)

(43) 公表日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07H 7/04  
A61K 31/7004  
A61P 3/04  
A61P 3/06  
A61P 3/10

F I

C07H 7/04  
A61K 31/7004  
A61P 3/04  
A61P 3/06  
A61P 3/10

テーマコード (参考)

4C057  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-580871 (P2002-580871)  
(86) (22) 出願日 平成14年4月8日 (2002.4.8)  
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月14日 (2003.10.14)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/011066  
(87) 国際公開番号 W02002/083066  
(87) 国際公開日 平成14年10月24日 (2002.10.24)  
(31) 優先権主張番号 60/283,097  
(32) 優先日 平成13年4月11日 (2001.4.11)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391015708  
ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン  
パニー  
BRISTOL-MYERS SQUIB  
B COMPANY  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101  
54 ニューヨーク パーク アベニュー  
345  
(74) 代理人 100068526  
弁理士 田村 恭生  
(74) 代理人 100126778  
弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

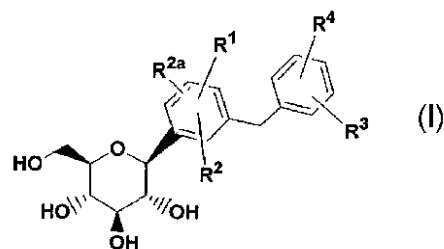
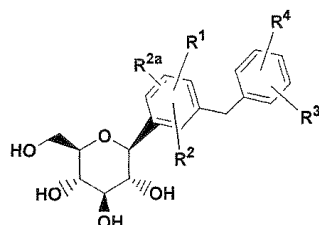
(54) 【発明の名称】 糖尿病処置用C-アリアルグルコシドのアミノ酸複合体および方法

## (57) 【要約】

本発明は、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマー  
と、式：

【化1】

I



[ 式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>は、独立して、水素、OH、OR<sup>5</sup>、アルキ  
ル、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-SR<sup>5a</sup>またはハロゲンであり；

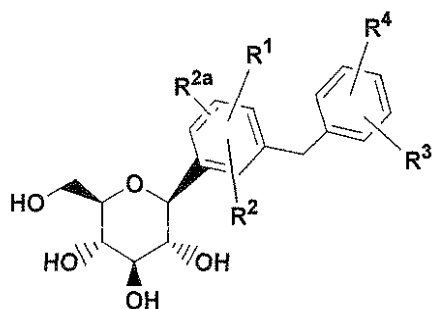
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、水素、OH、OR<sup>5b</sup>、アルキル、  
シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、-CON  
R<sup>6a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5  
d</sup>)R<sup>6d</sup>、-CN、-NHCOR<sup>5e</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>、-NHSO<sub>2</sub>アリール、-

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと、式I:

## 【化 1】



10

[ 式中、

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^{2a}$ は、独立して、水素、OH、 $OR^5$ 、アルキル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^{5a}$ またはハロゲンであり；

$R^3$ および $R^4$ は、独立して、水素、OH、 $OR^{5b}$ 、アルキル、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{5c}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOR^{5e}$ 、 $-NHSO_2R^{5f}$ 、 $-NHSO_2$ アリール、 $-SR^{5g}$ 、 $-SOR^{5h}$ 、 $-SO_2R^{5i}$ 、または環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる5、6または7員複素環であるか、あるいは $R^3$ および $R^4$ は、それらが結合している炭素と共に全体として、縮環した5、6または7員の炭素環または環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる複素環を形成し；

$R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ および $R^{5i}$ は、独立して、アルキルであり、

$R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ および $R^{6d}$ は、独立して、水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、あるいは $R^6$ および $R^{6a}$ は、それらが結合している窒素と共に全体として、環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる縮環した5、6または7員複素環を形成する]

30

の化合物との結晶性複合体。

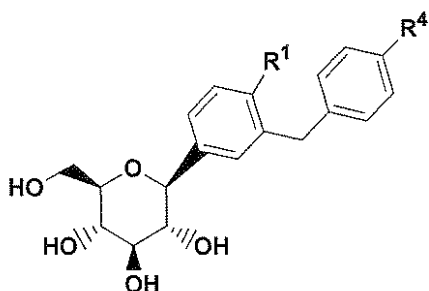
## 【請求項 2】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと、 $R^1$ が水素、アルコキシ、ハロゲンまたは低級アルキルであり、 $R^4$ が低級アルキル、 $R^{5a}O$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SR^{5e}$ 、 $-S(O)R^{5e}$ または $-S(O_2)R^{5e}$ である請求項 1 に記載の化合物との複合体。

## 【請求項 3】

L-フェニルアラニンまたはL-プロリンまたはD-フェニルアラニンと、

## 【化 2】



40

[ 式中、 $R^1$ は水素、アルコキシ、ハロゲンまたは低級アルキルであり、 $R^4$ は低級アルキル、 $R^{5a}O$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SR^{5e}$ 、 $-S(O)R^{5e}$ または $-S(O_2)R^{5e}$ である ]

の構造を持つ請求項 1 に記載の化合物との結晶性1:1または2:1複合体。

50

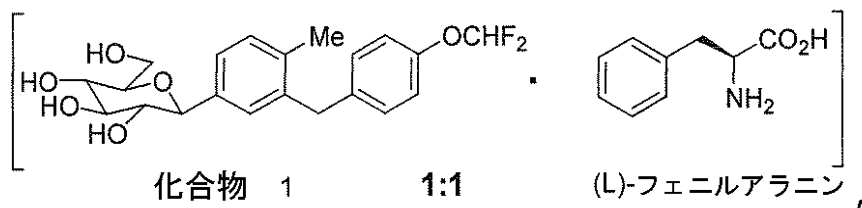
## 【請求項 4】

L-フェニルアラニンまたはL-プロリンまたはD-フェニルアラニンと、 $R^1$ が水素またはメチルであり、 $R^4$ が4- $C_2H_5$ 、 $-OCHF_2$ または $-SMe$ である請求項2に記載の化合物との結晶性1:1または2:1複合体。

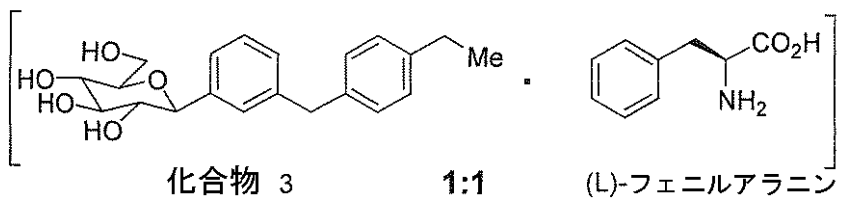
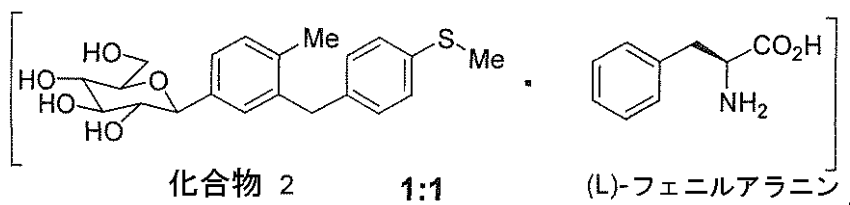
## 【請求項 5】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと、

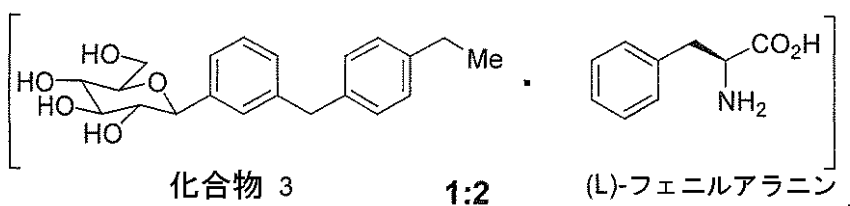
## 【化 3】



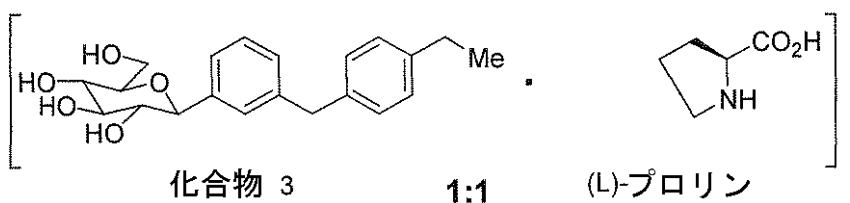
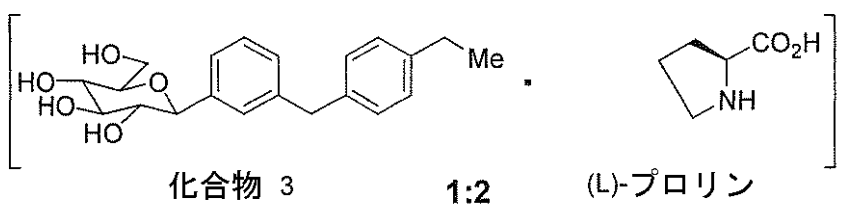
## 【化 4】



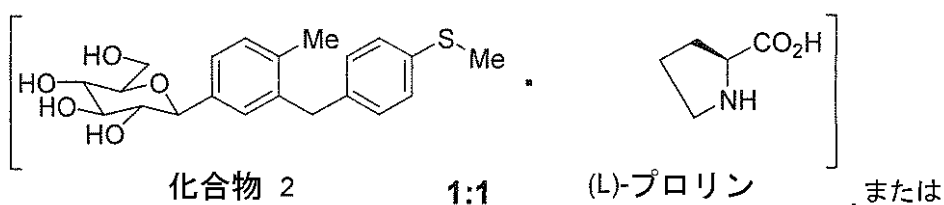
10



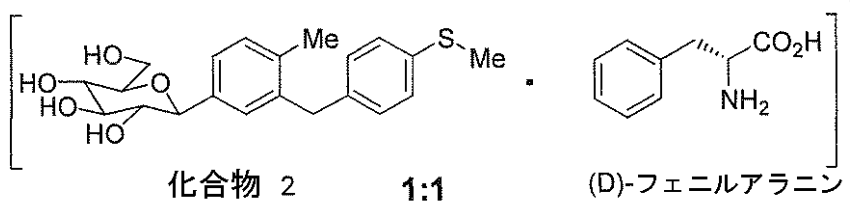
20



30



, または



40

の構造を持つ請求項 2 に記載の化合物との複合体。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の複合体と、そのための薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 7】

天然アミノ酸の (D) または (L) エナンチオマーと請求項 1 に記載の化合物との複合体、なら

50

びにSGLT2阻害剤以外の抗糖尿病剤、糖尿病の合併症を処置するための薬剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化剤および/または脂質低下剤を含む薬学的組み合わせ。

【請求項 8】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと複合体を形成した前記化合物、および抗糖尿病剤を含む、請求項 7 に記載の薬学的組み合わせ。

【請求項 9】

抗糖尿病剤が、ビグアニド剤、スルホニル尿素剤、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR 作用薬、PPAR / 二重作用薬、αP2阻害剤、DP4阻害剤、インスリン感受性増強剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、インスリン、メグリチニド剤、PTP1B阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤および/またはグルコース-6-ホスファターゼ阻害剤の1つ、2つ、3つまたはそれ以上である、請求項 8 に記載の組み合わせ。

【請求項 10】

抗糖尿病剤が、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロバミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902および/またはNVP-DPP-728Aの1つ、2つ、3つまたはそれ以上である、請求項 9 に記載の組み合わせ。

【請求項 11】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと化合物との複合体が抗糖尿病剤に対して約0.01～約300：1の範囲内の重量比で存在する、請求項 8 に記載の組み合わせ。

【請求項 12】

抗肥満剤が 3アドレナリン作用薬、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体 化合物および/または食欲抑制剤である、請求項 7 に記載の組み合わせ。

【請求項 13】

抗肥満剤がオルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソカイン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよび/またはマジンドールである、請求項 12 に記載の組み合わせ。

【請求項 14】

脂質低下剤がMTP阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上方調節剤、リポキシゲナーゼ阻害剤またはACAT阻害剤である、請求項 7 に記載の組み合わせ。

【請求項 15】

脂質低下剤がプラバスタチン、ロバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ピサスタチン、アタバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、アバシミベ、TS-962、MD-700および/またはLY295427である、請求項 14 に記載の組み合わせ。

【請求項 16】

複合体が脂質低下剤に対して約0.01～約300：1の範囲内の重量比で存在する、請求項 14 に記載の組み合わせ。

【請求項 17】

糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病神経障害、糖尿病性腎障害、創傷治癒遅延、インスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化または高血圧を処置し、またはその進行もしくは発症を遅延させる方法、あるいは高密度リポタンパク質レベルを増加させる方法であって、処置を必要とする哺乳動物種に、治療有効量の請求項 1 に記載の天然アミノ酸複合体を投与することから成る方法。

【請求項 18】

10

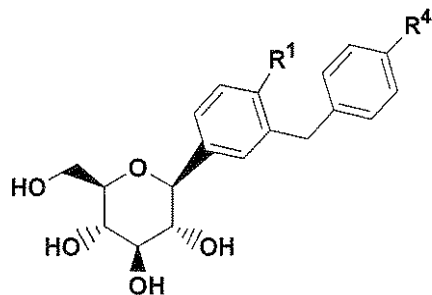
20

30

40

50

## 【化 5】



10

の構造を持つ化合物が、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーとの結晶性複合体として製造され、単離され、製剤化され、そして/または投与される、請求項17に記載の方法

## 【請求項19】

II型糖尿病を処置する方法であって、処置を必要とする哺乳動物種に、治療有効量の請求項1に記載の複合体を単独で投与するか、または他の抗糖尿病剤、糖尿病の合併症を処置するための薬剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化剤および/または血中脂質低下剤と組み合わせて投与することから成る方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、糖尿病、特にII型糖尿病、ならびに高血糖、高インスリン血症、肥満、高トリグリセリド血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化および関連疾患の処置に有用な、無定形C-アリールグルコシドからの結晶性アミノ酸複合体の製造に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

過剰な肝グルコース産生および末梢インスリン抵抗性による高血糖を特徴とするII型糖尿病(NIDDM)には世界中で約1億人が罹患しているが、その根本的原因はまだわかっていない。高血糖は糖尿病合併症発症の主要危険因子であると考えられており、進行したNIDDMに見られるインスリン分泌障害に直結する原因の一つとなるようである。NIDDM患者における血漿グルコースの正常化はインスリン作用を改善し、糖尿病合併症の発症を相殺すると予想される。腎臓におけるナトリウム依存性グルコース輸送体SGLT2の阻害剤は、グルコース排泄を促進することにより、血漿グルコースレベルの正常化に、そしておそらくは体重の正常化にも、役立つと期待される。

30

## 【0003】

高血糖はII型糖尿病(NIDDM)の特徴であり、血漿グルコースレベルの一貫した制御により、糖尿病合併症の発症および進行した疾患に見られる細胞不全を相殺することができる。血漿グルコースは通常、腎臓の糸球体で濾過され、近位尿細管で能動的に再吸収される。SGLT2はこの部位でのグルコースの再取り込みを担う主要輸送体であるらしい。0-グルコシドSGLT特異的阻害剤フロリジンまたはフロリジンと密接な関係にある類似体は、糖尿病齧歯類動物および糖尿病犬においてこの再取り込み過程を阻害し、その結果、グルコース排泄を促進することによって血漿グルコースレベルの正常化をもたらし、低血糖副作用もない。0-グルコシドSGLT2阻害剤によるZucker糖尿病ラットの長期(6ヶ月)処置は、血糖に対するインスリン応答を改善し、インスリン感受性を改善し、これらの動物における腎障害および神経障害の発症を遅らせ、腎臓に検出可能な病変はなく、血漿の電解質平衡異常もないと報告されている。糖尿病患者におけるSGLT2の選択的阻害は尿へのグルコースの排泄を促進することによって血漿グルコースを正常化し、よってインスリン感受性を改善し、糖尿病合併症の発症を遅らせると期待される。

40

## 【0004】

本発明は、腸および腎臓に見いだされるナトリウム依存性グルコース輸送体(SGLT2)の

50

阻害剤であるC-アリールグルコシドに関する。また本発明は、そのようなC-アリールグルコシドを単独で使用するか、または1つ、2つもしくはそれ以上の他のタイプの抗糖尿病剤および/または1つ、2つもしくはそれ以上の他のタイプの治療剤、例えば血中脂質低下剤などと組み合わせて使用して、糖尿病、特にII型糖尿病、ならびに高血糖、高インスリン血症、肥満、高トリグリセリド血症、X症候群、糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化および関連疾患を処置する方法に関する。

【発明の開示】

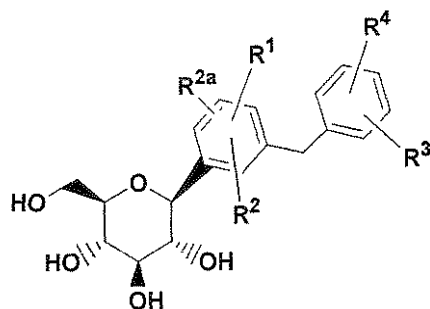
【0005】

本発明は、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと、式I:

【化1】

10

I



20

[ 式中、

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^{2a}$ は、独立して、水素、OH、 $OR^5$ 、アルキル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^{5a}$ またはハロゲンであり；

$R^3$ および $R^4$ は、独立して、水素、OH、 $OR^{5b}$ 、アルキル、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{5c}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOR^{5e}$ 、 $-NHSO_2R^{5f}$ 、 $-NHSO_2$ アリール、 $-SR^{5g}$ 、 $-SOR^{5h}$ 、 $-SO_2R^{5i}$ 、 $-SO_2$ アリール、または環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる5、6または7員複素環であるか、あるいは $R^3$ および $R^4$ は、それらが結合している炭素と共に全体として、縮環した5、6または7員の炭素環または環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる複素環を形成し；

30

$R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ および $R^{5i}$ は、独立して、アルキルであり、

$R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ および $R^{6d}$ は、独立して、水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、あるいは $R^6$ および $R^{6a}$ は、それらが結合している窒素と共に全体として、環内にN、O、S、SOおよび/または $SO_2$ である1~4個のヘテロ原子を含みうる縮環した5、6または7員複素環を形成する]

の無定形C-アリールグルコシド化合物との、結晶性2:1または1:1複合体を製造する方法を提供する。

【0006】

40

参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第09/679,027号に記載の式Iの化合物は、哺乳動物の腸および腎臓に見いだされるナトリウム依存性グルコース輸送体の阻害剤として活性を持ち、糖尿病ならびに糖尿病の微小血管および大血管合併症、例えば網膜症、神経障害、腎障害、および創傷治癒などの処置に有用である。

【0007】

本発明は、式Iの化合物を、粘性油状物および無定形固体から、1) 便利に単離および移送することが可能であり、2) 一定した再現性のある純度に再結晶させることが可能であり、かつ3) 網膜症、神経障害、腎障害および創傷治癒遅延などの糖尿病合併症を含む糖尿病、特にI型およびII型糖尿病、ならびに例えばインスリン抵抗性(グルコース恒常性障害)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、肥満

50

、高トリグリセリド血症を含む高脂血症、X症候群、アテローム性動脈硬化および高血圧などの関連疾患を処置し、またはその進行もしくは発症を遅延させるために、および高密度リポタンパク質レベルを増加させるために、錠剤または液剤として投与することができる医薬組成物に製剤化することが可能なく（この場合、治療有効量の式Iの化合物は、アミノ酸複合体として、処置を必要とするヒト患者に投与される）、扱いやすい結晶性固体に変換する手段を提供する。

#### 【0008】

また、本発明によれば、糖尿病ならびに上記および下記の定義による関連疾患を処置する方法であって、治療有効量の、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと構造Iの化合物との複合体と、他のタイプの抗糖尿病剤および/または他のタイプの治療剤、例えば血中脂質低下剤との組み合わせが、処置を必要とするヒト患者に投与される方法が提供される。

10

#### 【0009】

「X症候群」と総称される状態、疾患および疾病（代謝症候群とも呼ばれる）は、Johansson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997) に詳述されている。

#### 【0010】

本明細書で使用する「他のタイプの治療剤」という用語は、1つまたは複数の抗糖尿病剤（式IのSGLT2阻害剤を除く）、1つまたは複数の抗肥満剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化剤および/または1つまたは複数の脂質低下剤（抗アテローム性動脈硬化剤を含む）を指す。

20

#### 【0011】

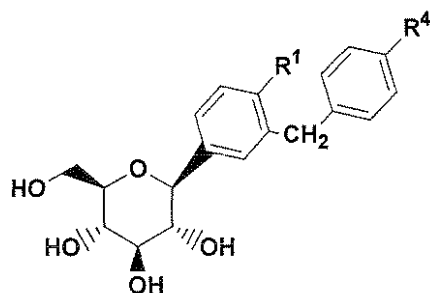
上述した本発明の方法では、本発明の構造Iの化合物のアミノ酸複合体が、上記1つ、2つまたはそれ以上の抗糖尿病剤および/または1つ、2つまたはそれ以上の他のタイプの治療剤（その実施形態に依存する）に対して、約0.01:1~約300:1、好ましくは約0.1:1~約10:1の範囲内の重量比で、使用されるだろう。

#### 【0012】

式IAの化合物

#### 【化2】

IA



30

[ 式中、 $R^1$ は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたは低級アルキルであり、 $R^4$ は低級アルキル、 $R^{5a}O$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SR^{5g}$ 、 $-SOR^{5h}$ 、 $-SO_2R^{5i}$ またはOHである ]

40

は好ましい。 $R^1$ はグルコシド結合に対してパラに結合し、 $R^4$ 置換基はパラ位に結合していることが好ましい。

（詳細な説明）

#### 【0013】

本発明の式Iの化合物のアミノ酸複合体は、以下の説明によって製造することができる。以下の説明では温度を摂氏度で表す。

#### 【0014】

式Iの化合物を、50~80°に加熱したエタノール、*i*-プロパノール、メタノールなどの水混和性溶媒に溶解する。その溶液を、1等量または2等量の天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーを含有する50~80°の水溶液またはアルコール溶液に素早く移す。徐冷する

50



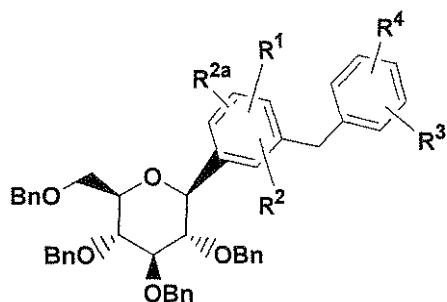
と、所期の複合体の結晶が生成し、それを濾過によって単離することができる。

【 0 0 1 5 】

式 I の化合物は、反応式 1 に示すように、式 II の化合物

【 化 3 】

II



10

[ 式中、Bn = ベンジル ]

を、1) Pd/C (MeOH または EtOH などの溶媒を使用) または 2) 好ましくは Pd(OH)<sub>2</sub> (EtOAc などの溶媒を使用) などの触媒の存在下に、H<sub>2</sub> で処理することによって製造することができる。別法として、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> などの溶媒中、-78° にて、式 II の化合物を、BBr<sub>3</sub>、BCl<sub>3</sub> または BCl<sub>3</sub> · Me<sub>2</sub>S などのルイス酸で処理することによって、式 I の化合物を製造することもできる。式 I の化合物は、BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O を含有する EtSH などの溶媒中、20° で、式 II の化合物を処理することによって製造することもできる。

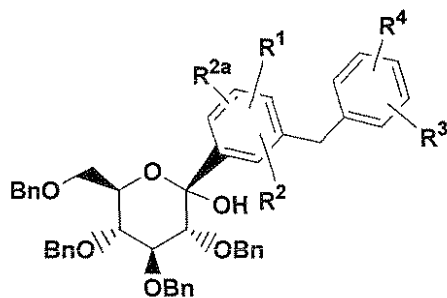
20

【 0 0 1 6 】

式 II の化合物は、BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O などのルイス酸を含有する MeCN または MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合物などの溶媒中、-30° で、式 III の化合物を、Et<sub>3</sub>SiH または好ましくは (iPr)<sub>3</sub>SiH などのシランで処理することによって製造することができる。

【 化 4 】

III



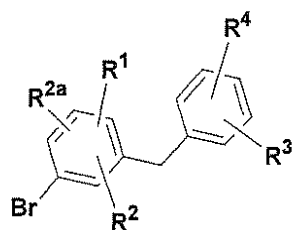
30

【 0 0 1 7 】

化合物 III の化合物は、式 IV の化合物

【 化 5 】

IV

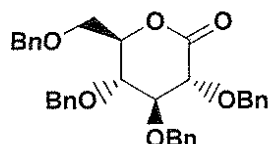


40

と、式 V の化合物

【 化 6 】

V



とのカップリングによって製造することができる。

【 0 0 1 8 】

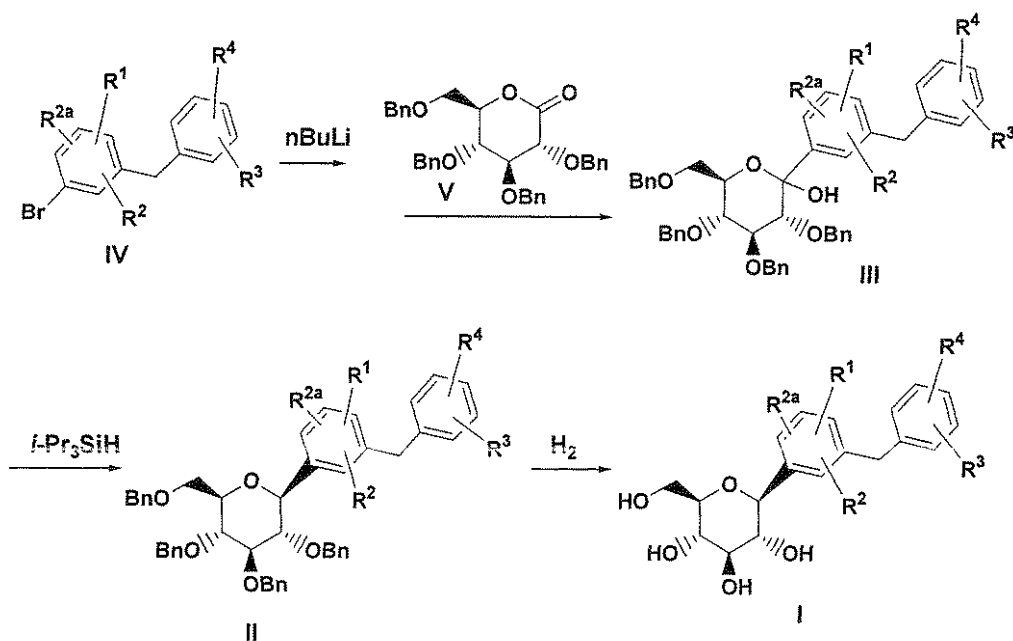
式IVの化合物は、ラクトンVの添加に先立って、THFなどの溶媒中、 $-78^{\circ}$ にて、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ で処理することにより、カップリングのために活性化される。ラクトンVの製造は、R. Benhaddou, S Czerneckiら, *Carbohydr. Res.*, 260(1994), 243-250に記載されている。

10

【 0 0 1 9 】

反応式1

【 化 7 】



20

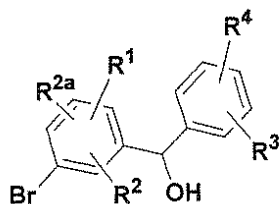
30

【 0 0 2 0 】

式IVの化合物は、反応式2に示すように、式VIの化合物

【 化 8 】

VI



40

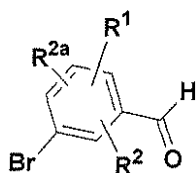
を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などのルイス酸またはTFAを含有するMeCNまたは $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ などの溶媒中、 $-30^{\circ}$  ~  $+60^{\circ}$ で、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ などのシランで処理することによって製造することができる。

【 0 0 2 1 】

式VIの化合物は、市販されている式VIIのプロモベンズアルデヒド類

【 化 9 】

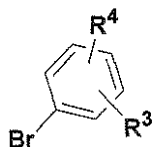
VII



を、式VIIIの化合物

【化10】

VIII



10

のリチウムまたはマグネシウム有機金属誘導体と、Et<sub>2</sub>OまたはTHFなどの溶媒中で、当業者によく知られている条件を使ってカップリングすることにより、製造することができる。

【0022】

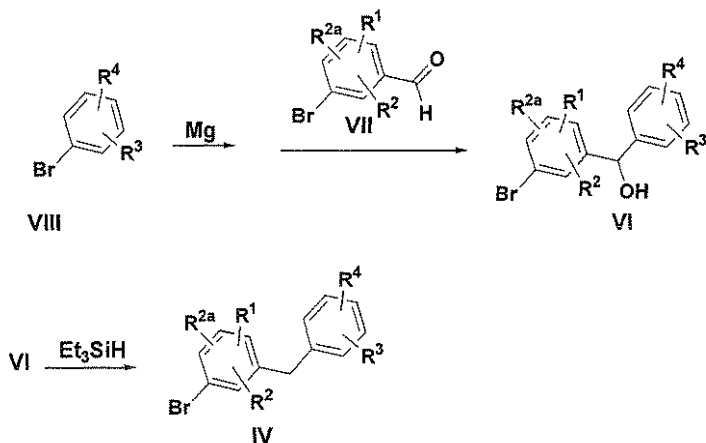
20

式VIIIの化合物は市販されているか、または当業者に知られている標準的方法によって容易に製造される。

【0023】

反応式2

【化11】



30

【0024】

R<sup>4</sup>がCH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>である式Iの化合物は、R<sup>4</sup>がCOR<sup>6b</sup>である式Iの化合物を、1) ピリジンのみ、または1.5等量のEt<sub>3</sub>Nなどの塩基を含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの溶媒中、Ac<sub>2</sub>Oなどのアシル化剤、2) EtOHなどの溶媒中、NaBH<sub>4</sub>などの還元剤、3) DMFなどの溶媒中、NAHなどの塩基の存在下に、R<sup>5h</sup>BrまたはR<sup>5h</sup>Iなどのアルキル化剤、および4) THF/MeOH/H<sub>2</sub>Oの2:3:1混合液中、LiOHなどのアルカリ性エステル加水分解条件で、逐次処理することによって製造することができる。

40

【0025】

R<sup>4</sup>がCH(OH)R<sup>6c</sup>である式Iの化合物は、R<sup>4</sup>がCOR<sup>6b</sup>である式Iの化合物を、EtOHなどの溶媒中、NaBH<sub>4</sub>などの還元剤で処理することによって製造することができる。

【0026】

R<sup>4</sup>がCOR<sup>6b</sup>である式Iの化合物は、R<sup>4</sup>がCOR<sup>6b</sup>である式IIの化合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの溶媒中

50

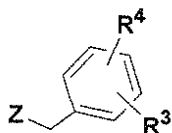
、 $-78^{\circ}$ にて、 $\text{BCl}_3$ または $\text{BBr}_3$ などのルイス酸で処理することによって製造することができる。

【0027】

Aが $\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}^4$ が $-\text{COR}^{6b}$ である式IIの化合物は、反応式3に示すように、市販されているまたは容易に入手できる式IXの化合物

【化12】

IX



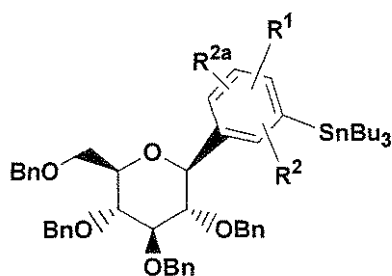
10

[ 式中、ZはBrまたはClである ]

を、式Xの化合物

【化13】

X



20

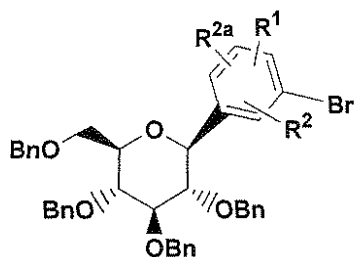
と、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などの触媒の存在下にPhMeなどの溶媒中で両成分を加熱することによってカップリングすることにより、製造することができる。

【0028】

式Xの化合物は、トルエンなどの溶媒中、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ などの触媒および $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ で処理することにより、式XIの化合物

【化14】

XI



30

から製造することができる。

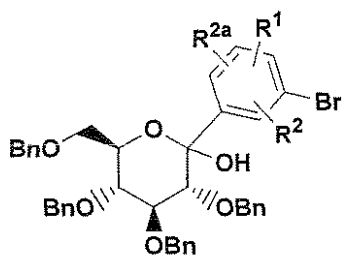
40

【0029】

式XIの化合物は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などのルイス酸を含有するMeCNなどの溶媒中、 $-30^{\circ}$ にて、 $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ または $\text{Et}_3\text{SiH}$ などのシランで処理することにより、式XIIの化合物

【化15】

XII



から製造することができる。

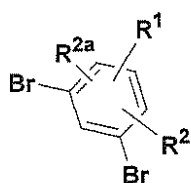
10

【 0 0 3 0 】

式XIIの化合物は、式XIIIの化合物

【 化 1 6 】

XIII



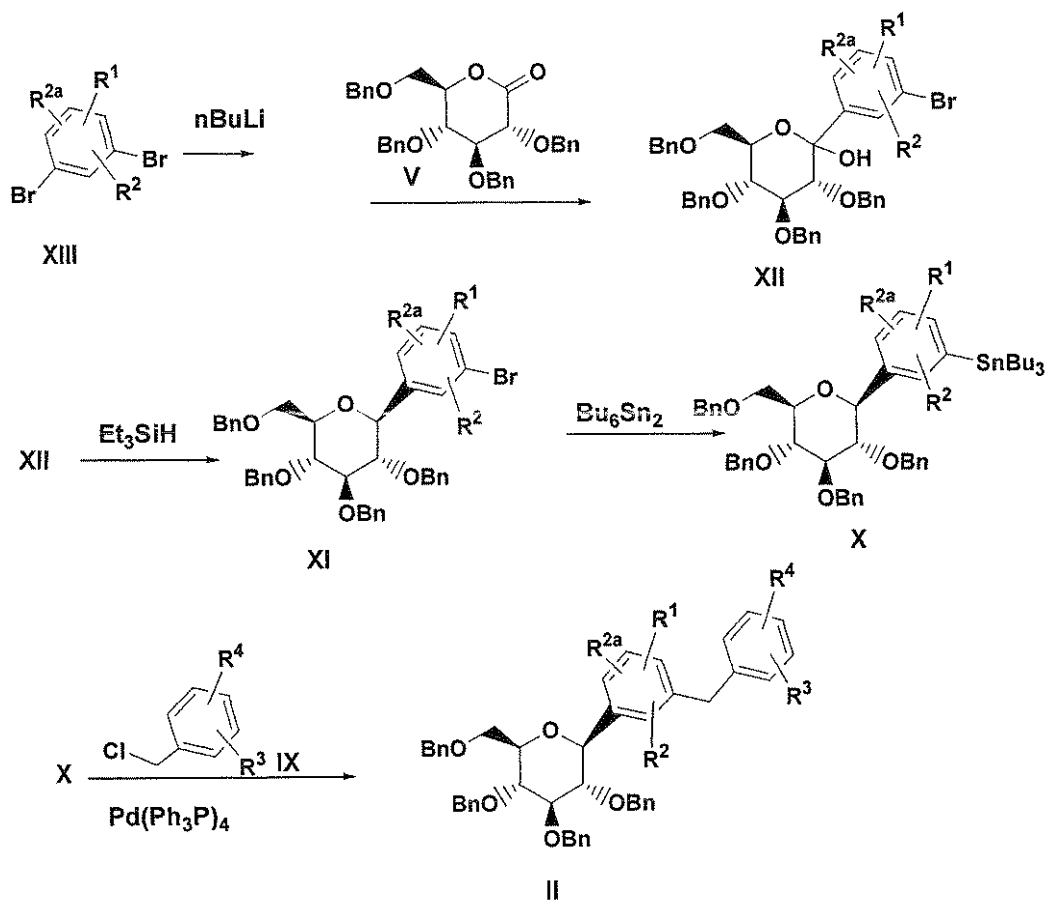
20

をTHF中 - 78 ° にて  $n\text{-BuLi}$  または  $t\text{-BuLi}$  で処理することによって得られる有機リチウムと、化合物Vとをカップリングすることによって、製造することができる。

【 0 0 3 1 】

反応式3

【 化 1 7 】



30

40

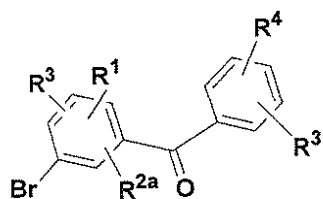
50

【 0 0 3 2 】

式IVの化合物の代替合成法（反応式4）では、式XIVの化合物

【 化 1 8 】

XIV



10

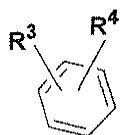
を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などの触媒を含有する $\text{MeCN}$ もしくは $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ またはその混合物などの溶媒中、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ などの還元剤で還元する。

【 0 0 3 3 】

式XIVの化合物は、市販されている式XVの炭化水素

【 化 1 9 】

XV

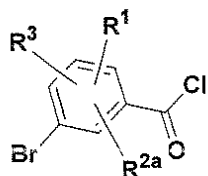


20

と、容易に入手できる式XVIの酸塩化物

【 化 2 0 】

XVI



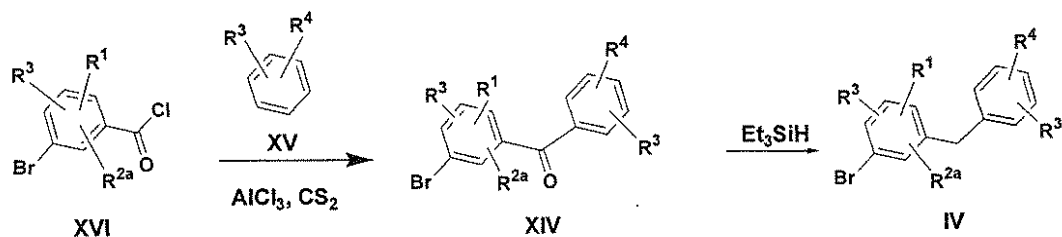
30

とのフリーデル・クラフツアシル化反応を、 $\text{AlCl}_3$ または $\text{AlBr}_3$ などの2等量のルイス酸を含有する $\text{CS}_2$ などの溶媒中で行うことによって、容易に製造することができる。

【 0 0 3 4 】

反応式4

【 化 2 1 】



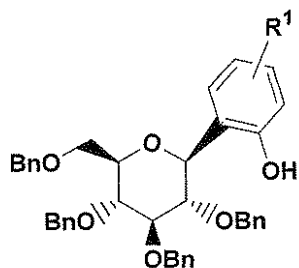
40

【 0 0 3 5 】

 $\text{R}^2 = \text{OH}$ である式IIの化合物は、反応式5に示すように、式XXIの化合物

【 化 2 2 】

XXI



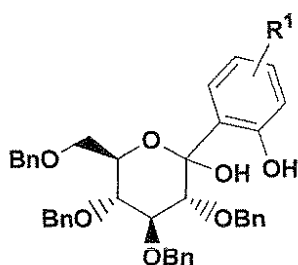
を、NaHなどの塩基で処理した後、PhMeなどの溶媒中で式IXの化合物と共に加熱するという逐次処理によって、製造することができる。 10

【0036】

式XXIの化合物は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ などのルイス酸を含有するMeCNなどの溶媒中、 $-30^\circ$ にて、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ または $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ などのシランで処理することにより、式XXIIの化合物

【化23】

XXII



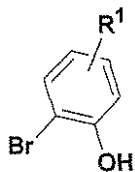
20

から製造することができる。

【0037】

式XXIIの化合物は、式Vの化合物を、式XXIIIの化合物

【化24】



30

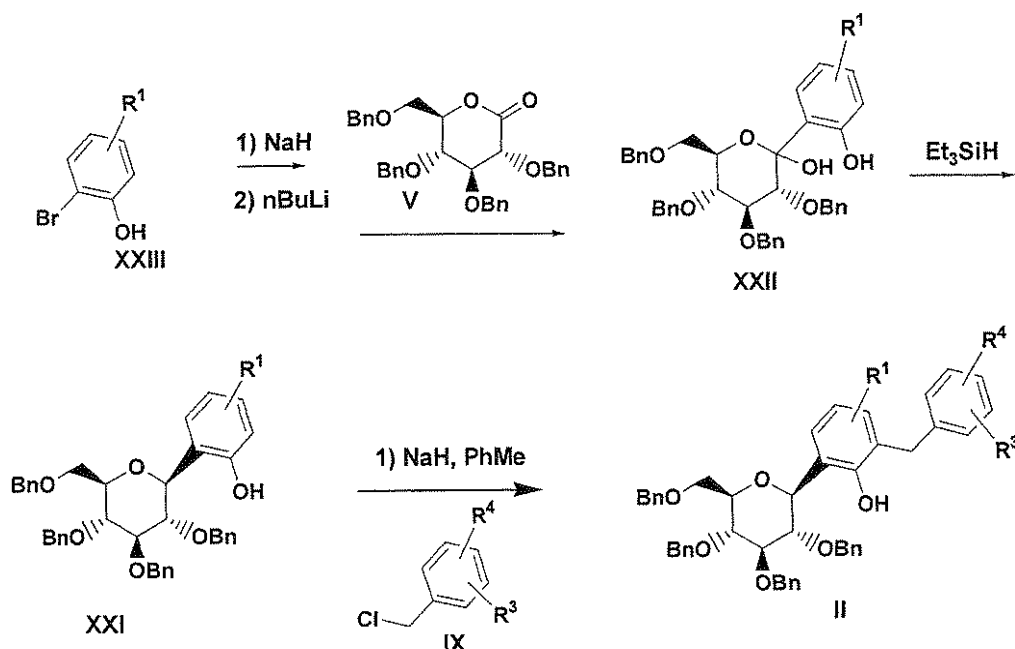
の活性化金属誘導体とカップリングすることによって製造することができ、前記活性化金属誘導体は、XXIIIをNaH、KHまたは $\text{KOtBu}$ などの塩基で処理した後、乾燥THFなどの溶媒中、 $n\text{BuLi}$ または $t\text{BuLi}$ などのアルキルリチウムで処理するという逐次処理によって製造される。

【0038】

反応式5

40

【化25】



10

## 【 0 0 3 9 】

本発明の説明に使用するさまざまな用語の定義を以下に記載する。これらの定義は、本明細書の全体を通して（個別の例で別段の制限を設けない限り）、それらの用語が単独で使用される場合にも、より大きな基の一部として使用される場合にも適用される。

20

## 【 0 0 4 0 】

本明細書では以下の略号を使用する。

Me = メチル

Et = エチル

THF = テトラヒドロフラン

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル

EtOAc = 酢酸エチル

DMF = ジメチルホルムアミド

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

i-PrOH = イソプロパノール

HOAcまたはAcOH = 酢酸

TFA = トリフルオロ酢酸

Et<sub>3</sub>N = トリエチルアミン

Ar = アルゴン

N<sub>2</sub> = 窒素

min = 分

hまたはhr = 時間

L = リットル

mL = ミリリットル

μL = マイクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

meq = ミリグラム当量

RT = 室温

satまたはsat'd = 飽和

30

40

50



aq. = 水性

TLC = 薄層クロマトグラフィー

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

MSまたはMass Spec = 質量分析

NMR = 核磁気共鳴

mp = 融点。

#### 【0041】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルキル」という用語は、直鎖中に1~8個の炭素を含む直鎖炭化水素および分枝鎖炭化水素の両方を包含し、また本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アルキル」および「alk」という用語は、直鎖中に1~20個の炭素、好ましくは1~10個の炭素、より好ましくは1~8個の炭素を含む直鎖炭化水素および分枝鎖炭化水素の両方、例えばメチル、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、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、そのさまざまな分枝鎖異性体などを包含すると共に、例えばF、Br、ClもしくはIなどのハロまたはCF<sub>3</sub>、アルキル、アルコキシ、アリアルアリアルオキシ、アリアル(アリアル)またはジアリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキルオキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルカノイル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、シクロヘテロアルキル、アリアルヘテロアリアル、アリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシアリアル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオなどの置換基1~4個を含む上述の基も包含する。

10

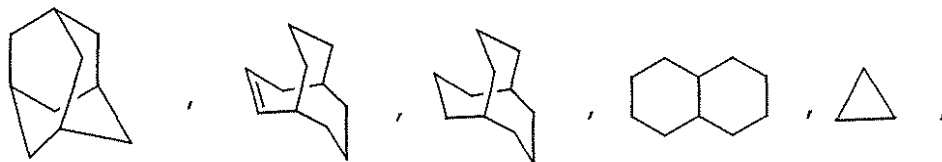
20

#### 【0042】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「シクロアルキル」という用語は、1~3個の環を含み、合計3~20個の環形成炭素、好ましくは3~10個の環形成炭素を含有する、飽和または部分不飽和(1個または2個の二重結合を含む)環式炭化水素基(単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルなど)を包含し、アリアルに関して説明するように1個または2個の芳香環に縮合していてもよく、例えばシクロプロピル、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、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

30

#### 【化26】



40

などが挙げられ、これらの基はいずれも、所望により、1~4個の置換基、例えばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリアル、アリアルオキシ、アリアルアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリアルカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオおよび/またはアルキル置換基のいずれかなどで置換されていてもよい。

#### 【0043】

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「シクロアルケニル」という用語は、3~12個の炭素(好ましくは5~10個の炭素)と、1個または2個の二重結合とを含む環式炭化水素を指す。代表的なシクロアルケニル基として、例えばシクロペンテニル、

50

シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルが挙げられ、これらの基は所望により、シクロアルキルに関して定義したように置換されていてもよい。

【0044】

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アルカノイル」という用語は、カルボニル基に結合したアルキルを指す。

【0045】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルケニル」という用語は、直鎖中に1~6個の二重結合を含む、直鎖中の炭素数が2~8である直鎖基または分枝鎖基を指し、また本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アルケニル」という用語は、直鎖中に1~6個の二重結合を含む、直鎖中の炭素数が2~20、好ましくは2~12、より好ましくは2~8である直鎖基または分枝鎖基、例えばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニルなどを指し、これらの基は、所望により、1~4個の置換基、具体的にはハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオおよび/または本明細書に記載するアルキル置換基のいずれかで置換されていてもよい。

10

20

【0046】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルキニル」という用語は、直鎖中に1個の三重結合を含む、直鎖中の炭素数が2~8である直鎖基または分枝鎖基を指し、また本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アルキニル」という用語は、直鎖中に1個の三重結合を含む、直鎖中の炭素数が2~20、好ましくは2~12、より好ましくは2~8である直鎖基または分枝鎖基、例えば2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどを指し、これらの基は、所望により、1~4個の置換基、具体的にはハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオ、および/または本明細書に記載するアルキル置換基のいずれかで置換されていてもよい。

30

【0047】

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アリールアルキル」「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」という用語は、アリール置換基を持つ上述のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を指す。

【0048】

上に定義したアルキル基が、他の基に結合するための単結合を2つの異なる炭素原子に持っている場合、それらは「アルキレン」基と呼ばれ、所望により、「アルキル」に関して上に定義したように置換されていてもよい。

40

【0049】

上に定義したアルケニル基および上に定義したアルキニル基が、それぞれ結合用の単結合を2つの異なる炭素原子に持っている場合、それらはそれぞれ「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と呼ばれ、所望により、「アルケニル」および「アルキニル」に関して上に定義したように置換されていてもよい。

【0050】

本明細書に定義する適切なアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基、 $(CH_2)_m$  また

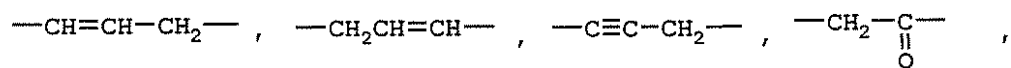
50

は $(CH_2)_p$  (式中、 $p$ は1~8、好ましくは1~5、 $m$ は1~5、好ましくは1~3であり、これはアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基を包含する)は、所望により、アルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、チオアルキル、ケト、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノまたはアルキルカルボニルオキシを含む1、2または3個の置換基を持ってもよい。

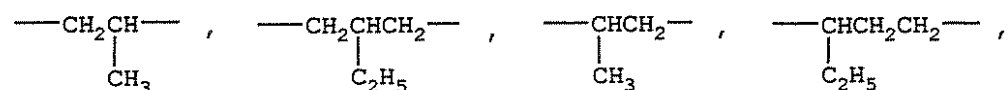
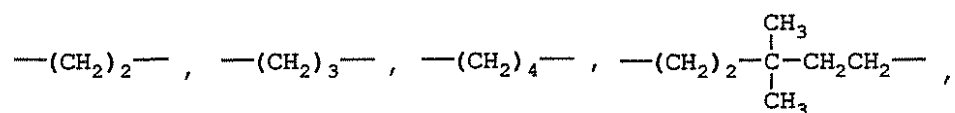
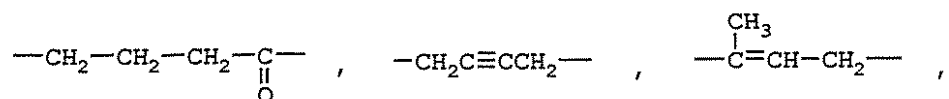
## 【0051】

$(CH_2)_m$ または $(CH_2)_p$ 、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンの例として、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、

## 【化27】

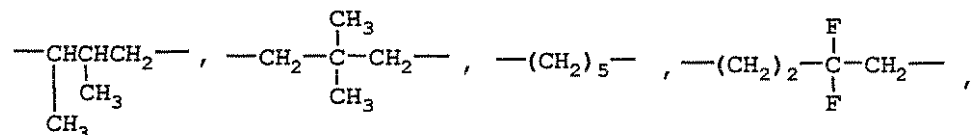


10

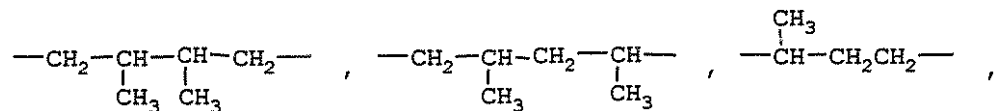
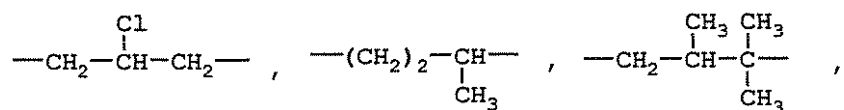


20

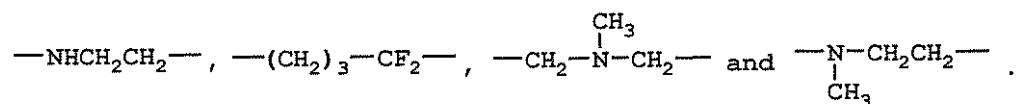
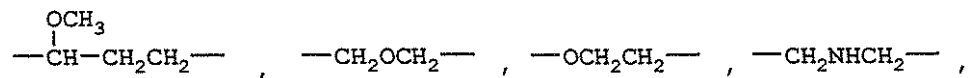
## 【化28】



30



40



が挙げられる。

## 【0052】

50

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を指し、塩素またはフッ素は好ましい。

【0053】

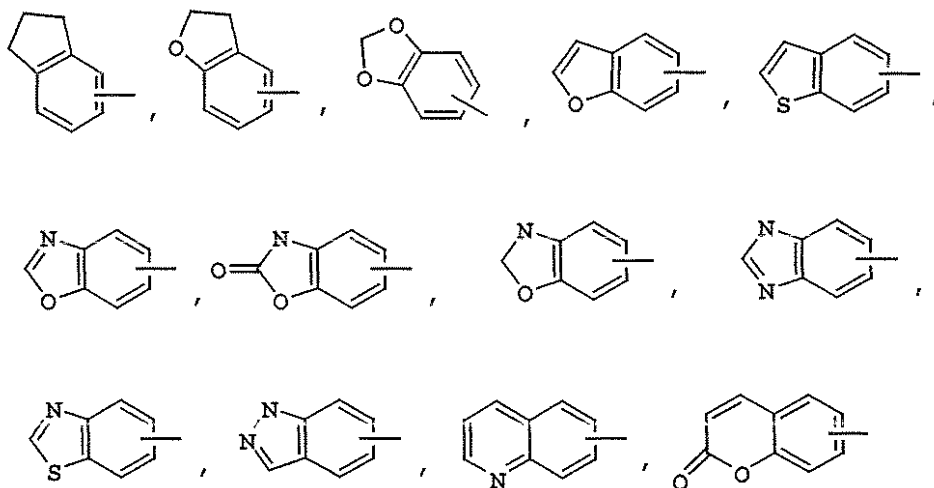
「金属イオン」という用語は、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオン、マグネシウムおよびカルシウムなどのアルカリ土類金属イオン、ならびに亜鉛およびアルミニウムを指す。

【0054】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アリール」(arylまたはAryl)という用語は、環部分に6~10個の炭素を含む単環式および二環式の芳香族基(フェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチルなど)を指し、所望により、炭素環または複素環(アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環など、例えば

10

【化29】



20

など)に縮合したさらに1~3個の環を含んでもよく、また所望により、利用可能な炭素原子を介して、次から選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい: 水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、1個または2個の置換基(これはアルキル、アリール、またはこの定義で言及する他のアリール化合物のいずれかである)を持つ置換アミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノおよびアリールスルホンアミノカルボニルおよび/または本明細書に記載するアルキル置換基のいずれか。

30

40

【0055】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルコキシ」「アルコキシ」「アリールオキシ」または「アラルコキシ」という用語は、酸素原子に結合した任意の上記アルキル、アラルキルまたはアリール基を包含する。

50

## 【0056】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「置換アミノ」という用語は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびチオアルキルなどの、同じであっても異なってもよい1個または2個の置換基で置換されたアミノを指す。これらの置換基は、カルボン酸および/または上述したアルキル置換基のいずれかで、さらに置換されていてもよい。また、アミノ置換基は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、所望によりアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されていてもよい1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、または1-アゼピニルを形成してもよい。

10

## 【0057】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルキルチオ」「アルキルチオ」「アリールチオ」または「アラルキルチオ」という用語は、硫黄原子に結合した任意の上記アルキル、アラルキルまたはアリール基を包含する。

## 【0058】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「低級アルキルアミノ」「アルキルアミノ」「アリールアミノ」または「アリールアルキルアミノ」という用語は、窒素原子に結合した任意の上記アルキル、アリールまたはアリールアルキル基を包含する。

20

## 【0059】

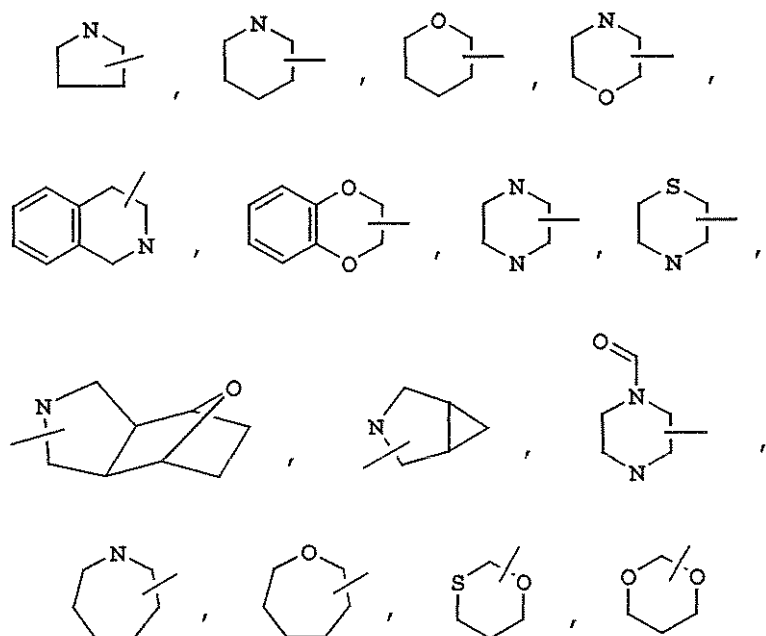
別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「アシル」という用語は、本明細書での定義によれば、カルボニル( $C=O$ )基に結合した有機基を指す。アシル基の例として、カルボニルに結合した任意のアルキル置換基、例えばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイルなどが挙げられる。

30

## 【0060】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「シクロヘテロアルキル」という用語は、炭素原子またはヘテロ原子により、可能であれば所望によりリンカー $(CH_2)_p$  ( $p$ は1、2または3である)を介して結合した、窒素、酸素および/または硫黄などの1個または2個のヘテロ原子を含む5員、6員または7員の飽和または部分不飽和環、例えば

## 【化30】



10

などを指す。上記の基は、1～4個の置換基、例えばアルキル、ハロ、オキソおよび/または本明細書に記載するアルキル置換基のいずれかなどを持っていたてもよい。さらにまた、シクロヘテロアルキル環はいずれも、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環に縮合させることができる。

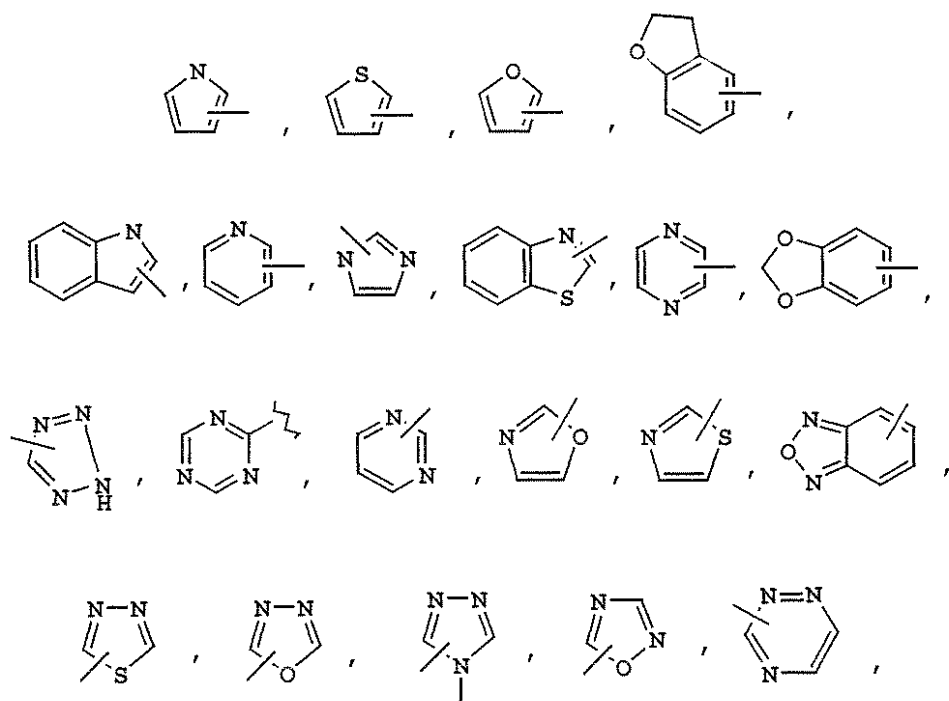
20

# 【0061】

別段の表示がない限り、本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素または硫黄などの1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5員または6員芳香環、ならびにアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環に縮合した前述の環（例えばベンゾチオフェニルまたはインドリル）を指し、考えうるN-オキドを包含する。ヘテロアリール基は、所望により、1～4個の置換基、例えば上述のアルキル置換基のいずれかを持っていたてもよい。ヘテロアリール基の例として、

30

# 【化31】



10

などが挙げられる。

20

【0062】

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「シクロヘテロアルキルアルキル」という用語は、C原子またはヘテロ原子によって $(CH_2)_p$ 鎖に連結されている、上に定義したシクロヘテロアルキル基を指す。

【0063】

本明細書において単独でまたは他の基の一部として使用する「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルケニル」という用語は、C原子またはヘテロ原子によって、上に定義した $-(CH_2)_p$ -鎖、アルキレンまたはアルケニレンに連結されている、上に定義したヘテロアリール基を指す。

【0064】

本明細書で使用する「5、6または7員の炭素環または複素環」という用語は、上に定義したシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、または上に定義したヘテロアリール基もしくはシクロヘテロアリール基、例えばチアジアゾール、テトラゾール、イミダゾールまたはオキサゾールなどを指す。

30

【0065】

本明細書で使用する「ポリハロアルキル」という用語は、2~9個（好ましくは2~5個）のハロ置換基、例えばFまたはCl、好ましくはFを持っている、上に定義した「アルキル」基、例えば $CF_3CH_2$ 、 $CF_3$ または $CF_3CF_2CH_2$ などを指す。

【0066】

本明細書で使用する「ポリハロアルキルオキシ」という用語は、2~9個（好ましくは2~5個）のハロ置換基、例えばFまたはCl、好ましくはFを持っている、上に定義した「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基、例えば $CF_3CH_2O$ 、 $CF_3O$ または $CF_3CF_2CH_2O$ などを指す。

40

【0067】

本発明の化合物の立体異性体は、混合状態でも、純粋または実質的に純粋な状態でも、すべて本発明に包含される。本発明の化合物は、R置換基の炭素原子を含む炭素原子に不斉中心をもちうる。したがって式Iの化合物は、エナンチオマー型もしくはジアステレオマー型で存在するか、またはその混合物として存在することができる。製造工程ではラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを出発物質として利用することができる。ジアステレオマー生成物またはエナンチオマー生成物を製造する場合は、例えばクロマトグ

50

ラフィーまたは分別結晶などの通常の方法によって、それらを分離することができる。

【0068】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、所望により、1つまたは複数の他のタイプの抗糖尿病剤および/または1つまたは複数の他のタイプの治療剤と組み合わせて使用することができ、それらは同じ剤形もしくは別個の経口剤形で経口投与してもよいし、注射によって投与してもよい。

【0069】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式IのSGLT2阻害剤との複合体と併用してもよい他のタイプの抗糖尿病剤は、1つ、2つ、3つまたはそれ以上の抗糖尿病剤もしくは抗高血糖剤（インスリン分泌促進剤またはインスリン感受性増強剤を含む）、または好ましくはSGLT2阻害とは異なる作用機序を持つ他の抗糖尿病剤であることができ、例えばビグアニド剤、スルホニル尿素剤、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR 作用薬（チアゾリジンジオン剤など）、αP2阻害剤、PPAR / 二重作用薬、ジペプチジルペプチダーゼIV（DP4）阻害剤および/またはメグリチニド剤、ならびにインスリン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、PTP1B阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤および/またはグルコース-6-ホスファターゼ阻害剤などを挙げることができる。

10

【0070】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式IのSGLT2阻害剤との複合体と併用してもよい他のタイプの治療剤には、抗肥満剤、抗高血圧剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化剤および/または脂質低下剤が含まれる。

20

【0071】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式IのSGLT2阻害剤との複合体は、所望により、糖尿病の合併症を処置するための薬剤と併用することもできる。これらの薬剤にはPKC阻害剤および/またはAGE阻害剤が含まれる。

【0072】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体を、1つ、2つ、3つまたはそれ以上の他の抗糖尿病剤と併用することにより、これらの医薬のそれぞれを単独で使用した場合に起こりうる効果よりも大きく、またこれらの医薬がもたらす抗高血糖作用を相加的に合わせたものよりも大きい抗高血糖効果が得られると考えられる。

【0073】

上記他の抗糖尿病剤は、経口抗高血糖剤、好ましくはビグアニド剤、例えばメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはその塩、好ましくは塩酸メトホルミンであることができる。

30

【0074】

上記他の抗糖尿病剤がビグアニド剤である場合、構造Iの化合物は、ビグアニドに対して約0.01：1～約100：1（好ましくは約0.1：1～約5：1）の範囲内の重量比で使用されるだろう。

【0075】

上記他の抗糖尿病剤は、好ましくは、グリブリド（グリベンクラミドとも呼ばれる）、グリメピリド（米国特許第4,379,785号に開示されている）、グリピジド、グリクラジド、またはクロルプロパミドなどのスルホニル尿素剤、他の既知のスルホニル尿素剤、または細胞のATP依存性チャネルに作用する他の抗高血糖剤であってもよく、グリブリドおよびグリピジドは好ましい。これらは同じ経口剤形または別個の経口剤形で投与することができる。

40

【0076】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、スルホニル尿素剤に対して、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.2：1～約10：1の範囲内の重量比で使用されるだろう。

【0077】

経口抗糖尿病剤は、例えばアカルボース（米国特許第4,904,769号に開示）またはミグリ

50



トール（米国特許第4,639,436号に開示）などのグルコシダーゼ阻害薬であってもよく、これらは同じ経口剤形または別個の経口剤形で投与することができる。

【0078】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、グルコシダーゼ阻害薬に対して、約0.01:1~約100:1、好ましくは約0.5:1~約50:1の範囲内の重量比で使用されるだろう。

【0079】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、チアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤などのPPAR作用薬、または他のインスリン感受性増強剤（NIDDM患者においてインスリン感受性作用を持つもの）、例えばトログリタゾン（Warner-LambertのRezulin（登録商標）、米国特許第4,572,912号に開示されている）、ロシグリタゾン（SKB）、ピオグリタゾン（武田）、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016号に開示されている）、Glaxo-WellcomeのGL-262570、エングリタゾン（englitazone）（CP-68722、Pfizer）またはダルグリタゾン（darglitazone）（CP-86325、Pfizer）、イサグリタゾン（isaglitazone）（MIT/J&J）、JTT-501（JPNT/P&U）、L-895645（Merck）、R-119702（三共/WL）、NN-2344（Dr.Reddy/NN）、またはYM-440（山之内）など（好ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）と併用してもよい。

【0080】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、チアゾリジンジオン剤に対して、約0.01:1~約100:1、好ましくは約0.2~約10:1の範囲内の重量比で使用されるだろう。

【0081】

経口抗糖尿病剤の量が約150mg未満のスルホニル尿素剤およびチアゾリジンジオン剤を、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と共に、単一の錠剤に組み込んでもよい。

【0082】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、インスリンなどの抗高血糖剤、またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、例えばGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)など（Habenerの米国特許第5,614,492号に開示されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる）、ならびにAC2993（Amylen）およびLY-315902（Lilly）と併用してもよく、これらは注射によって投与したり、鼻腔内に投与したり、経皮デバイスまたは口腔内デバイスによって投与したりすることができる。

【0083】

メトホルミン、スルホニル尿素剤（例えばグリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミドおよびグリクラジドなど）、およびグルコシダーゼ阻害剤アカルボースもしくはミグリトール、またはインスリン（注射用、経肺用、口腔内用、または経口用）を使用する場合、これらは上記の製剤として、Physician's Desk Reference（PDR）に表示されている用量用法で使用するすることができる。

【0084】

メトホルミンまたはその塩を使用する場合、これらは1日あたり約500~約2000mgの範囲内の量で使用するができ、これを1日1回投与するか、1日2~4回に分割して投与することができる。

【0085】

チアゾリジンジオン抗糖尿病剤を使用する場合、これらは約0.01~約2000mg/日の範囲内の量で使用するができ、これを1日1回投与するか、1日2~4回に分割して投与することができる。

【0086】

インスリンを使用する場合は、Physician's Desk Referenceに表示されている製剤、用量用法で使用するすることができる。

【0087】

GLP-1ペプチドを使用する場合、これらは米国特許第5,346,701号 (TheraTech)、同第5,614,492号および同第5,631,224号 (これらの特許は参照により本明細書に組み込まれる) に記載されているように、経口口腔剤として投与するか、または鼻腔投与もしくは非経口投与によって投与することができる。

【0088】

上記他の抗糖尿病剤は、PPAR / 二重作用薬、例えばAR-H039242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (杏林メルク)、ならびにMurakamiら「新しいインスリン感受性増強剤はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) およびPPAR のコリガンドとして作用する。Zucker肥満ラットの肝臓における脂質代謝異常に対するPPAR 活性化の影響」Diabetes 47, 1841-1847 (1998)、および参照により本明細書に組み込まれる1999年9月22日出願の米国仮特許出願第60/155,400号 (代理人整理番号LA29) に開示されているもの (この場合は、同文献に記載されている投与量を使用し、同文献で好ましいとされている化合物は本発明での使用に好ましい) などであってもよい。

10

【0089】

上記他の抗糖尿病剤は、1999年9月7日出願の米国特許出願第09/391,053号および1999年4月5日出願の米国仮特許出願第60/127,745号 (代理人整理番号LA27\*) に開示されているようなaP2阻害剤であってもよく、その場合は前記出願に記載されている投与量を使用する。前記出願で好ましいとされている化合物は好ましい。

【0090】

上記他の抗糖尿病剤は、DP4阻害剤、例えばW099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG)、W099/61431 (PROBIODRUG) に開示されているもの、Hughesら、Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999に開示されているNVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン) (Novartis) (好ましい)、Yamadaら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540に開示されているTSL-225 (トリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸)、Ashworthら、Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol.6, No.22, p.1163-1166およびp.2745-2748 (1996) に開示されている2-シアノピロリジド剤および4-シアノピロリジド剤であってもよく、その場合は上記各文献に記載の投与量を使用する。

20

【0091】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよいメグリチニド剤として、例えばレパグリニド、ナテグリニド (Novartis) またはKAD1229 (PF/キッセイ) を挙げることができる、レパグリニドは好ましい。

30

【0092】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、メグリチニド剤、PPAR 作用薬、PPAR / 二重作用薬、aP2阻害剤またはDP4阻害剤に対して、約0.01 : 1 ~ 約100 : 1、好ましくは約0.2 : 1 ~ 約10 : 1の範囲内の重量比で使用されるだろう。

【0093】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよい血中脂質低下剤または脂質低下剤として、例えば1つ、2つ、3つまたはそれ以上のMTP阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性の上方調節剤、胆汁酸遮蔽剤、および/またはニコチン酸およびその誘導体を挙げることができる。

40

【0094】

本発明で使用されるMTP阻害剤として、例えば米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および1998年10月20日出願の米国出願番号第09/175,180号 (現在は米国特許第5,962,440号) に開示されているMTP阻害剤が挙げられる。上記の特許および特許出願のそれぞれに開示されている好ましいMTP阻害剤は、それぞれ好ましい。上記の米国特許および特許出願はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。

50

## 【0095】

血中脂質低下剤として、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、例えば米国特許第3,983,140号に開示されているメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,231,938号に開示されているロバスタチン（メビノリン）および関連化合物、米国特許第4,346,227号に開示されているプラバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,448,784号および同第4,450,171号に開示されているシムバスタチンおよび関連化合物などを挙げるができる。血中脂質低下剤は米国仮特許出願第60/211,594号および同第60/211,595号に開示されている化合物であってもよい。本発明で使用する他のHMG CoAレダクターゼ阻害剤として、例えば米国特許第5,354,772号に開示されているフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および同第5,177,080号に開示されているセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、同第5,273,995号、同第5,385,929号および同第5,686,104号に開示されているアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示されているアタバスタチン（atavastatin）（日産/三共のニスバスタチン（NK-104））、米国特許第5,260,440号に開示されている塩野義-アストラ/ゼネカのビスバスタチン（visastatin）（ZD-4522）および米国特許第5,753,675号に開示されている関連スタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示されているメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願W086/03488に開示されているメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第4,647,576号に開示されている6-[2-(置換ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン剤およびその誘導体、SearleのSC-45355（3-置換ペンタン二酸誘導体）ジクロロアセテート、PCT出願W086/07054に開示されているメバロノラクトンのイミダゾール類似体、フランス特許第2,596,393号に開示されている3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパンホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025号に開示されている2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフエン誘導体、米国特許第4,686,237号に開示されているメバロノラクトンのナフチル類似体、オクタヒドロナフタレン剤（例えば米国特許第4,499,289号に開示されているもの）、欧州特許出願第0,142,146号A2に開示されているメビノリン（ロバスタチン）のケト類似体、ならびに米国特許第5,506,219号および同第5,691,322号に開示されているキノリンおよびピリジン誘導体などが挙げられるが、これらに限るわけではない。

## 【0096】

また、本発明での使用に適した、HMG CoAレダクターゼの阻害に役立つホスフィン酸化合物が、GB2205837に開示されている。

## 【0097】

本発明での使用に適したスクアレンシンテターゼ阻害剤として、例えば米国特許第5,712,396号に開示されている -ホスホノスルホネート剤、Billerら、J. Med. Chem., 1988, Vol.31, No.10, p.1869-1871に開示されているもの（イソプレノイド（ホスフィニルメチル）ホスホン酸など）、ならびに他の既知のスクアレンシンテターゼ阻害剤、例えば米国特許第4,871,721号、同第4,924,024号、Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M.およびPoulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40（1996）に開示されているものなどが挙げられるが、これらに限るわけではない。

## 【0098】

また、本発明での使用に適した他のスクアレンシンテターゼ阻害剤として、P.Ortiz de Montellanoら、J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249に開示されているテルペノイドピロリン酸類、CoreyおよびVolante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293に開示されているファルネシルニリン酸類似体Aおよびプレスクアレンピロリン酸（PSQ-PP）類似体、McC lard, R.W.ら、J.A.C.S., 1987, 109, 5544に記載されているホスフィニルホスホネート類、ならびにCapson, T.L.の博士論文（1987年6月、ユタ大学医化学科、アブストラクト、目次、16、17、40～43、48～51頁、要約）に記載されているシクロプロパン類も挙げられる。

## 【0099】

本発明での使用に適した他の血中脂質低下剤として、フィブリン酸誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブ

ラート、クリノフィブラートなど、米国特許第3,674,836号に開示されているプロブコールおよび関連化合物（プロブコールおよびゲムフィプロジルは好ましい）、胆汁酸遮蔽剤、例えばコレスチラミン、コレスチポールおよびDEAE-セファデックス（Sechalex（登録商標）、Policexide（登録商標））、ならびにリポスタビル（lipostabil）（Rhone-Poulenc）、エーザイE-5050（N-置換エタノールアミン誘導体）、イマニキシル（imanixil）（HOE-402）、テトラヒドロリプスタチン（tetrahydrolipstatin）（THL）、イスタグマスタニルホスホリルコリン（istigmastanylphosphorylcholine）（SPC、Roche）、アミノシクロデキストリン（田辺製薬）、味の素AJ-814（アズレン誘導体）、メリナミド（住友）、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546（二置換尿素誘導体）、ニコチン酸、アシピモックス（acipimox）、アシフラン（acifran）、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4,759,923号に開示されているようなポリ（ジアリルメチルアミン）誘導体、米国特許第4,027,009号に開示されているような4級アミンポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロリド）およびイオネン類、ならびに他の既知の血清コレステロール低下剤が挙げられるが、これらに限るわけではない。

10

20

30

40

50

#### 【0100】

上記他の血中脂質低下剤は、ACAT阻害剤、例えばDrugs of the Future 24, 9-15（1999）（アバシミベ（Avasimibe））；Nicolosiら「ACAT阻害剤CI-1011はハムスターにおける大動脈脂肪線条領域の予防および退縮に有効である」Atherosclerosis（アイルランド・シヤノン）（1988），137（1），77-85；Ghiselli, Giancarlo「FCE27677の薬理的プロフィール：アボB100含有リポタンパク質の肝分泌の選択的抑制による強力な血中脂質低下活性を持つ新規ACAT阻害剤」Cardiovasc. Drug Rev.（1998），16（1），16-30；Smith, C.ら「RP73163：バイオアベイラブルなアルキルスルフィニル-ジフェニルイミダゾールACAT阻害剤」Bioorg. Med. Chem. Lett.（1996），6（1），47-50；Ruffolo, Robert R., Jr, Hollinger, Manfred A.「ACAT阻害剤：実験動物における血中脂質低下活性および抗アテローム性動脈硬化活性の生理学的機序」Krauseら編「Inflammation: Mediators Pathways」（1995）の173-98頁（出版社：CRC（フロリダ州ボカラトン））；Sliskovicら「ACAT阻害剤：抗アテローム性動脈硬化剤」Curr. Med. Chem.（1994），1（3），204-25；Stoutら「血中コレステロール低下剤としてのアシル-CoA：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ（ACAT）の阻害剤．6．脂質調節活性を持つ初の水溶性ACAT阻害剤．アシル-CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）の阻害剤．7．強化された血中コレステロール低下活性を持つ一連の置換N-フェニル-N'-[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]尿素剤の開発」Chemtracts: Org. Chem.（1995），8（6），359-62に開示されているもの、またはTS-962（大正製薬）であってもよい。

#### 【0101】

血中脂質低下剤は、LD2受容体活性の上方調節剤、例えばMD-700（大正製薬）およびLY295427（Eli Lilly）などであってもよい。

#### 【0102】

血中脂質低下剤は、コレステロール吸収阻害剤、好ましくはSchering-PloughのSCH48461、ならびにAtherosclerosis 115, 45-63（1995）およびJ. Med. Chem. 41, 973（1998）に開示されているものであってもよい。

#### 【0103】

血中脂質低下剤は、例えばDrugs of the Future, 24, 425-430（1999）に開示されているような回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤であってもよい。

#### 【0104】

好ましい血中脂質低下剤はプラバスタチン、ロバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチンおよびロスバスタチンである。

#### 【0105】

上述の米国特許は参照により本明細書に組み込まれる。用量用法はPhysician's Desk Referenceおよび/または上述の特許に表示されているとおりになるだろう。

## 【0106】

血中脂質低下剤を使用する場合、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体は、血中脂質低下剤に対して、約500：1～約1：500、好ましくは約100：1～約1：100の範囲内の重量比で使用されるだろう。

## 【0107】

投与量は、患者の年齢、体重および状態ならびに投与経路、剤形および投与計画、そして所望する結果に応じて、注意深く調節しなければならない。

## 【0108】

血中脂質低下剤の投与量および製剤は、上述したさまざまな特許および特許出願に開示されているとおりになるだろう。

10

## 【0109】

上記他の血中脂質低下剤を使用する場合、その投与量および製剤は、Physician's Desk Referenceの最新版に記載されているとおりになるだろう。

## 【0110】

経口投与の場合、MTP阻害剤を約0.01mg/kg～約500mg、好ましくは約0.1mg～約100mgの範囲内の量で、1日に1～4回使用することにより、満足のいく結果が得られるだろう。

## 【0111】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口剤形は、1日あたり1～4回、約1～約500mg、好ましくは約2～約400mg、より好ましくは約5～約250mgの量のMTP阻害剤を含有するだろう。

20

## 【0112】

経口投与の場合は、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、例えばプラバスタチン、ロバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンなどを、Physician's Desk Referenceに表示されているような用量で、例えば約1～2000mg、好ましくは約4～約200mgの範囲内の量で使用することにより、満足のいく結果が得られるだろう。

## 【0113】

スクアレンシンターゼ阻害剤は、約10mg～約2000mg、好ましくは約25mg～約200mgの範囲内の用量で使用する事ができる。

## 【0114】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口剤形は、約0.1～約100mg、好ましくは約5～約80mg、より好ましくは約10～約40mgの量のHMG CoAレダクターゼ阻害剤を含有するだろう。

30

## 【0115】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口剤形は、約10～約500mg、好ましくは約25～約200mgの量のスクアレンシンターゼ阻害剤を含有するだろう。

## 【0116】

上記他の血中脂質低下剤は、15-リポキシゲナーゼ(15-L0)阻害剤などのリポキシゲナーゼ阻害剤、例えばW097/12615に開示されているベンズイミダゾール誘導体、W097/12613に開示されている15-L0阻害剤、W096/38144に開示されているイソチアゾロン剤、ならびにSendobryら「有意な酸化防止剤特性を持たない高度に選択的な15-リポキシゲナーゼ阻害剤によるウサギにおける飼料誘発性アテローム性動脈硬化の緩和」Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206およびCornicelliら「15-リポキシゲナーゼおよびその阻害：血管疾患の新しい治療標的」Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20に開示されている15-L0阻害剤などであってもよい。

40

## 【0117】

天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体および血中脂質低下剤は、同じ経口剤形で一緒に使用してもよいし、同時に服用される別個の経口剤形で使用してもよい。

## 【0118】

上記の組成物は、上記の剤形で、1日1回または1日1～4回に分割して投与することができ

50

る。患者には低用量の併用から始めさせて、徐々に高用量の併用にしていくことが望ましいだろう。

【0119】

好ましい血中脂質低下剤はプラバスタチン、シムバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチンおよびロスバスタチンである。

【0120】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と共に使用してもよい上記他のタイプの治療剤が、1つ、2つ、3つまたはそれ以上の抗肥満剤である場合は、抗肥満剤として、例えば 3アドレナリン作用薬、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体薬、食欲抑制剤、NPY拮抗薬、レプチン類似体および/またはMC4作用薬などを挙げることができる。

10

【0121】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよい 3アドレナリン作用薬として、例えばAJ9677（武田/大日本）、L750355（Merck）もしくはCP331648（Pfizer）、または米国特許第5,541,204号、同第5,770,615号、同第5,491,134号、同第5,776,983号および同第5,488,064号に開示されている他の既知の 3作用薬を挙げることができ、AJ9677、L750,355およびCP331648は好ましい。

【0122】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよいリパーゼ阻害剤として、オルリスタットまたはATL-962（Alizyme）を挙げることができ、オルリスタットは好ましい。

20

【0123】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよいセロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤として、シブトラミン、トピラメート（Johnson & Johnson）またはアキシカイン（axokine）（Regeneron）を挙げることができ、シブトラミンおよびトピラメートは好ましい。

【0124】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよい甲状腺受容体化合物として、W097/21993（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）、W099/00353（KaroBio）およびGB98/284425（KaroBio）に開示されている甲状腺受容体リガンドを挙げることができ、前記KaroBio社による出願の化合物は好ましい。

30

【0125】

所望により天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と併用してもよい食欲抑制剤として、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールを挙げることができ、デキサンフェタミンは好ましい。

【0126】

上述したさまざまな抗肥満剤は、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体と共に、同じ剤形または異なる剤形で、技術上広く知られているまたはPDRに記載されている用量用法で使用するすることができる。

40

【0127】

所望により本発明の組み合わせに使用してもよい抗血小板剤の例には、アブシキシマブ、チクロピジン、エブチフィバチド、ジピリダモール、アスピリン、アナグレリド、チロフィバンおよび/またはクロピドグレルがある。

【0128】

所望により本発明の組み合わせに使用してもよい抗高血圧剤の例には、ACE阻害剤、カルシウム拮抗薬、遮断薬、利尿剤、中枢作用剤、アンジオテンシンII拮抗薬、遮断剤およびバソペプチダーゼ阻害剤がある。

【0129】

ACE阻害剤の例には、リシノプリル、エナラプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フォシ

50

ノプリル、ラミプリル、カプトプリル、エナラプリラート (enalaprilat)、モエキシプリル、トランドラプリルおよびベリンドプリルがある。カルシウム拮抗薬の例には、アムロジピン、ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル、フェロジピン、ニソルジピン、イスラジピンおよびニカルジピンがある。遮断薬の例には、テラゾシン、ドキサゾシンおよびブラゾシンがある。利尿剤の例には、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロノラクトンおよびインダパミドがある。中枢作用剤の例には、クロニジンおよびグアンファシンがある。アンジオテンシンII拮抗薬の例には、ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、カンデサルタンおよびテルミサルタンがある。遮断薬の例には、メトプロロール、プロプラノロール、アテノロール、カルベジロールおよびソタロールがある。また、バソペプチダーゼ阻害剤の例には、オマパトリラートおよびゲモパトリラート (gemopatrilat) がある。

10

#### 【0130】

本発明の方法を実行する際には、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体を、他の抗糖尿病剤および/または抗高脂血症剤または他のタイプの治療剤と共に、または他の抗糖尿病剤および/または抗高脂血症剤または他のタイプの治療剤なしで、医薬賦形剤または希釈剤と一緒に含んでいる医薬組成物が使用されるだろう。この医薬組成物は、所望する投与方法に適したタイプの従来からある固体または液体賦形剤または希釈剤および医薬添加剤を使って、製剤化することができる。本化合物は、ヒト、サル、イヌなどを含む哺乳動物種に、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤などの形態で経口経路によって投与するか、または注射用製剤の形で非経口経路によって投与することができる。成人の場合、用量は好ましくは1日あたり10~2,000mgであり、これを1日1回投与するか、または1日2~4回に分割して投与することができる。

20

#### 【0131】

典型的な注射用製剤は、天然アミノ酸の(D)または(L)エナンチオマーと式Iの化合物との複合体250mgを無菌的にバイアルに入れ、無菌的に凍結乾燥し、密封することによって製造される。使用する場合は、バイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混合して、注射用製剤を調製する。

#### 【0132】

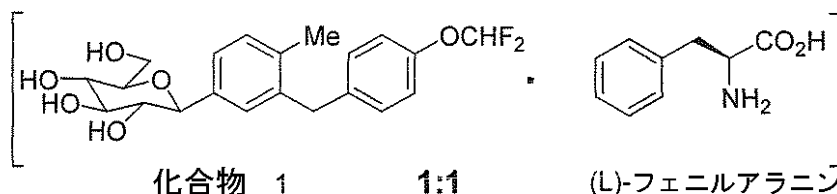
以下の実施例は本発明の好ましい態様を表す。温度はすべて別段の表示がない限り摂氏度で表す。個々の結晶から得られる粉末スペクトルおよび回折像として、結晶学データを、これらの複合体について収集した。式Iの化合物とL-フェニルアラニンとの1:1および1:2複合体の代表例を図1および2に示す。図3および4には、式Iの化合物とL-プロリンとの1:1および1:2複合体の代表例を記載する。これらの構造のそれぞれについて、分率原子座標を付録1に列挙する。

30

#### 【実施例1】

#### 【0133】

#### 【化32】



40

#### A. 5-ブromo-2-メチル安息香酸

オーバーヘッドスターラー、温度計および等圧側枝付きの滴下ロートを装着した2リットル三口フラスコに、*o*-トルイル酸 (260g, 1.89mol)、鉄粉 (6.74g, 0.12mol) および300 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を投入した。滴下ロートにBr<sub>2</sub> (387g, 2.42mol) を投入した後、攪拌した20% NaOH溶液1Lの液面のすぐ上に排ガスを排出する管を装着した。攪拌したトルイル酸懸濁液の温度を0°まで下げてから、添加が2時間後に完了するような速度でBr<sub>2</sub>を滴下した。こ

50

の時点で、冷却浴を取り除いて、滴下ロートを還流冷却器に置き換え、その還流冷却器に排ガスラインを取り付けて、排出されるHBrガスが補集され続けるようにした。攪拌した懸濁液を40°で終夜加熱して反応を完了させた。HPLC分析により、出発トルイル酸が完全に消費され、トルイル酸より保持時間が長い2つの新しい近接したピークに、約2:1の5-プロモ-2-メチル安息香酸:3-プロモ-2-メチル安息香酸比で、置き換わったことが明らかになった。

【0134】

次に、その赤い懸濁液を2Lの10% NaHSO<sub>3</sub>水溶液が入っている4Lビーカーに注ぎ込むことによって、反応をクエンチした。その混合物を、完全に脱色するまで2~3時間激しく攪拌した。大きいブフナーロートを使って固形分を集めた(注:濾液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出したが酸生成物は数gしか得られなかった)。固形分を95% EtOHから4°で再結晶したところ、143gの純粋な5-プロモ-2-メチル安息香酸を得た(純度99%を達成するには2回目の再結晶が必要な場合もある。濾液を濃縮すれば所期の物質のセカンドクロップが得られるだろう。ただし、3-プロモトルイル酸と5-プロモトルイル酸との1:1混合物を再結晶によって精製する努力は、今までのところ失敗に終わっていることに留意されたい)。

10

【0135】

B. 5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシベンゾフェノン

塩化オキサリル(2M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液140mL)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200mLに懸濁した上記(A)5-プロモ-2-メチル安息香酸(43g, 200mmol)を攪拌し、そこに0.25mLのDMFを加えた。気体の激しい発生が収まってから、反応系を6時間攪拌した後、ロータリーエバポレーターを使って揮発分を除去した。その粗製塩化5-プロモ-2-メチルベンゾイルを150mLのCS<sub>2</sub>に溶解し、得られた溶液をオーバーヘッドスターラで攪拌しながら4°に冷却した後、アニソール(21.6g, 200mmol)を添加し、次にAlCl<sub>3</sub>(29.3g, 220mmol)を少しずつ加えた。1時間かけて20°に温めた後、反応系を15時間攪拌し、次に氷/濃HClに注ぎ込むことによってクエンチした。次に、その懸濁液を500mLのH<sub>2</sub>Oで希釈し、すべての固形分が溶解するまで攪拌した。その混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl、H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、および食塩水で1回洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。揮発分を除去した後、得られた黄褐色固体を95% EtOHから再結晶したところ、55gの5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシベンゾフェノンを得た。

20

【0136】

C. 5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシジフェニルメタン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCNの1:4混合液350mLに溶解した上記(B)5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシベンゾフェノン(55g, 180mmol)、Et<sub>3</sub>SiH(52g, 450mmol)およびBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(49g, 350mmol)を20°で終夜攪拌した。HPLCによると出発ケトンのうち5%が残っていたので、溶液を40°に1時間加熱してから、10% NaOHでクエンチした。H<sub>2</sub>Oで希釈した後、反応系をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oで2回、食塩水で1回洗浄してから、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。揮発分を除去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ヘキサンを使って無色油状の5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシジフェニルメタン(49g, 95%)を溶出させた。

30

【0137】

D. 5-プロモ-2-メチル-4'-ヒドロキシジフェニルメタン

-78°で攪拌した上記(C)5-プロモ-2-メチル-4'-メトキシジフェニルメタン(49g, 170mmol)の300mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液に、200mLの1M BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加えた。2時間後に、反応系を20時間にわたって-40°に維持した結果、出発エーテルは残っていないことがHPLCによってわかった。反応をNaOH水溶液でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で3回抽出し、食塩水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。揮発分の除去により、45gの5-プロモ-2-メチル-4'-ヒドロキシジフェニルメタンを灰色固体として得た。これをさらに精製することなく使用した。

40

【0138】

E. 5-プロモ-2-メチル-4'-t-ブチルジメチルシロキシジフェニルメタン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250mL中の上記(D)5-プロモ-2-メチル-4'-ヒドロキシジフェニルメタン(34g, 1

50



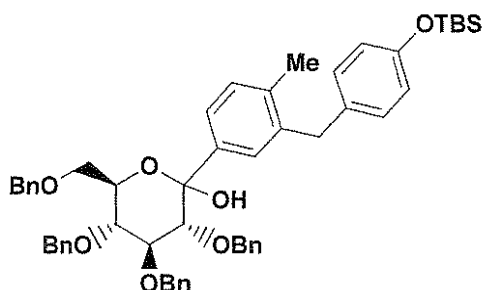
23mmol) と *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (27.6g, 180mmol) との攪拌混合物を 4° に冷却した後、DBU (37g, 245mmol) を加えた。4° で 6 時間攪拌した後、反応系を 5° の冷蔵庫に終夜静置した結果、HPLC 分析により、反応は完了したことがわかった。次に、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を注意深く添加することにより、反応を 0° でクエンチした。 $\text{H}_2\text{O}$  で希釈した後、反応系を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。合わせた  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を  $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、3% EtOAc/ヘキサンを使って無色シロップ状の 5-ブromo-2-メチル-4'-*t*-ブチルジメチルシロキシジフェニルメタン 785mg を溶出させた。

【0139】

【化33】

10

F.



20

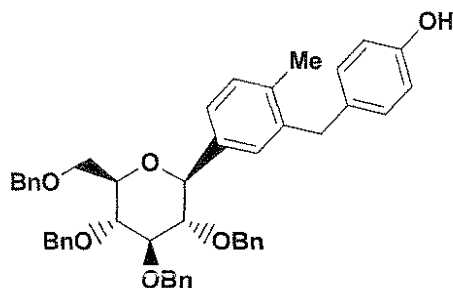
Ar 下の乾燥 THF 100mL に溶解して -78° で攪拌している上記 (E) 5-ブromo-2-メチル-4'-*t*-ブチルジメチルシロキシジフェニルメタン (26.6g, 67.7mmol) に、ヘキサン中の 2.27M *n*-BuLi 33mL (75mmol) を滴下した。60 分後に、そのアリールリチウム溶液を、-78° で攪拌している 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコラクトン (40.1g, 74mmol) の THF (50mL) 溶液に、カニューレを通して移した。その反応系を -78° で 4 時間攪拌した後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチした。20° に温めた後、反応系を  $\text{H}_2\text{O}$  で 2 倍に希釈し、次に EtOAc で 3 回抽出した。合わせた EtOAc 画分を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。ロータリーエバポレーターを使った濃縮により、黄色シロップ状の粗製ラクトール 68g を得た。シリカゲル 1.3kg でのクロマトグラフィーにより、1:6 EtOAc/ヘキサンを使って、所期の標題ラクトール 32.5g と、不純物 12g とを溶出した。

30

【0140】

【化34】

G.



40

-40° で攪拌した上記 (F) ラクトール (30.4g, 35.8mmol) の乾燥 MeCN (100mL) 溶液に、 $\text{iPr}_3\text{SiH}$  (7.3g, 46mmol) を加えた後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (6.1g, 43mmol) を徐々に添加した。得られた黄色溶液を -40° ~ -30° で 3 時間攪拌した後、 $\text{iPr}_3\text{SiH}$  (1.3g, 8mmol) および  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1g, 7mmol) を追加した。-40° でさらに 4 時間後に、ラクトールは残っていないことが、tlc 分析によってわかった。飽和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液を加え、その懸濁液を 20° で 1 時間攪拌した後、 $\text{H}_2\text{O}$  および EtOAc で希釈した。3 回の EtOAc 抽出によって得た有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って濃縮したところ、明黄色シロップ状の物質 33.5g を得た。シリカゲルクロマトグラフィーでは、9% EtOAc/ヘキ

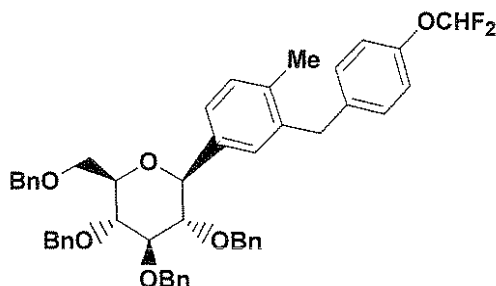
50

サンを使って無極性不純物を溶出し、1:3EtOAc/ヘキサンを使って所期の  $\alpha$ -C-アリールグルコシド (23g) を溶出した。所期の  $\alpha$ -C-アリールグルコシドは単離すると白色固体を形成した。

【0141】

【化35】

H.



10

ガラス製インサートに入れた上記 (G) テトラベンジル-フェノール型  $\alpha$ -グルコシド (23g, 30mmol) の *i*PrOH (200mL) 溶液を  $-60^{\circ}$  に冷却した。 $-40^{\circ}$  の KOH 水溶液 (KOH 50g を  $H_2O$  75mL に溶解することによって前もって調製しておいたもの) を加えた。この  $-60^{\circ}$  混合物に、150g の液体  $CHF_2Cl$  (フレオン 22) を、カニューレによって加えた。圧力計、熱電対プローブ、効率よく攪拌されるように上下に配置した2つのモーター駆動プロペラを装着したステンレス鋼製ポンプ (約  $-20^{\circ}$  に冷却したもの) に、上記冷インサートを素早く入れた。ポンプを密封した後、その組み立て部品をヒーター部に入れた。攪拌を開始し、ヒーターを入れた。圧力を温度の関数として監視した。外からの加熱により、温度は  $+32^{\circ}$  までゆっくり上昇し、それと同時に圧力は 50psi まで増加した。この時点で反応が始まって、2分間で温度は  $72^{\circ}$  に、圧力は 200psi になった (この効果は、その後4回の実験でも、常に  $32^{\circ}$  で開始して再現された)。ヒーターを切り、さらに2時間攪拌を続けた。ポンプを再び  $-40^{\circ}$  に冷却し、気体を捕集するために  $-78^{\circ}$  のフラスコにつながっているラインを装着した後、排気口を開けた。極めて沸点の低い少量の気体 (テトラフルオロエチレン?) がまず排出され、ポンプの温度が  $30^{\circ}$  まで温まった時に、残存フレオンが排出された。通例、20g のフレオンが回収され、これを再利用することができた。気体を除去し終えた後、インサートを取り出した。所期の生成物 (*i*PrOH にはあまり溶解しない) は、*i*PrOH 層と水層 (沈殿した塩を含み pH は約 8) の間に中間の密度を持つ第3の層を形成した。*i*PrOH 層を分離し、ロータリーエバポレーターを使って揮発分を除去した。この残渣と油状生成物層の両方を EtOAc に溶解した。水層を EtOAc で3回抽出した後、合わせた EtOAc 層を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、揮発分を除去した。HPLC によると、フェノール化合物から所期の生成物への変換率は 95% だった。粗生成物をクロマトグラフィーで精製することにより、1:7 EtOAc を使って、18g のテトラベンジル化ジフルオロメチルエーテルを溶出した。

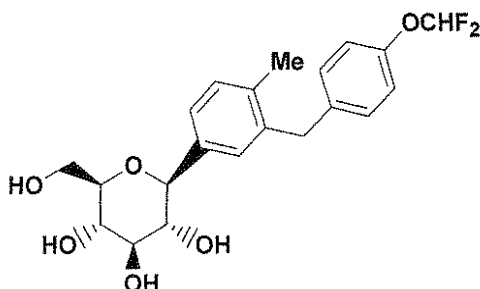
20

30

【0142】

【化36】

I.



40

500mL 丸底フラスコ中で攪拌した上記 (H) テトラベンジル化ジフルオロメチルエーテル (

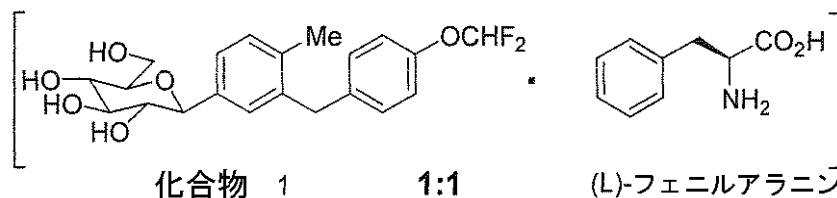
50

23g) のEtOAc (225mL) 溶液に、2.3gの10% Pd(OH)<sub>2</sub>/Cを加えた。その反応系を1気圧のH<sub>2</sub>下で24時間撹拌した。反応の完了をHPLCで確認した後、セライトを使って触媒を濾過し、ロータリーエバポレーターを使って溶媒を除去することにより、HPLCで2~3%の微量不純物を含む白色のガラス状固体12gを得た。シリカゲルクロマトグラフィーでさらなる精製を行い、5-9% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使って、10.7gの化合物1を溶出した。

【0143】

【化37】

J.



10

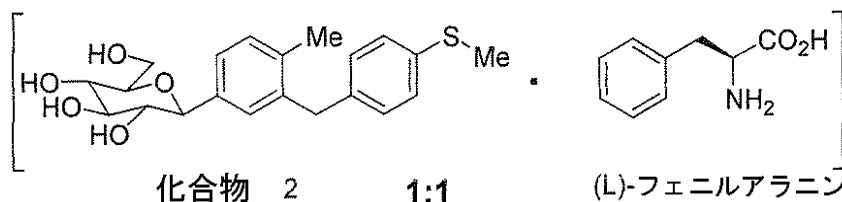
55°まで加熱した0.3mLのエタノールに溶解することによって調製した上記(1)化合物1 (55mg, 0.13mmol)の溶液を、H<sub>2</sub>O 0.9mL中の(L)-フェニルアラニン (22mg, 0.13mmol) からなる50°の撹拌溶液に移した。混合が完了した後、撹拌を止めて、6時間かけて20°まで溶液を冷ました(結晶形成を助けるために種晶を添加してもよい)。24時間後に、小さい白色針状物を濾過によって単離し、冷25%エタノール/H<sub>2</sub>Oで3回洗浄し、風乾した。

20

【実施例2】

【0144】

【化38】



30

#### A. 5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルベンゾフェノン

メカニカルスターラーを装着した2L三口フラスコに入っているCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 700mL中の5-ブロモ-2-メチル安息香酸 (90g, 0.42mol) (製造方法は実施例1の(A)に記載)の撹拌懸濁液を、氷浴で4°に冷却した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2M塩化オキサリル272mL (0.56mol)を滴下ロートを使って10分かけて添加した後、ピペットで1mLのDMFを加えた。その懸濁液を15分間撹拌した後、浴を取り除き、撹拌した反応系を20°まで温めた。3時間撹拌したところ、反応系が次第に均一になるにつれて、多量の気体が発生し始めた(この過程は約35°まで温めると加速される)。ガラスフリットを通した濾過によって残存固形分を除去した後、ロータリーエバポレーターを使って濃縮することにより、所期の酸塩化物を粘性黄金色油状物として得た。

40

【0145】

メカニカルスターラーと温度計を装着した2L三口フラスコにCS<sub>2</sub> 600mL中の上記粗製酸塩化物を移し、チオアニソール (50ml, 0.42mol)を加えて、その溶液を0°に冷却した。AlCl<sub>3</sub> (75g, 0.56mol)を、撹拌した反応系の温度が5°未満に保たれるような速度で、少しずつ加えた。3時間後に、浴を取り除き、混合物を終夜撹拌した。クエンチングの前にHPLCで反応をチェックし、反応が完了していない場合は、チオアニソールとAlCl<sub>3</sub>を追加して反応を完了させた。クエンチングでは、50mLの濃HClを含む1.5Lの氷に内容物を注ぎ込み、すべての固形分が溶解状態になるまで2時間激しく撹拌した。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl、H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、および食塩水で1回洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ロータリーエバポレーターを使って揮発分を除去した後、種晶

50

を使って300mLのEtOHから粗製固体(118g)を再結晶することにより、94g(HPLCで純度97.5%)の5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルベンゾフェノン白色固体として得た。

【0146】

B. 5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルジフェニルメタン

Et<sub>3</sub>SiH(103ml, 0.64mol)および上記(B)5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルベンゾフェノン(94g, 0.29mol)のMeCN(2L)溶液を4°で撹拌したものに、BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O(82ml, 0.64mol)を滴下した。30分後に、浴を取り除き、溶液を20°で終夜撹拌した。クエンチングの前にHPLCで反応をチェックし、反応が完了していない場合は、Et<sub>3</sub>SiHとBF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>Oを追加して反応を完了させた。10%NaOHでクエンチし、H<sub>2</sub>Oで希釈した後、反応系をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出した(1Lを2つに分割)。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(各500mL)で、一部を<sup>1</sup>H NMRで分析してEt<sub>3</sub>SiXシグナルが認められなくなるまで、10~15回洗浄した。次に、その溶液を食塩水で1回洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って揮発分を除去することにより、79.5gの5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルジフェニルメタンを白色固体として得た。この物質は、少量であれば無水EtOHからうまく再結晶したが、大規模では油状化が絶えず問題になった。通例、この臭化アリールは、<sup>1</sup>H NMRおよびHPLCで純度を確認した後、トルエンを使って2回共沸させてから、次の工程に直ちに使用した。

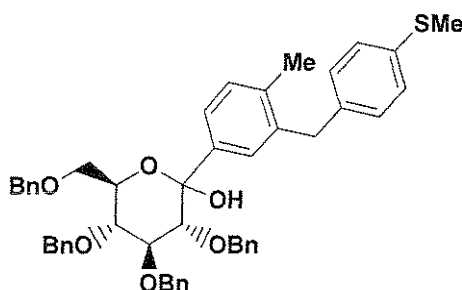
10

【0147】

【化39】

C.

20



r下の乾燥THF 10mLに溶解して-78°で撹拌している上記(B)5-ブロモ-2-メチル-4'-チオメチルジフェニルメタン(200mg, 0.65mmol)に、ヘキサン中の1.8M *n*-BuLi 0.42mLを滴下した。2時間後に、この溶液を、-78°で撹拌している2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコラクトン(0.88g, 1.6mmol)のTHF(5mL)溶液に、カニユールによって移した。その溶液を-78°で2時間撹拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチした。20°まで温め後、反応系をH<sub>2</sub>Oで2倍に希釈し、次にEtOAcで3回抽出した。合わせたEtOAc画分を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ロータリーエバポレーターを使って濃縮することにより、所期の標題ラクトール550mgを無色シロップ状の物質として得た。精製はこれ以上行わずに、次の工程に進んだ。

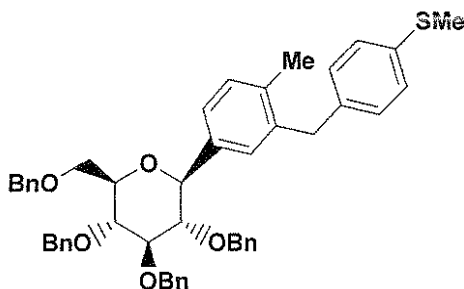
30

【0148】

【化40】

D.

40



-40°で撹拌した上記(C)ラクトール(550mg, 0.72mmol)のMeCN(6mL)溶液に、iPr<sub>3</sub>Si

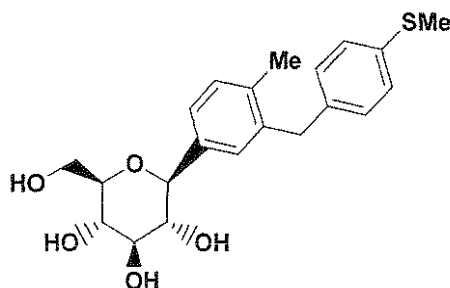
50

H (0.22mL, 1.0mmol) を加えた後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.11mL, 0.8mmol) を加えた。 $-40^\circ \sim -30^\circ$  で1.5時間攪拌した後、反応の完了をtlcで確認してから、飽和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液を加え、その懸濁液を $20^\circ$  で1時間攪拌した後、 $\text{H}_2\text{O}$ および $\text{EtOAc}$ で希釈した。3回の $\text{EtOAc}$ 抽出によって得た有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、溶離液として9%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンを使用したところ、所期の  $\alpha$ -C-アリールグルコシド240mgが溶出した。

【0149】

【化41】

E.

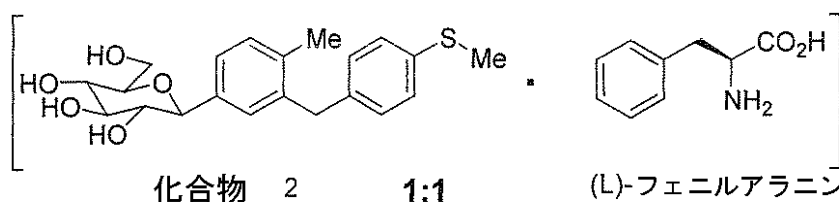


$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.24mL, 2mmol) を含んでいる上記 (D) テトラ-O-ベンジルC-グルコシド (70mg, 0.1mmol) の $\text{EtSH}$  (1.5ml) 溶液を、 $20^\circ$  で2時間攪拌した。0.12mLの $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を追加した後、さらに1時間してから、反応が完了した。0.4mLのピリジンをやっくり加えることによって反応をクエンチした後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で希釈した。3回の $\text{EtOAc}$ 抽出によって得た有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って濃縮した。 $\text{C}_{18}$ 逆相カラムを使った分取用HPLCで残渣を精製することにより、凍結乾燥後に、20mgの化合物2を白色凍結乾燥物として得た。

【0150】

【化42】

F.

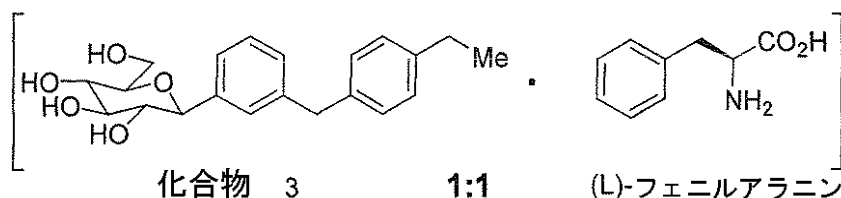


$55^\circ$  まで加熱した0.3mLのエタノールに溶解することによって調製した化合物2 (55mg, 0.13mmol) の溶液を、 $\text{H}_2\text{O}$  0.9mL中の(L)-フェニルアラニン (22mg, 0.13mmol) からなる $50^\circ$  の攪拌溶液に移した。混合が完了した後、攪拌を止めて、6時間かけて $20^\circ$  まで溶液を冷ました (結晶形成を助けるために種晶を添加してもよい)。24時間後に、小さい白色針状物を濾過によって単離し、冷25%エタノール/ $\text{H}_2\text{O}$ で3回洗浄し、風乾した。

【実施例3】

【0151】

【化43】



## A. 3-ブromo-4'-エチルベンジルヒドロール

Ar下で乾燥Mg(削り状)(4.4g, 0.178mol)を終夜撹拌した後、100mLの乾燥Et<sub>2</sub>Oを加え、次にEt<sub>2</sub>O 20mL中のp-ブromoエチルベンゼン(22g, 0.119mol)を1時間かけて添加した(反応が開始しない場合は、0.5mLの1,2-ジブromoエタンを加えた)。終夜撹拌した後、Et<sub>2</sub>O 20mL中のm-ブromoベンズアルデヒド(11g, 0.06mol)をゆっくり加えた。得られた明るい色の溶液を、HPLCで4~6時間監視して、完了する時間を決定した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチした後、反応系をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5%EtOAc/ヘキサンを使って無極性不純物を溶出し、7-9%EtOAc/ヘキサンを使って、明黄色油状の3-ブromo-4'-エチルベンズヒドロール12.4g(71%)を溶出した。

10

【0152】

## B. 3-ブromo-4'-エチルジフェニルメタン

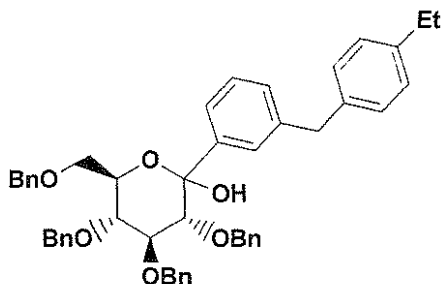
-30°で撹拌した上記(A)3-ブromo-4'-エチルベンズヒドロール(12.4g, 0.0426mol)のMeCN(120mL)溶液にBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(6.04g, 0.0426mol)を加え、次にEt<sub>3</sub>SiH(9.9g, 0.852mol)を加えた。-30°で1時間撹拌した後、その黒っぽい反応系を-5°までゆっくり温めた。tlcで反応が完了したら、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液の添加によってクエンチした。100mLのH<sub>2</sub>Oを添加した後、その混合物をEt<sub>2</sub>Oで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮することにより、3-ブromo-4'-エチルジフェニルメタン(11.17g, 95%)を明黄色油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

20

【0153】

【化44】

C.



30

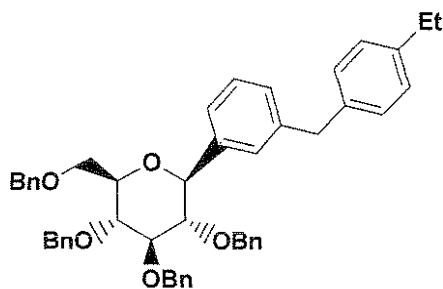
Ar下の乾燥THF 100mLに溶解して-78°で撹拌している上記(B)3-ブromo-4'-エチルジフェニルメタン(10.9g, 0.04mol)に、ヘキサン中の1.7M t-BuLi 25.7mLを20分かけて加えた。1時間後に、THF 30mL中の2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル--D-グルコラクトン(23.5g, 0.0437mol)を15分かけて加えた。その溶液を-78°で1時間撹拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチした。20°に温めた後、反応系をEtOAcで2倍に希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、次に食塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って濃縮することにより、所期の標題ラクトール29.2gを無色シロップ状の物質として得た。精製はこれ以上行わずに、次の工程に進んだ。

40

【0154】

【化45】

D.



10

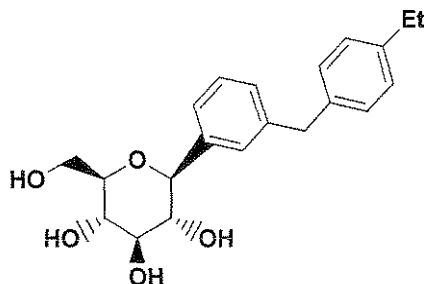
-30°で撹拌した上記(C)ラクトール(29.1g, 0.04mol)のMeCN(100ml)溶液に、BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O(5.62g, 0.04mol)を加え、次にEt<sub>3</sub>SiH(9.21g, 0.08mol)を加えた。2時間後に、反応の完了をtlcで確認してから、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を加え、その懸濁液を20°で1時間撹拌した後、H<sub>2</sub>OおよびEt<sub>2</sub>Oで希釈した。3回のEtOAc抽出によって得た有機層を合わせて食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って濃縮したところ、明黄色シロップ状の物質28.3gを得た。5% EtOAc/ヘキサンによるシリカゲルクロマトグラフィーでは、無極性不純物を溶出した後、所期の アノマーがゆっくり溶出し、次に アノマーが溶出した。アノマーが濃縮されている画分は、ヘキサンと共に摩砕するかEtOHからの再結晶によってさらに精製することができ、所期の標題 -テトラ-O-ベンジルC-グルコシド6gを得た(注: Et<sub>3</sub>SiHを還元剤とした場合は5:1の / アノマー混合物が得られるのに対して、*i*Pr<sub>3</sub>SiHに代えると30:1混合物が得られる)。

20

【0155】

【化46】

E.



30

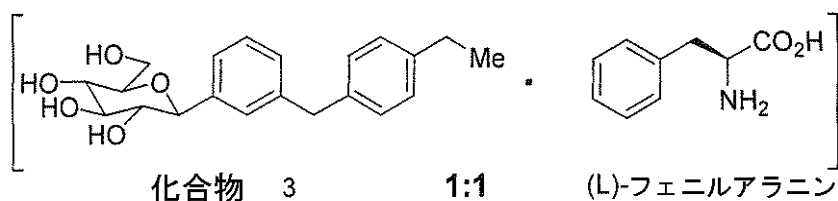
10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(0.35g)を含んでいる上記(D)テトラ-O-ベンジルC-グルコシド(2.4g, 3.35mmol)のEtOAc(100ml)溶液を1気圧のH<sub>2</sub>下で終夜撹拌した。反応の完了をHPLCで確認した後、触媒を濾過し、ロータリーエバポレーターを使って溶媒を除去することにより、所期の -C-グルコシド化合物3(1.1g)を白色ガラス状固体として92%の収率で得た。

【0156】

【化47】

F.

40



60°まで加熱したエタノール7mLに溶解することによって調製した化合物3(5g, 0.13mmol)の溶液を、H<sub>2</sub>O 89.2mL中の(L)-フェニルアラニン(2.23g, 0.13mmol)からなる80°の撹拌溶液に素早く移した。混合が完了した後、溶液が透明になるまで80°で撹拌を続けた

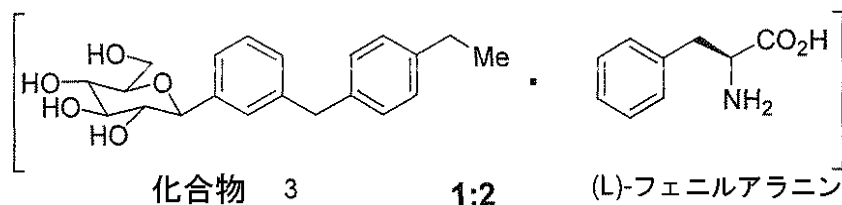
50

。攪拌溶液を約10分かけて約60°まで冷却したところ、乳白懸濁液が生成し始めた。温度が2°低下するごとに、種晶を少量ずつ添加して結晶化を促進した。結晶化は通常、52°で始まった。次に、その懸濁液を40°に冷却し、4時間攪拌した。次に、温度を2時間かけて22°まで低下させた後、さらに3時間攪拌した。最後に、温度を18°まで低下させた後、2時間攪拌した。小さい白色針状物を濾過によって単離し、12.5mLの水H<sub>2</sub>Oで2回、12.5mLのt-BuOMeで2回洗浄してから、40°で乾燥した。

【実施例4】

【0157】

【化48】



10

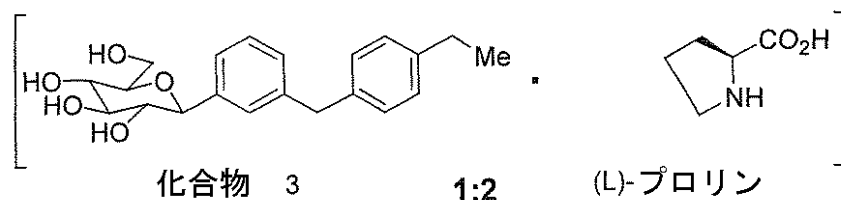
エタノール30mLに溶解した化合物3 (5g, 0.13mmol) の溶液に、32mLのH<sub>2</sub>Oを加えた後、(L)-フェニルアラニン (4.2g, 0.13mmol) を加えた。その懸濁液を、溶液が透明になるまで、攪拌しながら80°で加熱した。その溶液を約20°まで約2時間かけてゆっくり冷却した。結晶化は約40~45°で始まった。20°で6時間静置した後、小さい白色針状物を濾過によって単離し、20mLの水H<sub>2</sub>Oで1回、20mLのt-BuOMeで1回洗浄した後、40°で乾燥した。

20

【実施例5】

【0158】

【化49】



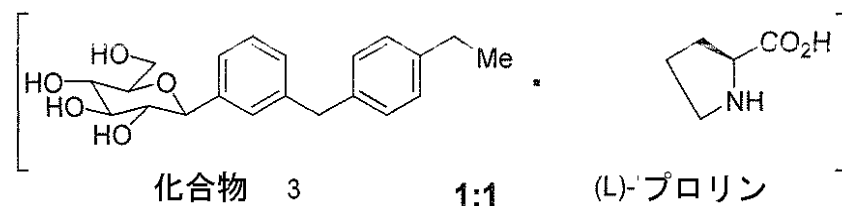
30

エタノール2mLに溶解した化合物3 (1.06g, 3.0mmol) の25°溶液に、穏やかに温めながら攪拌することによって前もって調製しておいた(L)-プロリン (0.69g, 6.0mmol) を含む25°の1:10 H<sub>2</sub>O/EtOH溶液2.2mLを加えた。プロリン溶液が入っていたフラスコのEtOH洗液0.5mLを加えた後、直ちにペーストが生成した。そのペーストを半融ガラスロートに移し、できるだけ多くの溶媒が排出されるように圧迫した後、各1mLのEtOHで3回洗浄した。15時間の真空乾燥後に、1.68gの標題複合体を得た。

【実施例6】

【0159】

【化50】



40

実施例5で述べた2:1プロリン/グルコシド複合体 (300mg) をMeOH (1mL) 中、20°で72時間攪拌することにより、1:1プロリン/グルコシド複合体用の種晶を製造した。得られたスラリーを遠心分離を使って濾過することにより、162~163°の融点を持つ固体を得た。

【0160】

50

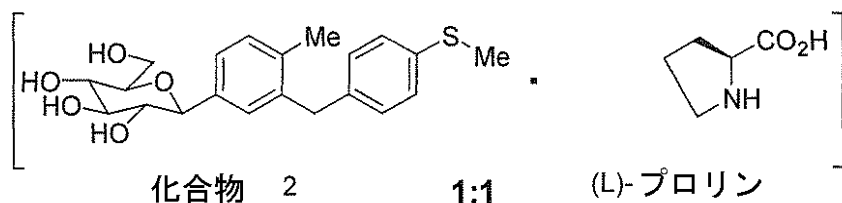


化合物3 (312mg, 0.87mmol) とL-プロリン (100mg, 0.87mmol) との混合物を、1.55mLの1:30 H<sub>2</sub>O/EtOH中で、溶液が均一になるまで、60°に数分間加熱した。その溶液を50°まで冷却した後、約1mgの1:1種晶を加えた。溶液は50°で1時間かけて濃厚な白いスラリーに変化した。その混合物を1時間かけて40°まで冷却した後、2.5mLのヘプタンを撹拌しながら30分かけて添加した。スラリーの温度を1時間かけて20°まで下げた後、細かい針状物を濾過によって集めて、乾燥後に83%の収率で標題複合体を得た。

【実施例7】

【0161】

【化51】



10

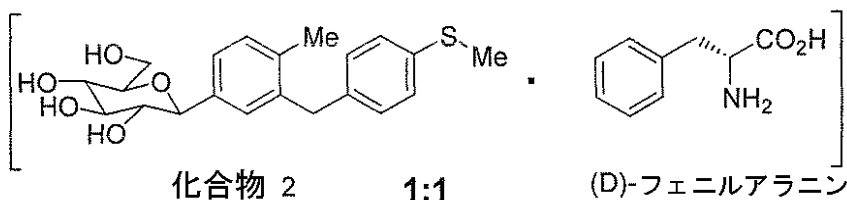
35°まで加熱したiPrOH 3mLに溶解することによって調製した化合物2 (500mg, 1.13mmol) の溶液に、60°の(L)-プロリン (147mg, 1.13mmol) の無水EtOH (7mL) 溶液を加えた。得られた混合物を60°で撹拌しながら均一になるまで加熱した後、撹拌を停止し、溶液を6時間かけて20°まで冷ました。24時間後に、小さい白色針状物を濾過によって単離し、冷2:1エタノール/iPrOHで3回洗浄し、風乾した。融点195°。

20

【実施例8】

【0162】

【化52】



30

H<sub>2</sub>O 2.7mLおよび95%エタノール1.3mLに懸濁した化合物2 (200mg, 0.47mmol) および(D)-フェニルアラニン (84.6mg, 0.47mmol) を撹拌しながら均一になるまで80°で加熱した。その溶液を濾過した後、6時間かけて20°までゆっくり冷ました(結晶形成を助けるために種晶を添加してもよい)。24時間後に、小さい白色針状物を濾過によって単離し、冷25%エタノール/H<sub>2</sub>Oで3回洗浄し、風乾することにより、所期の1:1複合体220mgを得た。融点188°。

【0163】

【表1】

複合体	空間群	単位格子体積	注釈
実施例1	P2 <sub>1</sub>	1455	
実施例2			不安定な溶媒和物
実施例3			結晶が小さすぎる
実施例4	P2 <sub>1</sub>	1799	
実施例5	P2 <sub>1</sub>	1704	
実施例6	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	621	
実施例7			結晶が小さすぎる
実施例8			

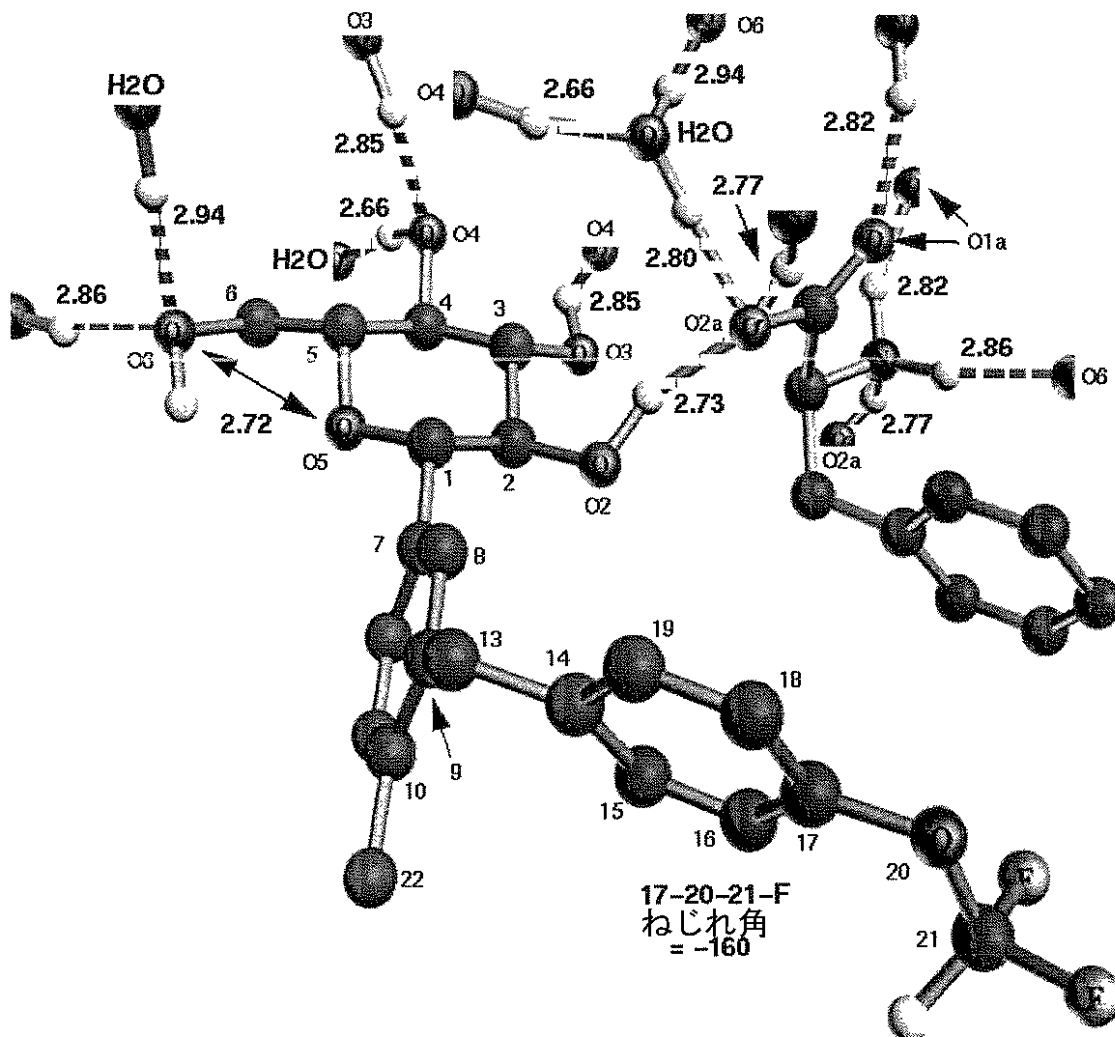
40

50

【 0 1 6 4 】

構造 1

【 化 5 3 】



10

20

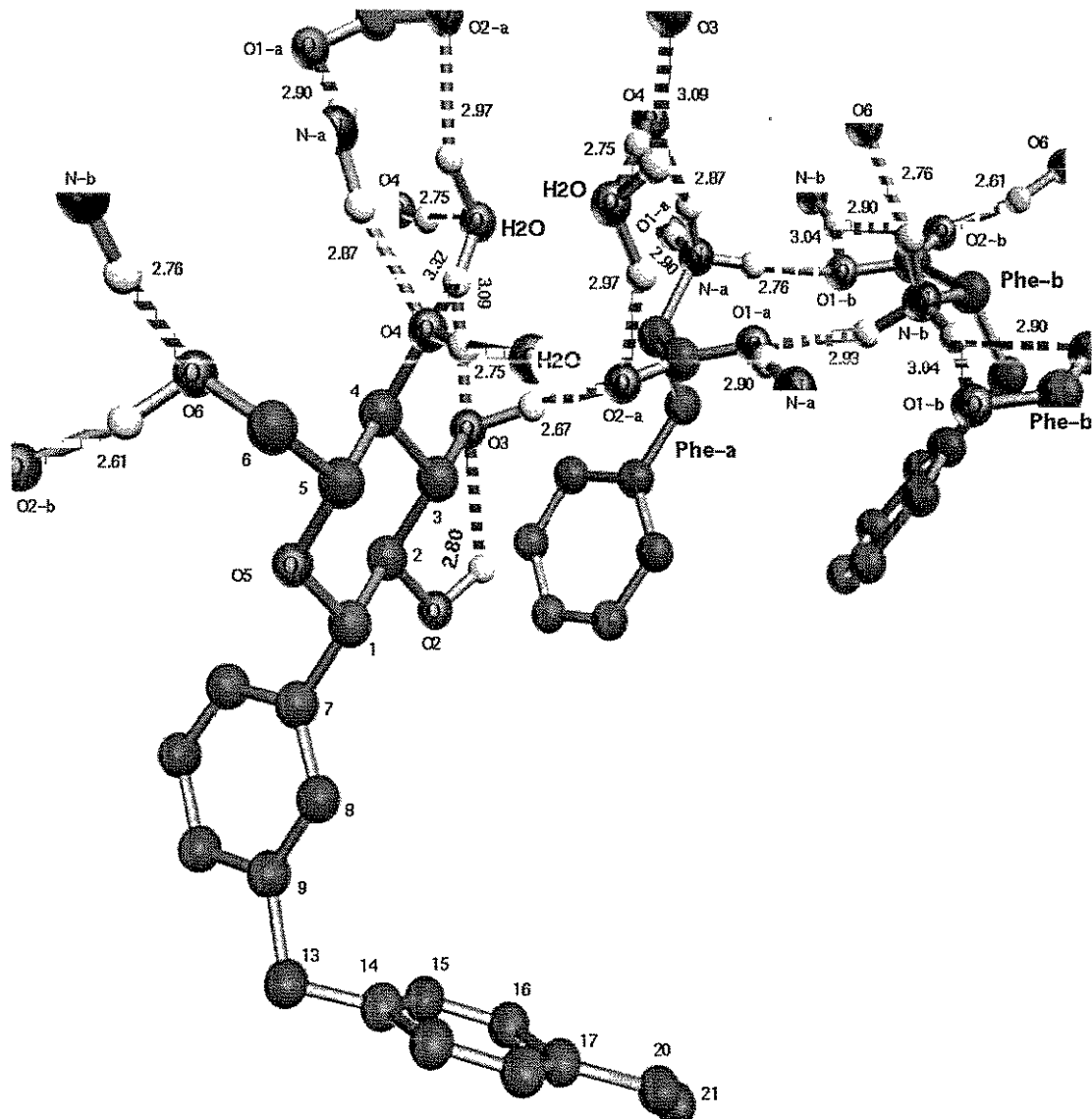
30

実施例1に記載した化合物1とL-フェニルアラニンとの1:1複合体の構造

【 0 1 6 5 】

構造 2

【 化 5 4 】



10

20

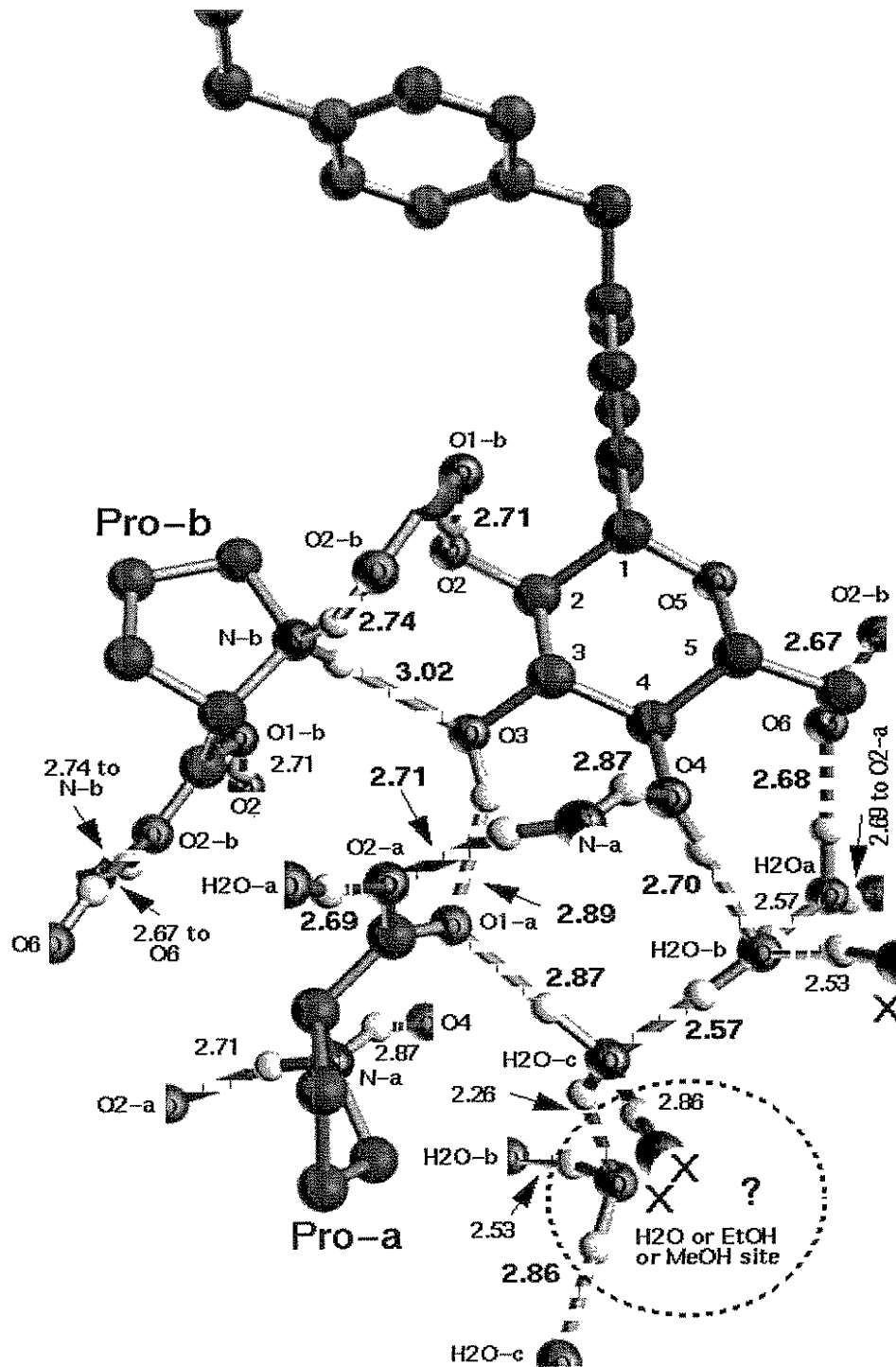
30

実施例4に記載した化合物3とL-フェニルアラニンとの1:2複合体の構造

【 0 1 6 6 】

構造3

【 化 5 5 】

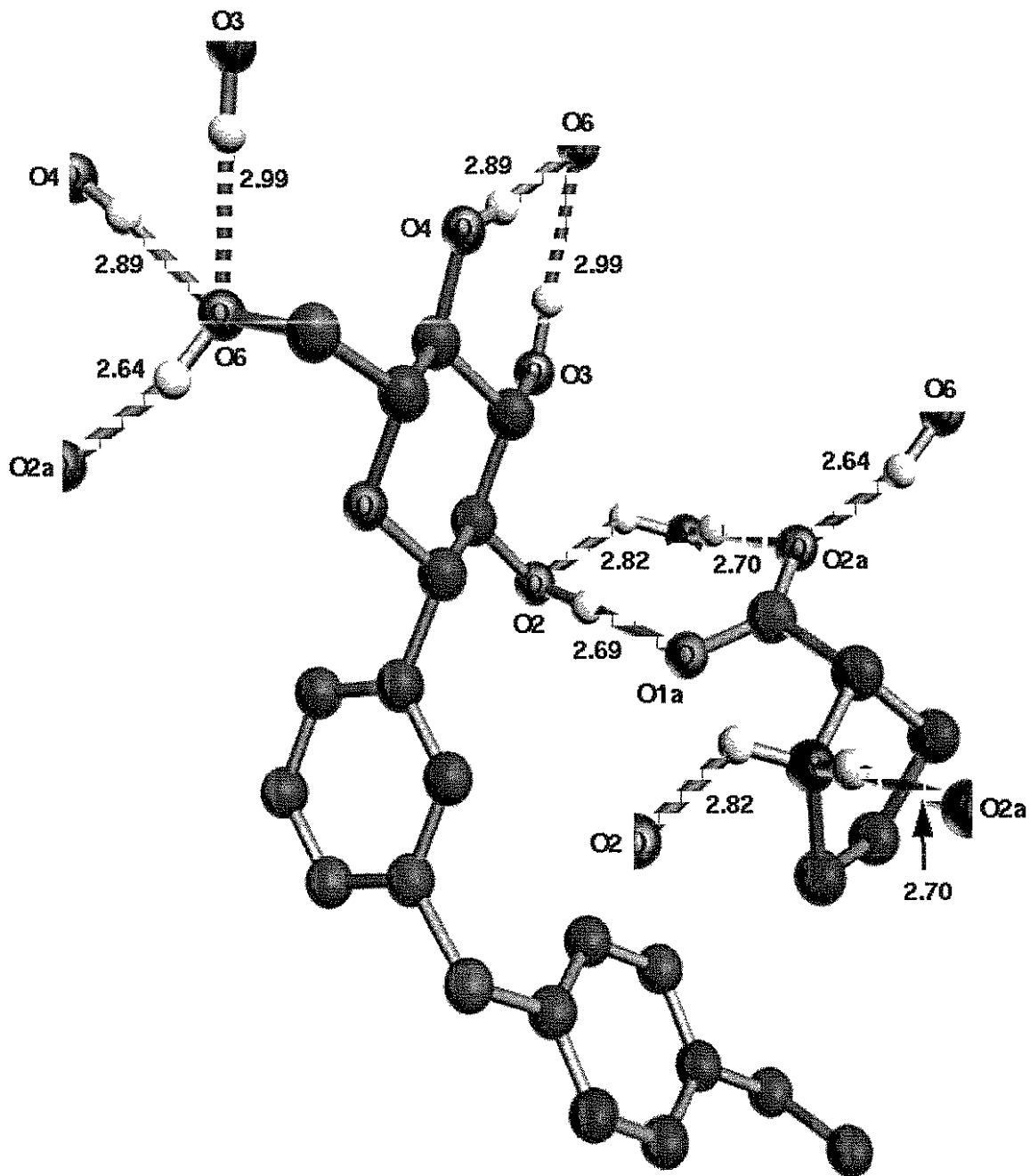


3つの水 + ? 1つのエタノール（またはメタノール）を含む実施例5に記載した化合物3とL- 40  
 プロリンとの1:2複合体の構造

【 0 1 6 7 】

構造4

【 化 5 6 】



10

20

30

実施例6に記載した化合物3とL-プロリンとの1:1複合体の構造

【 0 1 6 8 】

付録 1

一覧表 1

40

実施例1に記載した1:1 L-フェニルアラニン・化合物1複合体の分率原子座標

【 表 2 】

Atom	x	y	z	B(A <sup>2</sup> )
----	-	-	-	-----
O2	0.801(1)	0.290(3)	0.6893(6)	3.2(3)
O3	0.890(1)	0.592(3)	0.5920(6)	3.2(3)
O4	1.073(1)	0.391(2)	0.5141(5)	2.5(2)
O5	1.0926(9)	0.096(2)	0.6677(5)	2.2(2)
O6	1.288(1)	-0.078(3)	0.6110(6)	3.3(3)
O20	0.344(1)	-0.337(4)	0.9313(8)	6.4(4)
F1	0.215(1)	-0.256(4)	1.0006(8)	10.0(5)
F2	0.288(2)	0.002(5)	0.9440(9)	10.8(6)
O40	0.500(1)	0.507(3)	0.5458(6)	3.8(3)
O41	0.627(1)	0.345(2)	0.6074(5)	2.6(3)
N42	0.529(1)	0.921(3)	0.5865(6)	2.1(3)
O	0.733(1)	0.127(3)	0.5010(6)	4.0(3)
C1	0.972(1)	0.077(3)	0.6836(8)	2.1(3)
C2	0.916(1)	0.305(3)	0.6697(8)	2.3(4)
C3	0.937(1)	0.365(3)	0.6015(8)	2.2(4)
C4	1.062(1)	0.363(3)	0.5815(8)	1.9(3)
C5	1.114(1)	0.134(3)	0.5999(8)	2.0(3)
C6	1.241(2)	0.141(4)	0.5891(9)	2.8(4)
C7	0.961(1)	0.007(4)	0.7521(8)	2.3(4)
C8	0.891(1)	-0.185(3)	0.7683(8)	2.1(4)
C9	0.879(2)	-0.256(4)	0.8312(9)	2.5(4)
C10	0.940(2)	-0.167(4)	0.8778(9)	3.0(4)
C11	1.008(2)	0.034(4)	0.8614(9)	3.3(4)
C12	1.017(2)	0.108(4)	0.8008(9)	2.7(4)
C13	0.804(2)	-0.478(4)	0.8420(9)	2.9(4)
C14	0.683(2)	-0.423(4)	0.8648(9)	2.7(4)
C15	0.599(2)	-0.587(5)	0.858(1)	4.1(5)
C16	0.491(2)	-0.551(5)	0.880(1)	4.5(5)
C17	0.458(2)	-0.356(4)	0.9122(9)	3.7(5)
C18	0.539(2)	-0.190(5)	0.918(1)	4.8(5)
C19	0.650(2)	-0.217(4)	0.895(1)	3.7(5)
C22	0.935(2)	-0.238(5)	0.946(1)	4.7(5)
C31	0.601(2)	0.748(4)	0.6175(9)	3.0(4)
C32	0.593(2)	0.764(4)	0.6877(8)	2.5(4)
C33	0.480(1)	0.742(3)	0.7169(8)	2.3(4)
C34	0.407(2)	0.547(4)	0.7108(9)	3.3(4)
C35	0.297(2)	0.530(5)	0.736(1)	4.0(5)
C36	0.249(2)	0.730(5)	0.770(1)	4.6(5)
C37	0.320(2)	0.905(5)	0.778(1)	4.1(5)
C38	0.425(2)	0.919(4)	0.7510(9)	3.3(4)
C39	0.572(1)	0.518(4)	0.5847(8)	2.1(3)
C21	0.325(2)	-0.194(6)	0.980(1)	6.5(7)

10

20

30

40

水素原子 (精密化前)

【表3】

H11	0.935	-0.039	0.653	3.1*
H21	0.957	0.448	0.698	3.4*
H31	0.895	0.253	0.572	3.6*
H41	1.103	0.516	0.605	3.3*
H51	1.076	0.010	0.573	3.4*
H61	1.265	0.175	0.540	4.1*
H62	1.275	0.290	0.617	4.1*
H81	0.845	-0.261	0.730	3.5*
H111	1.055	0.127	0.899	4.8*
H121	1.072	0.262	0.789	4.1*
H131	0.804	-0.567	0.798	4.8*
H132	0.843	-0.577	0.878	4.8*
H151	0.623	-0.740	0.835	6.0*
H161	0.428	-0.668	0.871	5.7*
H181	0.516	-0.025	0.948	6.3*
H191	0.714	-0.069	0.902	5.9*
H221	0.995	-0.126	0.973	6.3*
H222	0.853	-0.218	0.967	6.3*
H223	0.966	-0.406	0.948	6.3*
H211	0.388	-0.227	1.012	8.6*
H311	0.688	0.798	0.599	3.8*
H321	0.649	0.644	0.707	3.8*
H322	0.631	0.941	0.701	3.8*
H341	0.443	0.399	0.682	4.7*
H351	0.249	0.379	0.730	5.3*
H361	0.162	0.720	0.789	6.5*
H371	0.287	1.049	0.805	5.5*
H381	0.475	1.065	0.757	5.3*
H02	0.753	0.311	0.651	4.9*
H06	1.263	-0.106	0.656	5.3*
H04	1.148	0.474	0.503	3.6*
H03	0.902	0.633	0.545	4.8*
H421	0.536	0.912	0.539	3.7*
H442	0.447	0.892	0.600	3.7*
H423	0.550	1.078	0.600	3.7*
H1	0.692	0.213	0.536	5.7*
H2	0.723	0.223	0.463	5.7*

10

20

30

星印付きの原子は精密化を行っていない。

【 0 1 6 9 】

一覧表 2

実施例4に記載した2：1 L-フェニルアラニン・化合物3複合体の分率原子座標  
水素原子（精密化前）

40

【表 4】

Atom -----	x --	y --	z --	B(A2) -----
H51	0.704	-0.049	0.623	3.3*
H41	0.754	0.463	0.595	3.1*
H31	0.621	0.256	0.667	3.5*
H11	0.738	0.025	0.734	3.2*
H61	0.742	-0.056	0.521	3.6*
H62	0.830	-0.170	0.578	3.6*
H21	0.790	0.539	0.709	3.7*
H131	0.989	-0.174	0.975	4.9*
H132	0.963	-0.398	0.915	4.9*
H101	1.058	0.108	0.925	4.1*
H81	0.807	-0.145	0.828	3.7*
H121	0.931	0.445	0.750	4.2*
H111	1.059	0.409	0.840	4.7*
H191	0.860	0.041	1.014	5.3*
H151	0.830	-0.626	0.906	5.7*
H181	0.719	-0.054	1.053	6.5*
H161	0.695	-0.712	0.946	6.4*
H311	0.325	-0.066	0.530	3.2*
H331	0.354	0.135	0.692	3.5*
H332	0.313	-0.159	0.698	3.5*
H351	0.398	-0.451	0.770	4.0*
H381	0.637	0.159	0.819	4.5*
H391	0.512	0.226	0.728	3.9*
H361	0.524	-0.522	0.859	5.1*
H371	0.643	-0.220	0.884	5.0*
H431	-0.032	-0.256	0.663	3.6*
H432	-0.008	-0.562	0.653	3.8*
H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
H451	0.149	-0.711	0.695	4.3*
H491	0.051	-0.026	0.747	4.7*
H481	0.175	-0.006	0.841	5.1*
H461	0.271	-0.687	0.789	5.2*
H471	0.265	-0.326	0.861	5.6*
H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
H412	0.179	-0.404	0.607	3.4*
H413	0.115	-0.638	0.593	3.4*
H311	0.325	-0.066	0.530	3.2*
H312	0.263	-0.029	0.584	3.2*
H313	0.333	0.179	0.574	3.2*
H201	0.556	-0.447	0.982	10.3*
H202	0.611	-0.665	1.035	10.3*
H211	0.529	-0.407	1.084	12.8*
H212	0.642	-0.377	1.114	12.8*
H213	0.587	-0.159	1.061	12.8*
H02	0.657	0.576	0.763	4.4*
H03	0.559	0.600	0.637	4.2*
H04	0.613	0.157	0.539	4.0*

10

20

30

40

【表 5】



H06	0.911	0.120	0.559	4.3*
H2	0.592	-0.256	0.554	6.8*
H1	0.575	-0.135	0.476	6.8*

星印付きの原子は精密化を行っていない。

異方的に精密化された原子は、 $(4/3) \cdot [a^2 \cdot B(1,1) + b^2 \cdot B(2,2) + c^2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \quad) \cdot B(1,2) + ac(\cos \quad) \cdot B(1,3) + bc(\cos \quad) \cdot B(2,3)]$ と定義される等価等方性変位パラメーターの形で与えられる。

【 0 1 7 0 】

10

一覧表 3

実施例 5 に記載した 2 : 1 L-プロリン・化合物 3 複合体の分率原子座標

【表 6】

Atom	x	y	z	B(A <sup>2</sup> )
O5	-0.2661(3)	0.0783(8)	0.2681(1)	3.14(8)
O2	-0.0092(3)	0.3427(9)	0.2097(1)	3.35(8)
O4	-0.0727(3)	0.3697(9)	0.3675(1)	3.76(9)
O3	0.0136(4)	0.6044(9)	0.2910(1)	3.65(9)
O6	-0.4235(4)	0.241(1)	0.3332(2)	5.1(1)
C7	-0.2367(5)	0.022(1)	0.1909(2)	3.1(1)
C4	-0.1439(5)	0.349(1)	0.3215(2)	3.2(1)
C1	-0.1673(4)	0.084(1)	0.2378(2)	2.9(1)
C3	-0.0405(5)	0.375(1)	0.2893(2)	3.0(1)
C2	-0.1045(5)	0.325(1)	0.2402(2)	2.8(1)
C8	-0.1898(5)	-0.156(1)	0.1665(2)	3.6(1)
C5	-0.2078(5)	0.112(1)	0.3156(2)	3.1(1)
C13	-0.2048(7)	-0.431(2)	0.0997(3)	6.3(2)
C6	-0.3205(6)	0.075(2)	0.3435(2)	4.7(2)
C14	-0.0719(6)	-0.394(2)	0.0828(2)	4.4(1)
C9	-0.2541(6)	-0.225(1)	0.1235(2)	4.6(1)
C12	-0.3506(5)	0.145(2)	0.1714(2)	4.3(1)
C10	-0.3671(7)	-0.101(2)	0.1049(2)	5.2(2)
C19	-0.0464(7)	-0.196(2)	0.0589(2)	4.9(2)
C17	0.1678(7)	-0.336(2)	0.0484(3)	5.6(2)
C18	0.0719(7)	-0.171(2)	0.0419(3)	5.2(2)
C15	0.0232(8)	-0.565(2)	0.0891(2)	5.3(2)
C11	-0.4166(6)	0.084(2)	0.1286(2)	4.8(2)
C16	0.1451(8)	-0.530(2)	0.0724(3)	6.0(2)
C20	0.2967(8)	-0.299(2)	0.0264(4)	7.9(3)
C21	0.3839(9)	-0.493(3)	0.0259(3)	8.3(3)
O43	0.1730(4)	1.0009(9)	0.2334(2)	4.2(1)
O42	0.3494(4)	1.1505(9)	0.2771(2)	4.3(1)
N41	0.2522(4)	0.567(1)	0.2421(2)	3.3(1)
C42	0.2849(5)	0.988(1)	0.2570(2)	3.0(1)
C43	0.4629(5)	0.722(1)	0.2348(2)	4.2(1)
C41	0.3488(5)	0.747(1)	0.2625(2)	3.0(1)
C44	0.3903(6)	0.683(2)	0.1861(2)	5.0(2)
C45	0.2646(7)	0.546(2)	0.1916(2)	4.6(2)
N31	0.2059(4)	1.294(1)	0.3985(2)	3.7(1)
O33	0.1005(4)	0.8816(9)	0.3715(2)	4.7(1)
O32	0.2939(5)	0.7067(9)	0.3728(2)	5.1(1)

20

30

40

【表 7】

50

C32	0.2234 (6)	0.882 (1)	0.3780 (2)	3.3 (1)
C31	0.2979 (5)	1.098 (1)	0.3930 (2)	3.2 (1)
C34	0.3562 (7)	1.285 (2)	0.4680 (3)	5.7 (2)
C35	0.2136 (7)	1.337 (2)	0.4498 (2)	5.5 (2)
C33	0.3889 (7)	1.074 (2)	0.4392 (3)	5.3 (2)

## BMS-356103P1の分率原子座標 ( 続き )

【表 8】

Atom	x	y	z	B (Å <sup>2</sup> )
----	---	---	---	-----
O300	-0.0511 (7)	0.925 (3)	0.4452 (3)	14.1 (3)
O400	-0.1362 (9)	1.234 (3)	0.4822 (3)	16.6 (4)
O100	-0.4497 (5)	0.576 (1)	0.3940 (2)	8.1 (2)
O200	-0.2050 (6)	0.576 (2)	0.4295 (2)	11.9 (3)

10

## BMS-356103P1に関する一般変位パラメータ表現の一覧表 - U

【表 9】

Name	U (1,1)	U (2,2)	U (3,3)	U (1,2)	U (1,3)	U (2,3)
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
O5	0.023 (1)	0.057 (3)	0.040 (2)	-0.009 (2)	0.006 (1)	-0.002 (2)
O2	0.025 (1)	0.057 (3)	0.046 (2)	-0.002 (2)	0.009 (1)	0.004 (2)
O4	0.029 (2)	0.070 (3)	0.041 (2)	-0.000 (2)	-0.001 (2)	-0.009 (2)
O3	0.039 (2)	0.046 (2)	0.053 (2)	-0.008 (2)	0.003 (2)	-0.006 (2)
O6	0.029 (2)	0.096 (4)	0.068 (3)	0.002 (2)	0.008 (2)	-0.025 (3)
C7	0.028 (2)	0.049 (4)	0.040 (3)	-0.011 (3)	0.000 (2)	0.001 (3)
C4	0.022 (2)	0.056 (4)	0.042 (3)	-0.000 (3)	-0.000 (2)	-0.002 (3)
C1	0.021 (2)	0.049 (4)	0.039 (3)	-0.004 (3)	0.006 (2)	0.000 (3)
C3	0.024 (2)	0.045 (3)	0.042 (3)	-0.004 (3)	-0.000 (2)	-0.001 (3)
C2	0.019 (2)	0.047 (3)	0.041 (3)	-0.000 (2)	0.005 (2)	-0.002 (3)
C8	0.037 (3)	0.053 (4)	0.048 (3)	-0.013 (3)	0.007 (2)	-0.009 (3)
C5	0.023 (2)	0.058 (4)	0.037 (3)	-0.005 (3)	0.001 (2)	-0.003 (3)
C13	0.079 (4)	0.092 (5)	0.075 (4)	-0.047 (4)	0.036 (3)	-0.046 (4)
C6	0.034 (2)	0.099 (6)	0.047 (3)	-0.008 (4)	0.010 (2)	-0.004 (4)
C14	0.059 (3)	0.067 (4)	0.042 (3)	-0.021 (4)	0.013 (3)	-0.014 (3)
C9	0.048 (3)	0.079 (5)	0.049 (3)	-0.030 (3)	0.016 (3)	-0.015 (4)
C12	0.028 (2)	0.079 (5)	0.053 (3)	-0.006 (3)	-0.002 (2)	0.010 (4)
C10	0.053 (3)	0.097 (6)	0.044 (3)	-0.029 (4)	0.001 (3)	-0.006 (4)
C19	0.059 (3)	0.067 (5)	0.062 (4)	-0.001 (4)	0.017 (3)	-0.002 (4)
C17	0.052 (3)	0.091 (6)	0.070 (4)	-0.011 (4)	0.010 (3)	-0.007 (5)
C18	0.059 (3)	0.069 (5)	0.074 (4)	-0.001 (4)	0.020 (3)	-0.005 (4)
C15	0.090 (5)	0.058 (5)	0.050 (4)	-0.011 (5)	0.005 (4)	0.001 (4)
C11	0.039 (3)	0.090 (6)	0.050 (3)	-0.018 (4)	-0.007 (3)	0.013 (4)
C16	0.061 (4)	0.087 (6)	0.076 (5)	0.007 (5)	-0.001 (4)	-0.009 (5)
C20	0.045 (4)	0.121 (9)	0.134 (7)	-0.010 (5)	0.016 (4)	-0.012 (8)
C21	0.077 (5)	0.14 (1)	0.101 (6)	0.012 (7)	0.023 (4)	-0.018 (7)
O43	0.025 (2)	0.053 (3)	0.079 (3)	0.004 (2)	-0.002 (2)	0.003 (3)
O42	0.046 (2)	0.042 (3)	0.071 (3)	0.000 (2)	-0.011 (2)	-0.002 (2)
N41	0.029 (2)	0.051 (3)	0.048 (2)	-0.008 (2)	0.008 (2)	-0.000 (3)
C42	0.031 (2)	0.031 (3)	0.050 (3)	0.001 (2)	0.007 (2)	0.003 (3)
C43	0.023 (2)	0.058 (4)	0.079 (4)	-0.002 (3)	0.012 (3)	-0.001 (4)
C41	0.029 (2)	0.039 (3)	0.047 (3)	-0.002 (3)	0.001 (2)	0.002 (3)
C44	0.051 (3)	0.081 (5)	0.062 (4)	-0.011 (4)	0.020 (3)	-0.002 (4)
C45	0.056 (3)	0.071 (5)	0.049 (3)	-0.011 (4)	0.010 (3)	-0.009 (4)

20

30

40

50

## BMS-356103P1に関する一般変位パラメータ表現の一覧表 - U ( 続き )

【表 1 0】

Name	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
N31	0.030(2)	0.057(3)	0.051(3)	0.002(2)	-0.004(2)	-0.011(3)
O33	0.040(2)	0.055(3)	0.080(3)	-0.012(2)	-0.004(2)	-0.014(3)
O32	0.062(3)	0.049(3)	0.085(3)	-0.001(3)	0.017(2)	-0.002(3)
C32	0.045(3)	0.036(3)	0.044(3)	0.003(3)	0.004(2)	-0.001(3)
C31	0.032(2)	0.040(3)	0.051(3)	0.003(3)	0.007(2)	-0.004(3)
C34	0.062(4)	0.095(6)	0.054(4)	-0.008(5)	-0.009(3)	-0.009(5)
C35	0.057(3)	0.096(6)	0.058(3)	-0.009(4)	0.018(3)	-0.028(4)
C33	0.053(3)	0.068(5)	0.070(4)	0.006(4)	-0.023(3)	-0.006(4)
O300	0.109(4)	0.33(1)	0.093(4)	-0.097(7)	0.022(4)	-0.033(7)
O400	0.147(7)	0.35(2)	0.131(6)	-0.00(1)	0.029(5)	0.107(8)
O100	0.064(3)	0.112(5)	0.133(4)	0.001(4)	0.023(3)	-0.053(4)
O200	0.065(3)	0.29(1)	0.097(4)	0.027(5)	0.006(3)	-0.088(5)

10

異方性変位パラメータの形式は $\exp[-2\pi i(h_2a_2U(1,1)+k_2b_2U(2,2)+l_2c_2U(3,3)+2hkabU(1,2)+2hla_2cU(1,3)+2klbcU(2,3))]$  (ここにa、bおよびcは逆格子定数)である。

BMS-356103P1の水素原子 ( 精密化前 )

【表 1 1】

Atom	x	y	z	B(A <sup>2</sup> )
H11	-0.091	-0.037	0.249	3.9*
H61	-0.283	0.082	0.379	5.6*
H62	-0.364	-0.094	0.335	5.6*
H51	-0.132	-0.012	0.325	4.2*
H41	-0.218	0.492	0.315	4.2*
H31	0.040	0.260	0.300	4.1*
H21	-0.182	0.461	0.230	3.8*
H81	-0.103	-0.247	0.183	4.6*
H121	-0.389	0.294	0.191	5.4*
H111	-0.502	0.185	0.112	5.9*
H101	-0.419	-0.149	0.071	6.2*
H131	-0.280	-0.461	0.069	7.0*
H132	-0.199	-0.569	0.122	7.0*
H191	-0.120	-0.052	0.053	5.8*
H181	0.089	-0.014	0.023	6.1*
H161	0.223	-0.655	0.079	7.0*
H151	0.010	-0.719	0.107	6.3*
H451	0.278	0.375	0.182	5.6*
H452	0.179	0.626	0.171	5.6*
H351	0.184	1.516	0.458	6.5*
H352	0.147	1.221	0.465	6.5*
H311	0.359	1.155	0.367	4.3*
H312	0.112	1.253	0.385	4.7*

20

30

40

BMS-356103P1の水素原子 ( 精密化前 ) ( 続き )

【表 1 2】

Atom	x	y	z	B(A <sup>2</sup> )
H431	0.525	0.880	0.237	5.1*
H432	0.524	0.577	0.246	5.1*
H441	0.361	0.859	0.169	5.9*
H442	0.449	0.599	0.164	5.9*
H341	0.417	1.438	0.460	6.8*
H342	0.372	1.258	0.504	6.8*
H331	0.363	0.922	0.457	6.6*
H332	0.492	1.075	0.437	6.6*
H06	-0.500	0.179	0.312	6.1*
H201	0.271	-0.237	-0.010	8.7*
H202	0.358	-0.154	0.044	8.7*
H03	0.021	0.674	0.323	4.7*
H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
H412	0.273	0.421	0.258	4.3*
H002	-0.441	0.458	0.371	8.9*
H004	-0.145	0.721	0.437	13.0*
H001	-0.544	0.638	0.389	8.9*
H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
H311	0.359	1.155	0.367	4.3*
H02	0.060	0.225	0.218	4.3*
H04	-0.130	0.455	0.387	4.8*
H211	0.477	-0.450	0.013	9.3*
H210	0.412	-0.559	0.061	9.3*
H213	0.335	-0.631	0.005	9.3*
H003	-0.294	0.634	0.416	13.0*
H006	-0.066	1.109	0.451	14.0*
H005	0.001	0.922	0.420	14.0*
H008	-0.068	1.311	0.507	17.3*
H007	-0.166	1.365	0.460	17.3*

10

20

30

星印付きの原子は精密化を行っていない。

異方的に精密化された原子は、 $(4/3) \cdot [a^2 \cdot B(1,1) + b^2 \cdot B(2,2) + c^2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \quad) \cdot B(1,2) + ac(\cos \quad) \cdot B(1,3) + bc(\cos \quad) \cdot B(2,3)]$ と定義される等価等方性変位パラメーターの形で与えられる。

【 0 1 7 1 】

一覧表 4

実施例6に記載したL-プロリンと化合物3との1:1複合体に関する分率原子座標  
BMS-356103P3の分率原子座標

【表 1 3】

atom	X	Y	Z	U11*10e2	U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
O2	0.1436( 14)	0.6331( 7)	0.1498( 2)	130(11)	136( 9)	215(10)	26( 9)	-34( 8)	-15( 8)
O3	-0.1155( 17)	0.6081( 16)	0.2052( 2)	153(15)	666(35)	222(13)	171(20)	-39( 9)	-231(18)
O4	0.0896( 16)	0.4381( 21)	0.2547( 2)	178(19)	1164(60)	99(10)	286(27)	-1( 8)	-119(19)
O5	0.4018( 12)	0.3352( 6)	0.1861( 1)	158(11)	140( 8)	65( 6)	0( 7)	22( 6)	31( 6)
O6	0.2656( 21)	0.1329( 13)	0.2290( 2)	247(18)	483(25)	197(12)	-103(20)	19(12)	213(15)
C1	0.3939( 18)	0.4551( 9)	0.1674( 2)	104(16)	139(12)	92(10)	2(12)	-11(10)	-12( 9)
C2	0.1595( 18)	0.5212( 10)	0.1698( 2)	75(15)	160(14)	122(12)	7(12)	-22( 9)	-17(11)
C3	0.1116( 22)	0.5506( 18)	0.2028( 3)	126(20)	436(32)	126(16)	170(22)	-69(13)	-171(19)
C4	0.1298( 23)	0.4287( 24)	0.2224( 2)	87(19)	636(47)	46(11)	59(24)	26(10)	-61(19)
C5	0.3702( 24)	0.3674( 13)	0.2189( 2)	150(20)	311(22)	57(10)	17(18)	28(10)	24(12)
C6	0.4326( 28)	0.2345( 19)	0.2360( 3)	217(25)	399(30)	118(13)	-88(27)	-11(14)	76(18)
C7	0.4539( 19)	0.4164( 8)	0.1339( 2)	106(14)	72( 9)	81(10)	20(10)	0(11)	-3( 9)
C8	0.6364( 18)	0.4776( 9)	0.1195( 2)	97(14)	126(11)	98(11)	48(11)	20(10)	43( 9)
C9	0.6949( 22)	0.4470( 11)	0.0889( 2)	120(17)	150(14)	125(14)	66(14)	27(13)	46(11)
C10	0.5596( 25)	0.3488( 13)	0.0736( 2)	188(21)	203(17)	47(10)	100(16)	52(13)	40(12)
C11	0.3860( 26)	0.2875( 11)	0.0882( 2)	216(24)	163(14)	86(13)	47(17)	-24(13)	-31(10)
C12	0.3301( 19)	0.3179( 10)	0.1191( 2)	132(15)	134(12)	98(12)	6(13)	0(11)	18(10)
C13	0.8967( 22)	0.5142( 12)	0.0740( 2)	152(20)	210(17)	168(13)	95(16)	61(13)	101(13)
C14	0.8456( 20)	0.6513( 10)	0.0597( 2)	114(16)	158(13)	81( 9)	43(14)	26(10)	36(10)
C15	0.6446( 24)	0.7243( 12)	0.0654( 2)	137(19)	178(17)	137(13)	43(16)	9(12)	59(12)
C16	0.6132( 21)	0.8509( 11)	0.0524( 2)	115(17)	155(15)	137(13)	39(14)	-20(13)	2(12)
C17	0.7781( 28)	0.9048( 12)	0.0332( 2)	169(21)	167(16)	144(14)	-15(17)	-33(14)	22(13)
C18	0.9626( 26)	0.8305( 13)	0.0260( 3)	141(22)	139(15)	191(17)	7(16)	5(14)	20(14)
C19	0.9997( 23)	0.7087( 12)	0.0405( 3)	149(19)	167(17)	168(15)	-1(15)	16(15)	34(13)
C20	0.7286( 37)	1.0466( 12)	0.0186( 3)	334(33)	93(15)	350(26)	-61(20)	-94(24)	57(16)
O7	0.5116( 23)	0.7913( 12)	0.1571( 4)	201(19)	142(13)	607(31)	-71(13)	-66(18)	18(16)
O8	0.3530( 22)	0.9532( 13)	0.1847( 3)	117(16)	238(16)	435(23)	-34(14)	-79(14)	33(15)
N21	0.9396( 20)	0.8845( 10)	0.1581( 4)	105(16)	139(13)	469(30)	35(12)	-90(16)	-41(16)
C22	0.7565( 21)	0.9683( 10)	0.1744( 2)	116(18)	138(14)	191(15)	-39(14)	-62(13)	53(12)
C23	0.7666( 23)	1.0971( 10)	0.1572( 2)	167(20)	131(13)	181(15)	1(13)	-53(13)	23(12)
C24	0.7989( 26)	1.0509( 13)	0.1240( 3)	205(22)	178(16)	190(16)	17(17)	-42(15)	-3(13)
C25	0.9691( 29)	0.9386( 17)	0.1249( 4)	250(28)	264(23)	236(21)	89(23)	-74(20)	-54(20)
C26	0.5235( 36)	0.8940( 19)	0.1718( 5)	153(31)	162(23)	368(30)	-39(23)	-133(24)	102(21)
C21	0.9289( 38)	1.1279( 13)	0.0195( 4)	360(39)	124(17)	372(30)	14(23)	105(26)	12(17)

atom	X	Y	Z	UX10E2
H02	0.2577( 0)	0.6900( 0)	0.1535( 0)	9.76( 0)
H03	-0.1655( 0)	0.6145( 0)	0.2274( 0)	18.59( 0)
H04	-0.0347( 0)	0.5093( 0)	0.2585( 0)	25.31( 0)
H06	0.3278( 0)	0.0727( 0)	0.2122( 0)	17.32( 0)
H11	0.5248( 0)	0.5259( 0)	0.1757( 0)	6.86( 0)
H21	0.0255( 0)	0.4482( 0)	0.1626( 0)	7.28( 0)
H31	0.2412( 0)	0.6192( 0)	0.2116( 0)	12.91( 0)
H41	0.0004( 0)	0.3584( 0)	0.2134( 0)	14.84( 0)
H51	0.4986( 0)	0.4373( 0)	0.2268( 0)	10.36( 0)
H61	0.4426( 0)	0.2519( 0)	0.2601( 0)	13.44( 0)
H62	0.6037( 0)	0.2036( 0)	0.2272( 0)	13.44( 0)
H81	0.7419( 0)	0.5536( 0)	0.1318( 0)	6.67( 0)
H101	0.5942( 0)	0.3256( 0)	0.0497( 0)	9.05( 0)
H111	0.2868( 0)	0.2135( 0)	0.0754( 0)	9.82( 0)
H121	0.1916( 0)	0.2629( 0)	0.1314( 0)	7.50( 0)
H131	1.0323( 0)	0.5262( 0)	0.0915( 0)	9.92( 0)
H132	0.9629( 0)	0.4487( 0)	0.0559( 0)	9.92( 0)
H151	0.5061( 0)	0.6809( 0)	0.0803( 0)	9.63( 0)
H161	0.4546( 0)	0.9090( 0)	0.0576( 0)	8.68( 0)
H181	1.0815( 0)	0.8639( 0)	0.0078( 0)	10.98( 0)
H191	1.1591( 0)	0.6529( 0)	0.0354( 0)	9.96( 0)
H201	0.6783( 0)	1.0354( 0)	-0.0058( 0)	14.60( 0)
H202	0.5853( 0)	1.0950( 0)	0.0306( 0)	14.60( 0)
H211	1.0919( 0)	0.8918( 0)	0.1702( 0)	12.10( 0)
H221	0.7949( 0)	0.9804( 0)	0.1986( 0)	9.04( 0)
H231	0.6013( 0)	1.1526( 0)	0.1599( 0)	9.68( 0)
H232	0.9053( 0)	1.1599( 0)	0.1651( 0)	9.68( 0)
H241	0.6351( 0)	1.0181( 0)	0.1140( 0)	10.91( 0)
H242	0.8670( 0)	1.1318( 0)	0.1098( 0)	10.91( 0)
H251	1.1440( 0)	0.9723( 0)	0.1206( 0)	14.31( 0)
H252	0.9248( 0)	0.8621( 0)	0.1078( 0)	14.31( 0)
H211	0.9036( 0)	1.2243( 0)	0.0106( 0)	14.36( 0)
H212	0.9816( 0)	1.1383( 0)	0.0448( 0)	14.36( 0)
H213	1.0745( 0)	1.0786( 0)	0.0083( 0)	14.36( 0)
H212	0.8930( 0)	0.7875( 0)	0.1582( 0)	12.10( 0)

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

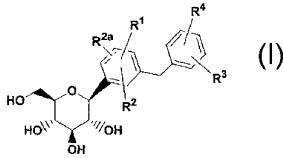
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/083066 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K**
- (21) International Application Number: PCT/US02/11066
- (22) International Filing Date: 8 April 2002 (08.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/283,097 11 April 2001 (11.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P. O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): **GOUGOUTAS, Jack, Z.** [US/US]; 101 Westerly Road, Princeton, NJ 08540 (US).
- (74) Agents: **KILCOYNE, John et al.**; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO ACID COMPLEXES OF C-ARYL GLUCOSIDES FOR TREATMENT OF DIABETES AND METHOD



(57) Abstract: Crystalline complexes are obtained from a 1:1 or 2:1 mixtures of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids and compounds of formula (I) wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are independently hydrogen, OH, OR<sub>5</sub>, alkyl, -OCH<sub>2</sub><sup>2</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -SR<sub>5</sub> or halogen; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are independently hydrogen, OH, OR<sub>5</sub>, alkyl, cycloalkyl, C<sub>1</sub><sup>2</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, halogen, -CONR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>, -CO<sup>2</sup>R<sub>5c</sub>, -CO<sup>2</sup>H, -COR<sub>6b</sub>, -C(=O)NR<sub>6c</sub>, -C(=O)NR<sub>6d</sub>, -CN, -NHCOR<sub>5e</sub>, -NHSO<sup>2</sup>R<sub>5f</sub>, -NHSO<sup>2</sup>Aryl, -SR<sub>5g</sub>, -SOR<sub>5h</sub>, -SO<sup>2</sup>R<sub>5i</sub>, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO<sub>2</sub>, and/or SO<sup>2</sup>; R<sub>5a</sub>, R<sub>5b</sub>, R<sub>5c</sub>, R<sub>5d</sub>, R<sub>5e</sub>, R<sub>5f</sub>, R<sub>5g</sub>, R<sub>5h</sub> and R<sub>5i</sub> are independently alkyl; R<sub>6a</sub>, R<sub>6b</sub>, R<sub>6c</sub>, R<sub>6d</sub> and R<sub>6e</sub> are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl; or R<sub>6</sub> and R<sub>6a</sub> together with the nitrogen to which they are attached form an annulated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO<sub>2</sub>, and/or SO<sup>2</sup>. A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing an SGLT2 inhibiting amount of the above complex alone or in combination with another antidiabetic agent or other therapeutic agent.

WO 02/083066 A2

WO 02/083066

PCT/US02/11066

AMINO ACID COMPLEXES OF C-ARYL GLUCOSIDES FOR  
TREATMENT OF DIABETES AND METHOD

5                    Field of the Invention

The present invention relates to the generation of crystalline amino acid complexes from amorphous C-aryl glucosides which are useful for the treatment of diabetes, especially type II diabetes, as well as

10 hyperglycemia, hyperinsulinemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis and related diseases.

Background of the Invention

15            Approximately 100 million people worldwide suffer from type II diabetes (NIDDM), which is characterized by hyperglycemia due to excessive hepatic glucose production and peripheral insulin resistance, the root causes for which are as yet unknown. Hyperglycemia is considered to  
20 be the major risk factor for the development of diabetic complications, and is likely to contribute directly to the impairment of insulin secretion seen in advanced NIDDM. Normalization of plasma glucose in NIDDM patients would be predicted to improve insulin action, and to  
25 offset the development of diabetic complications. An inhibitor of the sodium-dependent glucose transporter SGLT2 in the kidney is expected to aid in the normalization of plasma glucose levels, and perhaps body weight, by enhancing glucose excretion.

30            Hyperglycemia is a hallmark of type II diabetes (NIDDM); consistent control of plasma glucose levels in diabetes can offset the development of diabetic complications and beta cell failure seen in advanced disease. Plasma glucose is normally filtered in the  
35 kidney in the glomerulus and actively reabsorbed in the

WO 02/083066

PCT/US02/11066

proximal tubule. SGLT2 appears to be the major transporter responsible for the reuptake of glucose at this site. The O-glucoside SGLT specific inhibitor phlorizin or closely related analogs inhibit this reuptake process in diabetic rodents and dogs resulting in normalization of plasma glucose levels by promoting glucose excretion without hypoglycemic side effects. Long term (6 month) treatment of Zucker diabetic rats with an O-glucoside SGLT2 inhibitor has been reported to improve insulin response to glycemia, improve insulin sensitivity, and delay the onset of nephropathy and neuropathy in these animals, with no detectable pathology in the kidney and no electrolyte imbalance in plasma. Selective inhibition of SGLT2 in diabetic patients would be expected to normalize plasma glucose by enhancing the excretion of glucose in the urine, thereby improving insulin sensitivity, and delaying the development of diabetic complications.

The present invention relates to C-aryl glucosides which are inhibitors of sodium dependent glucose transporters found in the intestine and kidney (SGLT2) and to a method for treating diabetes, especially type II diabetes, as well as hyperglycemia, hyperinsulinemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis and related diseases, employing such C-aryl glucosides alone or in combination with one, two or more other type antidiabetic agent and/or one, two or more other type therapeutic agents such as hypolipidemic agents.

30

#### Description of the Invention

The instant invention provides a process for producing crystalline 2:1 or 1:1 complexes between either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids and amorphous C-aryl glucoside compounds of formula I

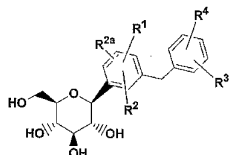
35



WO 02/083066

PCT/US02/11066

I



wherein

- $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^{2a}$  are independently hydrogen, OH, OR<sup>5</sup>,  
 5 alkyl, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SR<sup>5a</sup> or halogen;  
 $R^3$  and  $R^4$  are independently hydrogen, OH, OR<sup>5b</sup>, alkyl, cycloalkyl, CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, halogen, -CONR<sup>6a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5d</sup>)R<sup>6d</sup>, -CN, -NHCOR<sup>5e</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, -NHSO<sub>2</sub>Aryl, -SR<sup>5g</sup>, -SOR<sup>5h</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5i</sup>, -SO<sub>2</sub>Aryl, or a  
 10 five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>, or  $R^3$  and  $R^4$  together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may  
 15 contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>;  
 $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$ ,  $R^{5h}$  and  $R^{5i}$  are independently alkyl;  
 $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$  and  $R^{6d}$  are independently hydrogen,  
 20 alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or  $R^6$  and  $R^{6a}$  together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>.  
 25 The compounds of formula I, as described in U.S. application Serial No. 09/679,027, incorporated herein by reference, possess activity as inhibitors of the sodium dependent glucose transporters found in the intestine and kidney of mammals and are useful in the treatment of

WO 02/083066

PCT/US02/11066

diabetes and the micro- and macrovascular complications of diabetes such as retinopathy, neuropathy, nephropathy, and wound healing.

The instant invention provides a means to convert compounds of formula I from viscous oils and amorphous solids to tractible crystalline solids that can be 1) conveniently isolated and transferred, 2) recrystallized to constant reproducible purity, and 3) formulated to provide pharmaceutical compositions that can be administered as tablets or in solution for treating or delaying the progression or onset of diabetes, especially type I and type II diabetes, including complications of diabetes, including retinopathy, neuropathy, nephropathy and delayed wound healing, and related diseases such as insulin resistance (impaired glucose homeostasis), hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, obesity, hyperlipidemia including hypertriglyceridemia, Syndrome X, atherosclerosis and hypertension, and for increasing high density lipoprotein levels, wherein a therapeutically effective amount of a compound of formula I as an amino acid complex is administered to a human patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes and related diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a complex of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with a compound of structure I and another type of antidiabetic agent and/or another type of therapeutic agent such as a hypolipidemic agent is administered to a human patient in need of treatment.

The conditions, diseases, and maladies collectively referred to as "Syndrome X" (also known as Metabolic

WO 02/083066

PCT/US02/11066

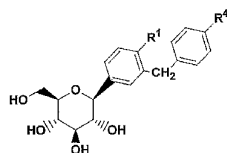
Syndrome) are detailed in Johannsson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997).

The term "other type of therapeutic agents" as employed herein refers to one or more antidiabetic agents (other than SGLT2 inhibitors of formula I), one or more anti-obesity agents, anti-hypertensive agents, anti-platelet agents, anti-atherosclerotic agents and/or one or more lipid-lowering agents (including anti-atherosclerosis agents).

In the above method of the invention, the amino acid complex of compound of structure I of the invention will be employed in a weight ratio to the one, two or more antidiabetic agent and/or one, two or more other type therapeutic agent (depending upon its mode of operation) within the range from about 0.01:1 to about 300:1, preferably from about 0.1:1 to about 10:1.

Preferred are compounds of formula IA

IA



where R<sup>1</sup> is hydrogen, halogen, lower alkoxy, or lower alkyl and R<sup>4</sup> is lower alkyl, R<sup>5a</sup>O, -OCHF<sub>2</sub>, -SR<sup>5g</sup>, -SOR<sup>5h</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5i</sup>, or OH. It is preferred that R<sup>1</sup> be linked *para* to the glucoside bond and the R<sup>4</sup> substituent be linked at the *para* position.

25

#### Detailed Description of the Invention

The amino acid complexes of compounds of formula I of the invention can be prepared by the following description wherein temperatures are expressed in degrees Centigrade.

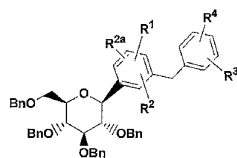
30

WO 02/083066

PCT/US02/11066

A compound of formula I is dissolved in a water miscible solvent such as ethanol, i-propanol, methanol that is heated to 50-80°. The solution is transferred rapidly to a 50-80° aqueous or alcoholic solution containing either one or two equivalents of either the (D) or (L) enantiomer of a natural amino acid. Upon slowly cooling, crystals of the desired complex form and can be isolated by filtration.

- Compounds of formula I can be prepared as shown in Scheme 1 by treatment of compounds of formula II



(where Bn = benzyl)

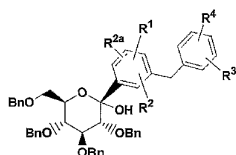
- with H<sub>2</sub> in the presence of a catalyst such as 1) Pd/C employing a solvent such as MeOH or EtOH or 2) preferably Pd(OH)<sub>2</sub> using a solvent such as EtOAc. Alternatively, compounds of formula I can be prepared by treatment of compounds of formula II with a Lewis acid such as BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, or BCl<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S in a solvent such as CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at -78°. Compounds of formula I can also be prepared by treatment of compounds of formula II in a solvent such as EtSH containing BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, at 20°.

- Compounds of formula II can be prepared by treatment of compounds of formula III with silanes such as Et<sub>3</sub>SiH or preferably (iPr)<sub>3</sub>SiH in a solvent such as MeCN or mixtures of MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> containing a Lewis acid such as BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O at -30°.

WO 02/083066

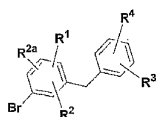
PCT/US02/11066

III



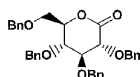
Compounds of formula III can be prepared by coupling  
of a compound of formula IV

5 IV



with compound V

V



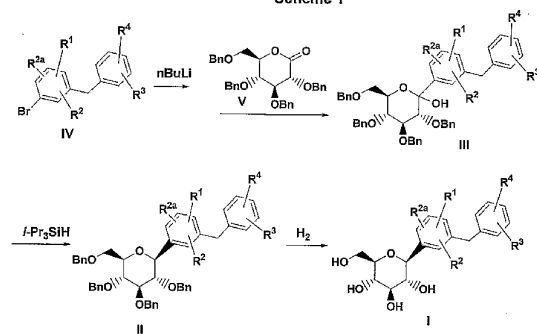
10

Compounds of formula IV are activated for coupling  
by treatment with *n*-BuLi or *t*-BuLi at  $-78^{\circ}$  in a solvent  
such as THF prior to addition of lactone V. Preparation  
of lactone V is described in. R. Benhaddou, S Czernecki,  
15 et al., *Carbohydr. Res.*, **260** (1994), 243-250.

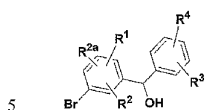
WO 02/083066

PCT/US02/11066

Scheme 1

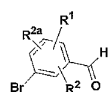


Compounds of formula IV can be prepared as shown in Scheme 2 by treatment of compounds of formula VI



with silanes such as  $\text{Et}_3\text{SiH}$  in a solvent such as MeCN or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  containing a Lewis acid such as  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  or TFA at  $-30^\circ$  to  $+60^\circ$ .

10 Compounds of formula VI can be prepared by coupling commercially available bromobenzaldehydes of formula VII



15 with either the lithium or magnesium organometallic derivative of compounds of formula VIII

WO 02/083066

PCT/US02/11066

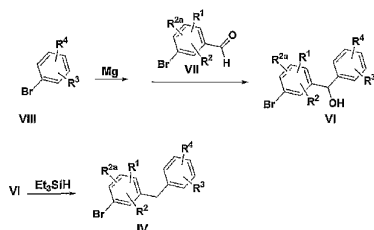
VIII



in a solvent such as Et<sub>2</sub>O or THF using conditions  
familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VIII are either commercially available or readily prepared by standard methods known to those skilled in the art.

Scheme 2



10

Compounds of formula I where R<sup>4</sup> is CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup> can be prepared by treatment of compounds of formula I where R<sup>4</sup> is COR<sup>6b</sup> sequentially with 1) an acetylating agent such as Ac<sub>2</sub>O in a solvent such as pyridine alone or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> containing 1.5 equivalents of a base such as Et<sub>3</sub>N, 2) a reducing agent such as NaBH<sub>4</sub> in a solvent such as EtOH, 3) an alkylating agent such as R<sup>5h</sup>Br or R<sup>5h</sup>I in the presence of a base such as NAH in a solvent such as DMF, and 4) alkaline ester hydrolysis conditions such as LiOH in a 2:3:1 mixture of THF/MeOH/H<sub>2</sub>O.

Compounds of formula I where R<sup>4</sup> is CH(OH)R<sup>6c</sup> can be prepared by treatment of compounds of formula I where R<sup>4</sup>

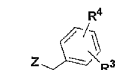
WO 02/083066

PCT/US02/11066

is COR<sup>6b</sup> with a reducing agent such as NaBH<sub>4</sub> in a solvent such as EtOH.

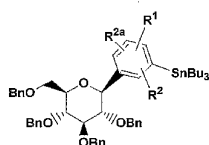
Compounds of formula I where R<sup>4</sup> is COR<sup>6b</sup> can be prepared by treatment of compounds of formula II where R<sup>4</sup> is COR<sup>6b</sup> with a Lewis acid such as BCl<sub>3</sub> or BBr<sub>3</sub> at -78° in a solvent such as CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Compounds of formula II where A is CH<sub>2</sub> and R<sup>4</sup> is -COR<sup>6b</sup> can be prepared as shown in Scheme 3 by coupling commercially available or readily accessible compounds of formula IX



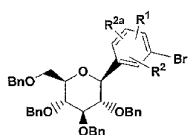
where Z is Br or Cl with compounds of formula X

15 X



by heating the two components in a solvent such as PhMe in the presence of a catalyst such as Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Compounds of formula X can be prepared from compounds of formula XI



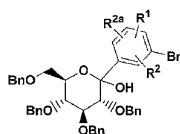
by treatment with (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> and a catalyst such as Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> in a solvent such as toluene.



WO 02/083066

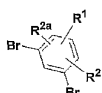
PCT/US02/11066

Compounds of formula XI can be prepared from  
compounds of formula XII  
XII



- 5 by treatment with silanes such as  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  or  $\text{Et}_3\text{SiH}$  in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  at  $-30^\circ$ .

- Compounds of formula XII can be prepared by coupling compound V with the organolithium obtained upon treatment  
10 of compounds of formula XIII  
XIII



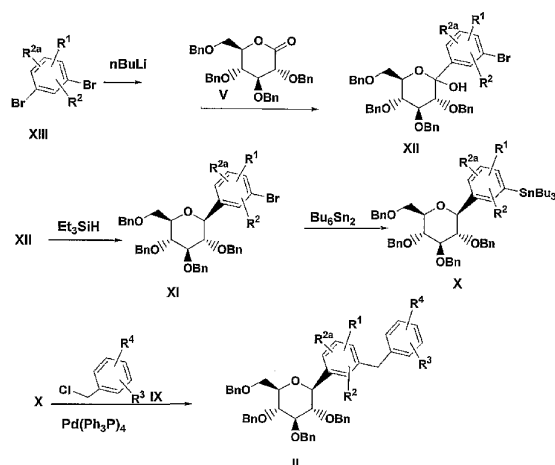
with  $n\text{-BuLi}$  or  $t\text{-BuLi}$  at  $-78^\circ$  in THF.

15

WO 02/083066

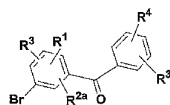
PCT/US02/11066

Scheme 3



An alternative synthesis (Scheme 4) of compounds of formula IV entails reduction of compounds of formula XIV

5 XIV



with a reducing agent such as  $\text{Et}_3\text{SiH}$  in a solvent such as MeCN or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or mixtures thereof containing a catalyst such as  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

10

Compounds of formula XIV can be readily prepared by Friedel-Craft acylation of commercially available hydrocarbons of formula XV

WO 02/083066

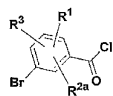
PCT/US02/11066

XV



with readily available acid chlorides of formula XVI

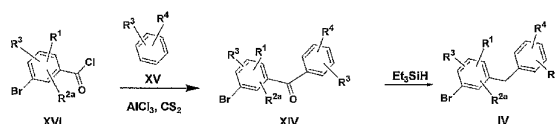
5 XVI



in a solvent such as CS<sub>2</sub> containing two equivalents of a Lewis Acid such as AlCl<sub>3</sub> or AlBr<sub>3</sub>.

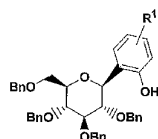
10

Scheme 4



Compounds of formula II, where R<sup>2</sup> = OH, can be prepared as shown in Scheme 5 upon sequential treatment of compounds of formula XXI

15 XXI



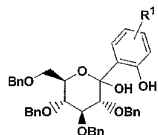
with a base such as NaH followed by heating with compounds of formula IX in a solvent such as PhMe.

20 Compounds of formula XXI can be prepared from compounds of formula XXII

WO 02/083066

PCT/US02/11066

XXII



by treatment with silanes such as  $\text{Et}_3\text{SiH}$  or  $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$  in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as

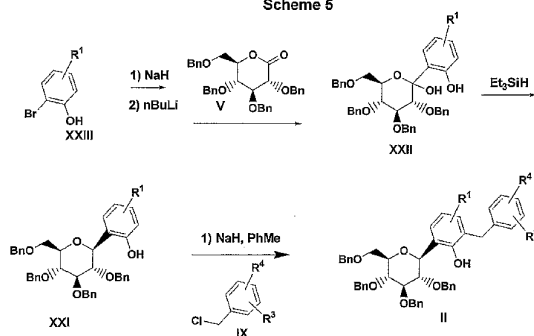
5  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  at  $-30^\circ$ .

Compounds of formula XXII can be prepared by coupling the compound of formula V with activated metallated derivatives of compounds of formula XXIII



10 which are prepared by sequential treatment of XXIII with a base such as NaH, KH, or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> followed by an alkyllithium such as  $n\text{BuLi}$  or  $t\text{BuLi}$  in a solvent such as dry THF.

Scheme 5



15

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Listed below are definitions of various terms used in the description of the instant invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification (unless they are otherwise limited in specific instances) either individually or as part of a larger group.

The following abbreviations are employed herein:

- 10 Me = methyl  
Et = ethyl  
THF = tetrahydrofuran  
Et<sub>2</sub>O = diethyl ether  
EtOAc = ethyl acetate  
15 DMF = dimethyl formamide  
MeOH = methanol  
EtOH = ethanol  
i-PrOH = isopropanol  
HOAc or AcOH = acetic acid  
20 TFA = trifluoroacetic acid  
Et<sub>3</sub>N = triethylamine  
Ar = argon  
N<sub>2</sub> = nitrogen  
min = minute(s)  
25 h or hr = hour(s)  
L = liter  
mL = milliliter  
μL = microliter  
g = gram(s)  
30 mg = milligram(s)  
mol = moles  
mmol = millimole(s)  
meq = milliequivalent  
RT = room temperature  
35 sat or sat'd = saturated

WO 02/083066

PCT/US02/11066

aq. = aqueous

TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass

5 spectrometry

MS or Mass Spec = mass spectrometry

NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

- 10 Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons containing 1 to 8 carbons, and the terms "alkyl" and "alk" as employed herein alone or as part of another
- 15 group includes both straight and branched chain hydrocarbons containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-
- 20 dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like as well as such groups including 1 to 4 substituents such as halo, for example F, Br, Cl or I or CF<sub>3</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy,
- 25 aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, optionally substituted amino, hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, alkanoyl, heteroaryl, heteroaryloxy, cycloheteroalkyl, arylheteroaryl,
- 30 arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl and/or alkylthio.

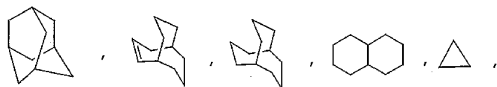
- Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as
- 35 employed herein alone or as part of another group

WO 02/083066

PCT/US02/11066

- includes saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3 rings, including monocyclicalkyl, bicyclicalkyl and tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,

10



- any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkyldamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, amino, nitro, cyano, thiol and/or alkylthio and/or any of the alkyl substituents.

- The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 3 to 12 carbons, preferably 5 to 10 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

- The term "alkanoyl" as used herein alone or as part of another group refers to alkyl linked to a carbonyl group.

- Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 8

WO 02/083066

PCT/US02/11066

carbons, and the term "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, alkylthio and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 8 carbons, and the term "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butylnyl, 2-butylnyl, 4-pentylnyl, 3-pentylnyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.



WO 02/083066

PCT/US02/11066

The terms "arylakyl", "arylalkenyl" and "arylalkynyl" as used alone or as part of another group refer to alkyl, alkenyl and alkynyl groups as described above having an aryl substituent.

5 Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

15 Suitable alkylene, alkenylene or alkynylene groups  $(CH_2)_m$  or  $(CH_2)_p$  (where p is 1 to 8, preferably 1 to 5, and m is 1 to 5, preferably 1 to 3, which includes alkylene, alkenylene or alkynylene groups) as defined herein, may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include alkyl, alkenyl, halogen, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, thioalkyl, keto, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, alkylcarbonylamino or alkylcarbonyloxy.

Examples of  $(CH_2)_m$  or  $(CH_2)_p$ , alkylene, alkenylene and alkynylene include  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,

25  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ,

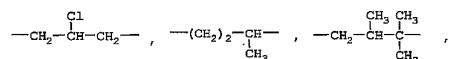
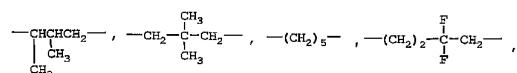
$-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ,  $-CH_2C\equiv CCH_2-$ ,  $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{C}=CH-CH_2-$ ,

$-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_2-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}}-CH_2CH_2-$ ,

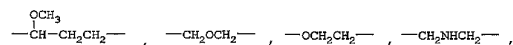
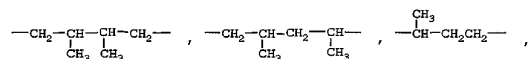
30  $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH_2}CH-$ ,  $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH_2}CHCH_2-$ ,  $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}CH_2-$ ,  $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}CH_2CH_2-$ ,

WO 02/083066

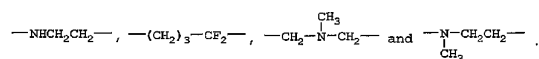
PCT/US02/11066



5



10



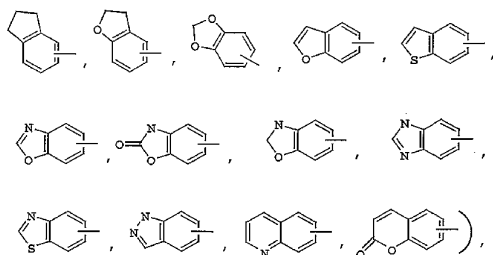
The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine, with chlorine or fluorine being preferred.

The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

Unless otherwise indicated, the term "aryl" or "Aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings for example

WO 02/083066

PCT/US02/11066



5

and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from

hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, arylalkenyl, aminocarbonylaryl, arylthio, arylsulfinyl, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino and arylsulfonaminocarbonyl and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkoxy", "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein

WO 02/083066

PCT/US02/11066

alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to an oxygen atom.

Unless otherwise indicated, the term "substituted amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl and thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the alkyl substituents as set out above. In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio", "alkylthio", "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkylamino", "alkylamino", "arylamino", or "arylalkylamino" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

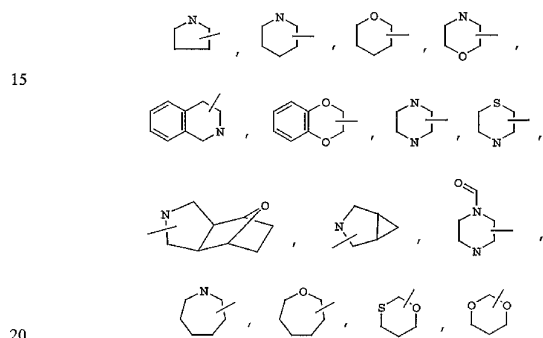
Unless otherwise indicated, the term "acyl" as employed herein by itself or as part of another group, as defined herein, refers to an organic radical linked to a

WO 02/083066

PCT/US02/11066

carbonyl  $\left( \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$  group; examples of acyl groups include any of the alkyl substituents attached to a carbonyl, such as alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

- 5 Unless otherwise indicated, the term "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2 hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur,  
 10 linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker  $(\text{CH}_2)_p$  (where p is 1, 2 or 3), such as



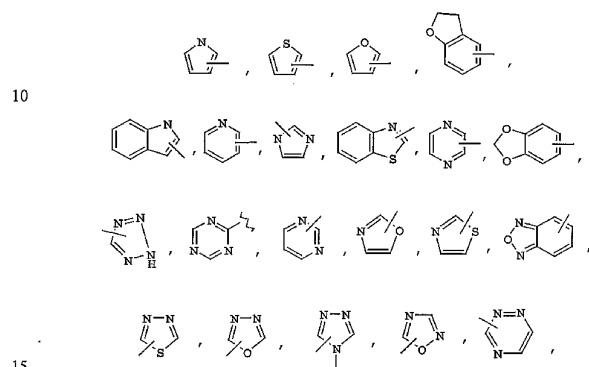
- and the like. The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of the alkyl substituents set out herein. In addition, any of  
 25 the cycloheteroalkyl rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring.

Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a

WO 02/083066

PCT/US02/11066

5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g., benzothiophenyl or indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the alkyl substituents set out above. Examples of heteroaryl groups include the following:



and the like.

The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to cycloheteroalkyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to a  $(CH_2)_p$  chain.

The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to a  $-(CH_2)_p-$  chain, alkylene or alkenylene as defined above.

The term "five, six or seven membered carbocycle or heterocycle" as employed herein refers to cycloalkyl or

WO 02/083066

PCT/US02/11066

cycloalkenyl groups as defined above or heteroaryl groups or cycloheteroaryl groups as defined above, such as thiadiazole, tetrazole, imidazole, or oxazole.

The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an  
5 "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CF}_3$  or  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ .

The term "polyhaloalkyloxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which  
10 includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$  or  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in  
15 pure or substantially pure form. The compounds of the present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures  
20 thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional  
25 crystallization.

Where desired, complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be used in combination with one or more  
30 other types of antidiabetic agents and/or one or more other types of therapeutic agents which may be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage form or by injection.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

The other type of antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with a SGLT2 inhibitor of formula I may be 1,2,3 or more  
5 antidiabetic agents or antihyperglycemic agents including insulin secretagogues or insulin sensitizers, or other antidiabetic agents preferably having a mechanism of action different from SGLT2 inhibition and may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, PPAR  
10  $\gamma$  agonists such as thiazolidinediones,  $\alpha$ P2 inhibitors, PPAR  $\alpha/\gamma$  dual agonists, dipeptidyl peptidase IV (DP4) inhibitors, and/or meglitinides, as well as insulin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), PTF1B inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors and/or glucos-6-  
15 phosphatase inhibitors.

The other types of therapeutic agents which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with SGLT2 inhibitors of formula I include anti-obesity  
20 agents, antihypertensive agents, antiplatelet agents, antiatherosclerotic agents and/or lipid lowering agents.

The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with SGLT2 inhibitors of formula I may also be optionally employed in combination with  
25 agents for treating complications of diabetes. These agents include PKC inhibitors and/or AGE inhibitors.

It is believed that the use of complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I in combination with 1, 2, 3 or  
30 more other antidiabetic agents produces antihyperglycemic



WO 02/083066

PCT/US02/11066

results greater than that possible from each of these medicaments alone and greater than the combined additive anti-hyperglycemic effects produced by these medicaments.

- The other antidiabetic agent may be an oral  
5 antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl.

- Where the other antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight  
10 ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.1:1 to about 5:1.

- The other antidiabetic agent may also preferably be a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No.  
15 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the  $\beta$ -cells, with glyburide and glipizide being preferred, which may be administered in the same or in separate oral  
20 dosage forms.

- The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the  
25 range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

- The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in the  
30 same or in a separate oral dosage forms.

- The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1,  
35 preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be employed in combination with a PPAR  $\gamma$  agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin®, disclosed in U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Welcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably rosiglitazone and pioglitazone.

The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The sulfonyl urea and thiazolidinedione in amounts of less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be incorporated in a single tablet with the complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I.

The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may also be employed in combination with an antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference), as well as AC2993 (Amylen) and LY-315902 (Lilly), which may be administered via injection, intranasal, or by transdermal or buccal devices.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Where present, metformin, the sulfonyl ureas, such as glyburide, glimepiride, glipyrizide, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or miglitol or insulin (injectable, pulmonary, buccal, or oral) may be employed in formulations as described above and in amounts and dosing as indicated in the Physician's Desk Reference (PDR).

Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or divided doses one to four times daily.

Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent may be employed in amounts within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the Physician's Desk Reference.

Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

The other antidiabetic agent may also be a PPAR  $\alpha/\gamma$  dual agonist such as AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) as well as those disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), and in U.S. provisional application No. 60/155,400, filed September 22, 1999, (attorney file LA29) the disclosure of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which

WO 02/083066

PCT/US02/11066

compounds designated as preferred are preferred for use herein.

The other antidiabetic agent may be an  $\alpha P2$  inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No.

- 5 09/391,053, filed September 7, 1999, and in U.S. provisional application No. 60/127,745, filed April 5, 1999 (attorney file LA27\*), employing dosages as set out herein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application:

- 10 The other antidiabetic agent may be a DP4 inhibitor such as disclosed in WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine)
- 15 (Novartis) (preferred) as disclosed by Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cyanopyrrolidides and 4-
- 20 cyanopyrrolidides as disclosed by Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996) employing dosages as set out in the above references.

- The meglitinide which may optionally be employed in
- 25 combination with the complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I of the invention may be repaglinide, nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei), with repaglinide being preferred.

- 30 The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR  $\gamma$  agonist, PPAR  $\alpha/\gamma$  dual agonist,  $\alpha P2$  inhibitor or DP4

WO 02/083066

PCT/US02/11066

inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The hypolipidemic agent or lipid-lowering agent which may be optionally employed in combination with

- 5 complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I of the invention may include 1,2,3 or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxygenase  
10 inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na<sup>+</sup>/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

MTP inhibitors employed herein include MTP

- 15 inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No.  
20 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications. All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase

- 25 inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in  
30 U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. The hypolipidemic agent may also be the compounds disclosed in U.S. provisional application nos. 60/211,594 and 60/211,595. Other HMG CoA reductase  
35 inhibitors which may be employed herein include, but are

WO 02/083066

PCT/US02/11066

not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and  
5 5,686,104, atavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104)) disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca visastatin (ZD-4522) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675, pyrazole analogs  
10 of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No.  
15 4,647,576, Searle's SC-45355 (a 3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propane-phosphonic acid derivatives as disclosed in French Patent  
20 No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No. 4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in  
25 U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin (lovastatin) as disclosed in European Patent Application No.0,142,146 A2, and quinoline and pyridine derivatives disclosed in U.S. Patent No. 5,506,219 and 5,691,322.

In addition, phosphinic acid compounds useful in  
30 inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.

The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to,  $\alpha$ -phosphono-sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those  
35 disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31,

WO 02/083066

PCT/US02/11066

No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinyl-methyl)phosphonates as well as other known squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PF) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid, acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin,

WO 02/083066

PCT/US02/11066

poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other

5 known serum cholesterol lowering agents.

The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CL-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of

15 ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic

20 mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors

30 of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho

35 Pharmaceutical Co. Ltd).



WO 02/083066

PCT/US02/11066

The hypolipidemic agent may be an upregulator of LD2 receptor activity such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).

5 The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

10 The hypolipidemic agent may be an ileal Na<sup>+</sup>/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin and rosuvastatin.

15 The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above.

20 The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (where present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

25 The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

30 The dosages and formulations for the hypolipidemic agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above.

The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg/kg to about 500 mg and preferably from about 0.1 mg

5 to about 100 mg, one to four times daily.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about

10 250 mg, one to four times daily.

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin in dosages

15 employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg

20 to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from

25 about 5 to about 80 mg, and more preferably from about 10 to about 40 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably

30 from about 25 to about 200 mg.

The other hypolipidemic agent may also be a lipoxygenase inhibitor including a 15-lipoxygenase (15-LO) inhibitor such as benzimidazole derivatives as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors as disclosed

35 in WO 97/12613, isothiazolones as disclosed in

WO 02/083066

PCT/US02/11066

WO 96/38144, and 15-LO inhibitors as disclosed by Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

The complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I and the hypolipidemic agent may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

The preferred hypolipidemic agents are pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin and rosuvastatin.

When the other type of therapeutic agent which may be optionally employed with the complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I is 1, 2, 3 or more of an anti-obesity agent, it may include a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, an anorectic agent, an NPY antagonist, a Leptin analog and/or an MC4 agonist.

The beta 3 adrenergic agonist which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer)

WO 02/083066

PCT/US02/11066

or other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064, with AJ9677, L750,355 and CP331648 being preferred.

5       The lipase inhibitor which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

10       The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson) or axokine (Regeneron), with sibutramine and topiramate being preferred.

15       The thyroid receptor beta compound which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be a thyroid receptor ligand as disclosed in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) and GB98/284425 (KaroBio), with compounds of the KaroBio applications being preferred.

20       The anorectic agent which may be optionally employed in combination with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I may be dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

25       The various anti-obesity agents described above may be employed in the same dosage form with complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I or in different dosage forms, in dosages and regimens as generally known in the art or  
30       in the PDR.  
35

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Examples of the anti-platelet agent(s) which may be optionally employed in combinations of this invention include abciximab, ticlopidine, eptifibatide, dipyridamole, aspirin, anagrelide, tirofiban and/or

5 clopidogrel.

Examples of the anti-hypertensive agent(s) which may be optionally employed in combinations of this invention include ACE inhibitors, calcium antagonists, alpha-blockers, diuretics, centrally acting agents,

10 angiotensin-II antagonists, beta-blockers and vasopeptidase inhibitors.

Examples of ACE inhibitors include lisinopril, enalapril, quinapril, benazepril, fosinopril, ramipril, captopril, enalaprilat, moexipril,trandolapril and

15 perindopril; examples of calcium antagonists include amlodipine, diltiazem, nifedipine, verapamil, felodipine, nisoldipine, isradipine and nicardipine; examples of alpha-blockers include terazosin, doxazosin and prazosin; examples of diuretics include hydrochlorothiazide,

20 torasemide, furosemide, spironolactone and indapamide; examples of centrally acting agents include clonidine and guanfacine; examples of angiotensin-II antagonists include losartan, valsartan, irbesartan, candesartan and telmisartan; examples of beta-blockers include

25 metoprolol, propranolol, atenolol, carvedilol and sotalol; and examples of vasopeptidase inhibitors include omapatrilat and gemopatrilat.

In carrying out the method of the invention, a pharmaceutical composition will be employed containing

30 complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds of formula I, with or without another antidiabetic agent and/or antihyperlipidemic agent, or other type therapeutic agent, in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The

35 pharmaceutical composition can be formulated employing

WO 02/083066

PCT/US02/11066

conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered to mammalian species including humans, 5 monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations. The dose for adults is preferably between 10 and 2,000 mg per day, which can be 10 administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

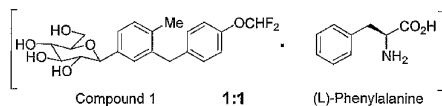
A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of a complex of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds 15 of formula I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

The following Working Examples represent preferred 20 embodiments of the present invention. All temperatures are expressed in degrees Centigrade unless otherwise indicated. Crystallographic data as both powder spectra and diffraction patterns obtained from individual crystals were collected for these complexes.

25 Representative examples of a 1:1 and 1:2 complexes of compounds of formula I with L-phenylalanine are shown in Figures 1 and 2. Figures 3 and 4 contain representative examples of a 1:1 and 1:2 complexes of compounds of formula I with L-proline. The fractional atomic 30 coordinates for each of these structures are listed in Appendix 1.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Example 1

5

A. 5-Bromo-2-methylbenzoic Acid

A three neck 2 liter flask, equipped with an overhead stirrer, thermometer, and a dropping funnel having a pressure equalizing sidearm, was charged with *o*-toluic acid (260g, 1.89 mol), iron powder (6.74g, 0.12 mol), and 300 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The dropping funnel, after being charged with Br<sub>2</sub> (387g, 2.42 mol), was fitted with a tube that would discharge the effluent gases just above the surface of a stirred 1L solution of 20% NaOH. The temperature of the stirred toluic acid suspension was lowered to 0° whereupon Br<sub>2</sub> was added dropwise at such a rate that the addition was complete after 2 hr. At this point the cooling bath was removed and the addition funnel replaced with a reflux condenser to which the effluent gas line was attached in order to continue to trap the effluent HBr gas. The stirred suspension was heated at 40° overnight to drive the reaction to completion. HPLC analysis revealed that the starting toluic acid had been totally consumed and was replaced by two new closely separated peaks with longer retention times in a ~2:1 ratio of 5-bromo- to 3-bromo-2-methylbenzoic acids.

The reaction was then quenched by pouring the red suspension into a 4L beaker containing 2L of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was stirred vigorously for 2-3 hr until all color had been discharged. The solids were collected using a large Buchner funnel. (Note extraction

WO 02/083066

PCT/US02/11066

of the filtrate 2x with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  yielded only a few g of product acid.) The solid was recrystallized at 4° from 95% EtOH to yield 143g of 99% pure 5-bromo-2-methylbenzoic acid. (Sometimes a 2<sup>nd</sup> recrystallization is required to achieve 99% purity. Concentration of the filtrate will yield a 2<sup>nd</sup> crop of the desired material; note, however, to date efforts to purify by recrystallization a 1:1 mixture of the 3-bromo and 5-bromotoluic acid have failed.)

10

B. 5-Bromo-2-methyl-4'methoxybenzophenone

To a stirred suspension of Part A 5-bromo-2-methylbenzoic acid (43 g, 200 mmol) in 200 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  containing oxalyl chloride (140 mL of a 2M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution) was added 0.25 mL of DMF. Once the vigorous evolution of gas ceased, the reaction was stirred 6 hr prior to removal of the volatiles using a rotary evaporator. After dissolving the crude 5-bromo-2-methylbenzoyl chloride in 150 ml of  $\text{CS}_2$ , the resulting solution was cooled to 4° while stirring with an overhead stirrer prior to addition of anisole (21.6 g, 200 mmol) followed by  $\text{AlCl}_3$  (29.3 g, 220 mmol) in portions. The reaction, after warming to 20° over 1 hr, was stirred for 15 hr prior to quenching by pouring over ice/conc HCl. Subsequently, the suspension was diluted with 500 ml  $\text{H}_2\text{O}$  and stirred until all solids were dissolved. The mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic extracts were washed 1x with 1N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , aq  $\text{NaHCO}_3$ , and brine prior to drying over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After removal of the volatiles, the resulting tan solid was recrystallized from 95% EtOH to yield 55g of 5-bromo-2-methyl-4'-methoxybenzophenone.

20

25

30



WO 02/083066

PCT/US02/11066

C. 5-Bromo-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethane

A solution of Part B 5-bromo-2-methyl-4'-methoxybenzophenone (55g, 180 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (52g, 450 mmol), and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (49g, 350 mmol) in 350 mL of a 1:4 mixture CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN was stirred overnight at 20°. Since 5% of starting ketone remained by HPLC, the solution was heated to 40° for 1 hr prior to quenching with 10% NaOH. After dilution with H<sub>2</sub>O, the reaction was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed 2x with H<sub>2</sub>O and once with brine before drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the volatiles, the residue was chromatographed on silica gel using hexane to elute 5-bromo-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethane as a colorless oil (49g, 95%)

15

D. 5-Bromo-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethane

To a stirred 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of Part C 5-bromo-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethane (49g, 170 mmol) at -78° was added 200 mL of a 1M BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After 2 hr, the reaction was maintained at -40° for 20 hr whereupon HPLC indicated no starting ether remained. The reaction was quenched with aq. NaOH, extracted 3x with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine prior to drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the volatiles, 45g of 5-bromo-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethane was obtained as a grey solid which was used without further purification.

25

E. 5-Bromo-2-methyl-4'-t-butyldimethylsiloxy diphenylmethane

A stirred mixture of Part D 5-bromo-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethane (34g, 123 mmol) and t-butyl-dimethylsilylchloride (27.6g, 180 mmol) in 250 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was cooled to 4° prior to adding DBU (37g, 245 mmol). After stirring 6 hr at 4°, the reaction stood overnight in a refrigerator at 5° whereupon HPLC analysis showed

35

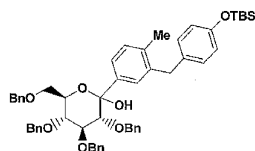
WO 02/083066

PCT/US02/11066

the reaction to be complete. The reaction was then quenched at 0° by careful addition of sat. NH<sub>4</sub>Cl. After dilution with H<sub>2</sub>O, the reaction was extracted 3x with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine prior to drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The residue, after solvent removal under vacuum was chromatographed on silica gel using 3% EtOAc/hexane to elute 785 mg of 5-bromo-2-methyl-4'-t-butyldimethylsiloxydiphenylmethane as a colorless syrup.

10

F.



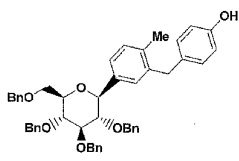
15 To a stirred -78° solution of Part E 5-bromo-2-methyl-4'-t-butyldimethylsiloxy diphenylmethane (26.6g, 67.7 mmol) in 100 mL of dry THF under Ar was added 33 mL (75 mmol) of 2.27 M *n*-BuLi in hexane dropwise. After 60 min, the aryl lithium solution was transferred via  
20 cannula to a stirred -78° solution of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucolactone (40.1g, 74 mmol) in 50 mL of THF. The reaction was stirred for 4 hr at -78° prior to quenching with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. After warming to 20°, the reaction was diluted 2 fold with H<sub>2</sub>O prior to 3  
25 extractions with EtOAc. The combined EtOAc fractions were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration using a rotary evaporator, 68 g of crude lactol was obtained as a yellow syrup. Chromatography on 1.3 kg of silica gel using 1:6 EtOAc/hexane eluted 32.5 g

WO 02/083066

PCT/US02/11066

of pure desired title lactol plus another 12 g of impure product.

G.



5

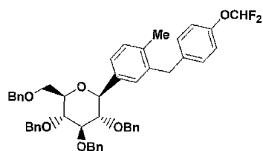
To a stirred  $-40^{\circ}$  solution of Part F lactol (30.4g, 35.8 mmol) in 100 mL of dry MeCN was added  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  (7.3g, 46 mmol) followed by gradual addition of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (6.1g, 43 mmol). After stirring the resulting yellow solution 3 hr at  $-40^{\circ}$  -  $-30^{\circ}$ , a second portion of  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  (1.3g, 8 mmol) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1g, 7 mmol) was added. After an additional 4 hr at  $-40^{\circ}$ , tlc analysis showed no remaining lactol. Saturated aq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added and the suspension stirred 1 hr at  $20^{\circ}$  prior to diluting with  $\text{H}_2\text{O}$  and EtOAc. The combined organic layers from 3 EtOAc extractions were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated using a rotary evaporator to yield 33.5 g of a light yellow syrup. Chromatography on silica gel with 9% EtOAc/hexane eluted nonpolar impurities; 1:3 EtOAc/hexane eluted the desired beta C-arylglucoside (23g) which formed a white solid upon isolation.

20

WO 02/083066

PCT/US02/11066

H.



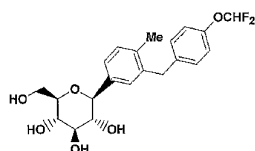
- 5 A solution of Part G tetra-O-benzyl-phenolic C-glucoside (23g, 30 mmol) in *i*PrOH (200 mL) in a glass insert was cooled to  $-60^{\circ}$ . A  $-40^{\circ}$  aq. KOH solution (previously prepared by dissolving 50g KOH in 75 mL  $H_2O$ ) was added. To this  $-60^{\circ}$  mixture was added by cannula
- 10 150g of liquid  $CHF_2Cl$  (Freon 22). The cold insert was quickly placed into a stainless steel bomb (chilled to  $\sim -20^{\circ}$ ) equipped with a pressure gauge, thermocouple probe, two motor driven propellers mounted one above the other for efficient stirring. After sealing the bomb,
- 15 the assembly was placed into its heater. Stirring was begun and the heater turned on. Pressure was monitored as a function of temperature. Due to external heating, the temperature slowly rose to  $+32^{\circ}$ ; concurrently the pressure increased to 50 psi. At this point the reaction
- 20 initiated sending the temperature to  $72^{\circ}$  and pressure to 200 psi over a two minute period. (This effect was reproduced on four subsequent occasions always starting at  $32^{\circ}$ ). The heater was turned off; stirring was continued for another 2 hr. The bomb was recooled to -
- 25  $40^{\circ}$  whereupon the vent, after being fitted with a line leading to a flask at  $-78^{\circ}$  to trap the gases, was opened. A small amount of very low boiling gas (tetrafluoroethylene?) exited first followed by residual Freon as the bomb temperature warmed to  $30^{\circ}$ . Typically
- 30 20 g of Freon was recovered which could be recycled. After the gases had been removed, the insert was taken

WO 02/083066

PCT/US02/11066

out, the desired product (poorly soluble in *i*PrOH) formed a third phase intermediate in density between the *i*PrOH and aq layer (pH ~8 with precipitated salts) The *i*PrOH layer was separated and the volatiles removed using a rotary evaporator. Both this residue and the oily product layer were dissolved in EtOAc. After three EtOAc extractions of the aqueous layer, the combined EtOAc layers were washed with brine, dried over NaSO<sub>4</sub> prior to removal of the volatiles. By HPLC, the conversion of phenol to desired product was 95%. The crude product was purified by chromatography using 1:7 EtOAc to elute 18g of the tetrabenzylated difluoromethyl ether.

I.

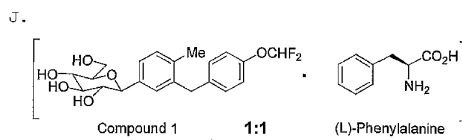


15

To a stirred solution of Part H tetrabenzylated difluoromethyl ether (23g) in 225 mL of EtOAc in a 500 mL round bottom flask was added 2.3 g of 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C. The reaction was stirred for 24 hr under 1 atmos. H<sub>2</sub>. After HPLC showed the reaction to be complete, the catalyst was filtered using celite and the solvent removed using a rotary evaporator to obtain 12g of a white glassy solid containing 2-3% of minor impurities by HPLC. Further purification was achieved by silica gel chromatography using 5-9% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to elute 10.7g of Compound 1.

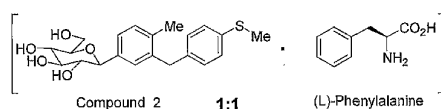
WO 02/083066

PCT/US02/11066



- 5      A solution of Part I compound 1 (55 mg, 0.13 mmol), prepared by dissolution in 0.3 mL of ethanol upon heating to 55°, was transferred to a stirred 50° solution comprised of (L)-phenylalanine (22 mg, 0.13 mmol) in 0.9 mL H<sub>2</sub>O. After mixing was complete, stirring was stopped and the solution was allowed to cool to 20° over 6 hr. (Seed crystals can be added to aid crystal formation.) After 24 hr small white needles were isolated by filtration, washed 3x with cold 25% ethanol/H<sub>2</sub>O, and air dried.

15

**Example 2**

20

**A. 5-Bromo-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenone**

- A stirred suspension of 5-bromo-2-methylbenzoic acid (90g, 0.42 mol) (preparation described in Part A of Example 1) in 700 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in a 3-neck 2L flask equipped with a mechanical stirrer was cooled to 4° in an ice bath. Using an addition funnel, 272 mL of a 2M oxalyl chloride (0.56 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added over 10 min followed by pipette addition of 1 mL of DMF. The suspension was stirred for 15 min whereupon the bath was removed and the stirred reaction warmed to 20°. Copious

WO 02/083066

PCT/US02/11066

gas began to evolve as the reaction progressively became homogeneous when stirred for 3 hr. (Warming to ~35° accelerates this process.) Filtration through a glass frit to remove of any residual solid and subsequent concentration using a rotary evaporator yielded the desired acid chloride as a viscous golden oil.

The crude acid chloride in 600 mL of CS<sub>2</sub> was transferred to a 3 neck 2L flask equipped with a mechanical stirrer and thermometer; thioanisole (50 mL, 0.42 mol) was added and the solution cooled to 0°. AlCl<sub>3</sub> (75 g, 0.56 mol) was added in portions at a rate to maintain the temperature of the stirred reaction below 5°. After 3 hr the bath was removed and the mixture stirred overnight. The reaction was checked by HPLC prior to quenching; if not complete additional thioanisole and AlCl<sub>3</sub> were added to drive it to completion. Quenching entailed pouring the contents onto 1.5 L of ice containing 50 mL of conc HCl and stirring vigorously for 2 hr until all solids were in solution. The mixture was extracted 2x with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed 1x with 1N HCl, H<sub>2</sub>O, aq NaHCO<sub>3</sub>, and brine prior to drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the volatiles using a rotary evaporator, the crude solid (118g) was recrystallized from 300 mL of EtOH with the aid of seed crystals to yield 94g (97.5% purity by HPLC) of 5-bromo-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenone as a white solid.

B. 5-Bromo-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethane

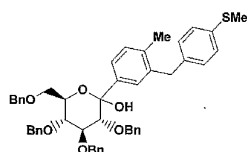
To a stirred solution of Et<sub>3</sub>SiH (103 mL, 0.64 mol) and Part B 5-bromo-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenone (94g, 0.29 mol) in 2L of MeCN at 4° was added dropwise BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (82 mL, 0.64 mol). After 30 min, the bath was removed and the solution stirred overnight at 20°. The reaction was checked by HPLC prior to quenching; if not

WO 02/083066

PCT/US02/11066

complete additional  $\text{Et}_3\text{SiH}$  and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  were added to drive it to completion. Following quenching with 10% NaOH and dilution with  $\text{H}_2\text{O}$ , the reaction was extracted 2x with  $\text{Et}_2\text{O}$  (1L split in two portions). The combined  
 5 organic layers were washed 10 to 15x with  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL portions) until no  $\text{Et}_3\text{SiX}$  signals could be discerned by  $^1\text{H}$  NMR analysis of aliquots. The solution was then extracted with brine 1x before drying over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  prior to removal of the volatiles using a rotary evaporator to  
 10 yield 79.5g of 5-bromo-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethane as a white solid. Small portions of this material were recrystallized successfully from absolute EtOH however ciling out was a persistent problem on a large scale. Typically this aryl bromide, after purity  
 15 was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR and HPLC, was azeotroped twice using toluene and then used directly in the subsequent step.

C.



20

To a stirred  $-78^\circ$  solution of Part B 5-bromo-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethane (200mg, 0.65 mmol) in  
 25 10 mL of dry THF under Ar was added dropwise 0.42 mL of 1.8 M *n*-BuLi in hexane. After 2 hr, this solution was transferred by cannula to a stirred  $-78^\circ$  solution of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-glucolactone (0.88 g, 1.6 mmol) in 5 mL of THF. The solution was stirred for 2 hr  
 30 at  $-78^\circ$  before quenching with saturated aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . After

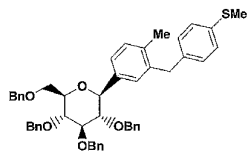


WO 02/083066

PCT/US02/11066

warming to 20°, the reaction was diluted 2 fold with H<sub>2</sub>O prior to 3 extractions with EtOAc. The combined EtOAc fractions were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration using a rotary evaporator, 550mg of the desired title lactol was obtained as a colorless syrup that was carried forward without further purification.

D.



10

To a stirred -40° solution of Part C lactol (550mg, 0.72 mmol) in 6 mL of MeCN was added *i*Pr<sub>3</sub>SiH (0.22 mL, 1.0 mmol) followed by BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.11 mL, 0.8 mmol). After 1.5 hr at -40° - -30°, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added and the suspension stirred 1 hr at 20° prior to diluting with H<sub>2</sub>O and EtOAc. The combined organic layers from 3 EtOAc extractions were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated using a rotary evaporator. Chromatography of the residue on silica gel using 9% EtOAc/hexane as eluant eluted 240mg of the desired beta C-arylglucoside.

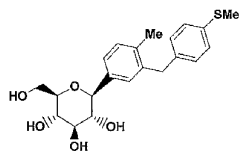
15

20

WO 02/083066

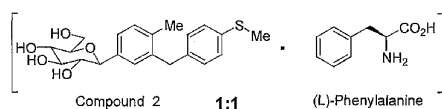
PCT/US02/11066

E.



- 5 A solution of Part D tetra-O-benzyl C-glucoside (70mg, 0.1 mmol) in EtSH (1.5 mL) containing  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.24 mL, 2 mmol) was stirred at 20° for 2 hr. After 1 more hr following addition of an additional 0.12 mL of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , the reaction was complete. The reaction was
- 10 quenched by slow addition of 0.4 mL of pyridine prior to dilution with aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The combined organic layers from 3 EtOAc extractions were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated using a rotary evaporator. The residue was purified by preparative HPLC using a  $\text{C}_{18}$
- 15 reverse phase column to obtain 20mg of compound 2 as a white lyophilate after lyophilization.

F.



20

- A solution of compound 2 (55 mg, 0.13 mmol), prepared by dissolution in 0.3 mL of ethanol upon heating to 55°, was transferred to a stirred 50° solution
- 25 comprised of (L)-phenylalanine (22mg, 0.13 mmol) in 0.9 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . After mixing was complete, stirring was stopped and the solution was allowed to cool to 20° over 6 hr. (Seed crystals can be added to aid crystal formation.) After 24 hr small white needles were isolated by

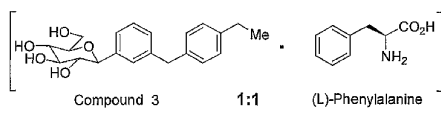
WO 02/083066

PCT/US02/11066

filtration, washed 3x with cold 25% ethanol/H<sub>2</sub>O, and air dried.

**Example 3**

5

**A. 3-Bromo-4'-ethylbenzylhydrol**

10 Dry Mg turnings (4.4g, 0.178 mol) under Ar were stirred overnight whereupon 100 mL of dry Et<sub>2</sub>O was added followed by addition over 1 hr of *p*-bromoethylbenzene (22g, 0.119 mol) in 20 mL of Et<sub>2</sub>O. (In the event the reaction did not start, 0.5 mL of 1,2-dibromoethane was

15 added). After stirring overnight, *m*-bromobenzaldehyde (11g, 0.06 mol) in 20 mL of Et<sub>2</sub>O was slowly added. The resulting light solution was monitored by HPLC over 4-6 hr to determine when complete. The reaction, after quenching with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, was extracted 3x with

20 EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated using a rotary evaporator. The resulting yellow oil was chromatographed on silica gel using 5% EtOAc/hexane to elute nonpolar impurities and 7-9% EtOAc/hexane to elute 12.4 g (71%) of

25 3-bromo-4'-ethylbenzylhydrol as a light yellow oil.

**B. 3-Bromo-4'-ethyldiphenylmethane**

To a stirred -30° solution of Part A 3-bromo-4'-ethylbenzylhydrol (12.4g, 0.0426 mol) in 120 mL of MeCN was

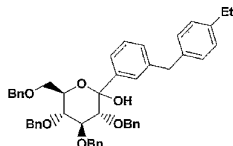
30 added BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (6.04g, 0.0426 mol) followed by Et<sub>3</sub>SiH (9.9g, 0.852 mol). The dark reaction after stirring 1 hr at -30° was warmed slowly to -5°. When complete by tlc, the reaction was quenched by addition of saturated aq.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. After addition of 100 mL of H<sub>2</sub>O, the mixture was extracted 3x with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentration using a rotary evaporator, 3-bromo-4'-ethyldiphenyl-  
 5 methane (11.17g, 95%) was obtained as a light yellow oil that was used without further purification.

C.



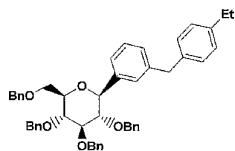
10

To a stirred -78° solution of Part B 3-bromo-4'-ethyldiphenylmethane (10.9g, 0.04 mol) in 100 mL of dry THF under Ar was added 25.7 mL of 1.7 M *t*-BuLi in hexane  
 15 over 20 min. After 1hr 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucolactone (23.5 g, 0.0437 mol) in 30 mL of THF was added over 15 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° prior to quenching with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. After warming to 20°, the reaction was diluted 2 fold with  
 20 EtOAc prior to washing with H<sub>2</sub>O followed by brine. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentration using a rotary evaporator, 29.2 g of the desired title lactol was obtained as a colorless syrup that was carried forward  
 25 without further purification.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

D.

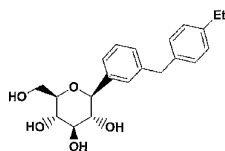


- 5 To a stirred  $-30^{\circ}$  solution of Part C lactol (29.1g, 0.04 mol) in 100 mL of MeCN was added  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5.62g, 0.04 mol) followed by  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (9.21g, 0.08 mol). After 2 hr, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added and the suspension stirred 1
- 10 hr at  $20^{\circ}$  prior to diluting with  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers from 3  $\text{Et}_2\text{O}$  extractions were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated using a rotary evaporator to yield 28.3 g of a light yellow syrup. Chromatography on silica gel with 5%
- 15  $\text{EtOAc}$ /hexane eluted nonpolar impurities followed slowly by the desired beta anomer and then the alpha anomer. Fractions enriched in the beta anomer could be further purified by either triterating with hexane or by recrystallization from  $\text{EtOH}$  to yield 6 g of the desired
- 20 title beta tetra-O-benzyl C-glucoside. (Note when  $\text{Et}_3\text{SiH}$  is the reducing agent, a 5:1 beta/alpha anomer mixture is obtained whereas when  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  is substituted a 30:1 mixture is obtained.)

WO 02/083066

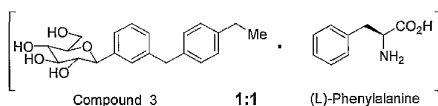
PCT/US02/11066

E.



- 5 A solution of Part D tetra-O-benzyl C-glucoside (2.4g, 3.35 mmol) in EtOAc (100 mL) containing 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.35 g) was stirred overnight under 1 atmos. H<sub>2</sub>. After HPLC showed the reaction to be complete, the catalyst was filtered and the solvent removed using a rotary evaporator to obtain 1.1 g of the desired beta C-glucoside Compound 3 as a white glassy solid in 92% yield.

F.

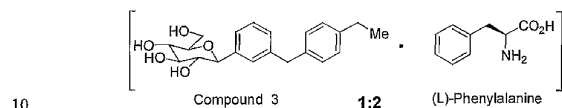


- 15 A solution of Part E compound 3 (5 g, 0.13 mmol), prepared by dissolution in 7 mL of ethanol upon heating to 60°, was quickly transferred to a stirred 80° solution comprised of (L)-phenylalanine (2.23 g, 0.13 mmol) and 89.2 mL of H<sub>2</sub>O. After mixing was complete, stirring was continued at 80° until the solution was clear. The stirred solution was cooled to ~60° over ~10 min
- 20 whereupon a milky white suspension began to form. Upon each 2° drop in temperature, seed crystals were added in small amounts to promote crystallization which normally began at 52°. The suspension was then cooled to 40° and stirred for 4 hr. Subsequently, the temperature was

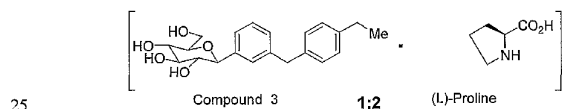
WO 02/083066

PCT/US02/11066

lowered to 22° over 2 hr and then stirred for another 3 hr. Finally the temperature was decreased to 18° followed by stirring for 2 hr. Small white needles, after isolation by filtration, were washed 2x with 12.5 mL of ice H<sub>2</sub>O and 2x with 12.5 mL of t-BuOMe before drying at 40°.

**Example 4**

To a solution of compound 3 (5 g, 0.13 mmol) dissolved in 30 mL of ethanol was added 32 mL of H<sub>2</sub>O followed by (L)-phenylalanine (4.2 g, 0.13 mmol). The suspension was heated with stirring at 80° until the solution became clear. The solution was slowly cooled to ~20° over ~2 hr. Crystallization began at ~40-45°. After standing for 6 hr at 20°, small white needles, after isolation by filtration, were washed 1x with 20 mL of ice H<sub>2</sub>O and 1x with 20 mL of t-BuOMe before drying at 40°.

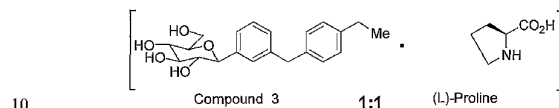
**Example 5**

To a 25° solution of compound 3 (1.06 g, 3.0 mmol) dissolved in 2 mL of ethanol was added 2.2 mL of a 1:10 H<sub>2</sub>O/EtOH solution at 25° containing (L)-proline (0.69 g, 6.0 mmol) which had been previously prepared by stirring while gently warming. Following addition of a 0.5 mL

WO 02/083066

PCT/US02/11066

EtOH rinse of the flask containing the proline solution, a paste immediately formed. The paste was transferred to a sintered glass funnel, pressed to expel as much solvent as possible, and subsequently washed with 3x with 1 mL portions of EtOH. After drying under vacuum for 15hr, 1.68 g of the title complex was obtained.

**Example 6**

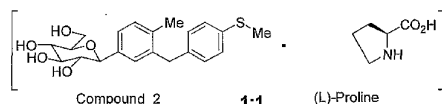
Seed crystals for the 1:1 proline/glucoside complex were prepared by stirring the 2:1 proline/glucoside complex (300 mg) described in Example 5 in MeOH (1 mL) for 72 hr at 20°. The resulting slurry was filtered using centrifugation to provide a solid with m.p. of 162-163°.

A mixture of compound 3 (312 mg, 0.87 mmol) and L-proline (100 mg, 0.87 mmol) was heated to 60° in 1.55 mL of 1:30 H<sub>2</sub>O/EtOH for a few minutes until the solution was homogeneous. After cooling the solution to 50°, ~1 mg of the 1:1 seed crystals were added. The solution was transformed into a thick white slurry over a period of 1 hr at 50°. The mixture was cooled to 40° over 1 hr prior to addition over 30 min of 2.5 mL of heptane with stirring. The temperature of the slurry was lowered to 20° over 1 hr; whereupon, the fine needles were collected by filtration to yield the title complex in 83% yield after drying.



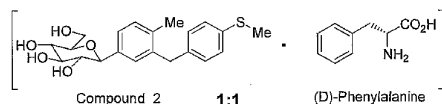
WO 02/083066

PCT/US02/11066

**Example 7**

5

To a solution of compound 2 (500 mg, 1.13 mmol), prepared by dissolution in 3 mL of iPrOH upon heating to 35°, was added a 60° solution of (L)-proline (147mg, 1.13 mmol) in 7 mL of absolute EtOH. The resulting combination was heated with stirring at 60° until homogeneous whereupon the stirring was stopped and the solution was allowed to cool to 20° over 6 hr. After 24 hr small white needles were isolated by filtration, washed 3x with cold 2:1 ethanol/iPrOH, and air dried. MP 195°.

**Example 8**

20

A stirred suspension of compound 2 (200 mg, 0.47 mmol) and (D)-phenylalanine (84.6 mg, 0.47 mmol) in 2.7 mL H<sub>2</sub>O and 1.3 mL of 95% ethanol was heated at 80° until homogeneous. The solution was filtered prior to being allowed to cool slowly to 20° over 6 hr. (Seed crystals can be added to aid crystal formation.) After 24 hr small white needles were isolated by filtration, washed 3x with cold 25% ethanol/H<sub>2</sub>O, and air dried to yield 220 mg of the desired 1:1 complex. MP 188°.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Complex	Space Group	Unit Cell Volume	Comments
Example 1	P2 <sub>1</sub>	1455	
Example 2			Unstable Solvate
Example 3			Too small crystals
Example 4	P2 <sub>1</sub>	1799	
Example 5	P2 <sub>1</sub>	1704	
Example 6	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	621	
Example 7			Too small crystals
Example 8			

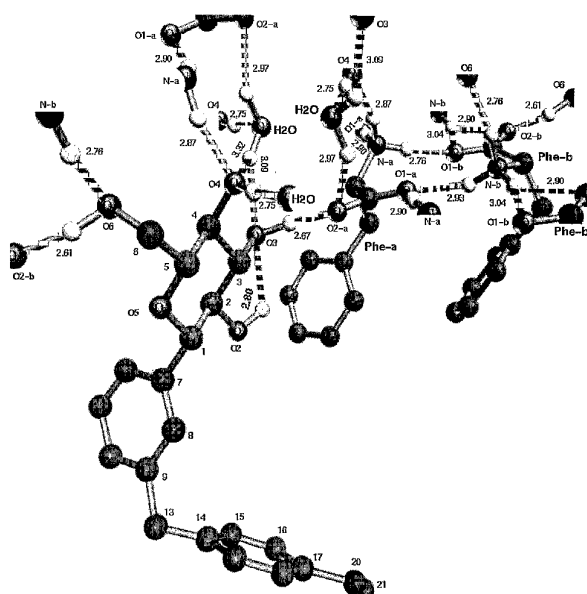
**PCT/US02/11066**

5 Structure of the 1:1 complex Compound 1 and L-phenylalanine described in Example 1

WO 02/083066

PCT/US02/11066

Structure 2

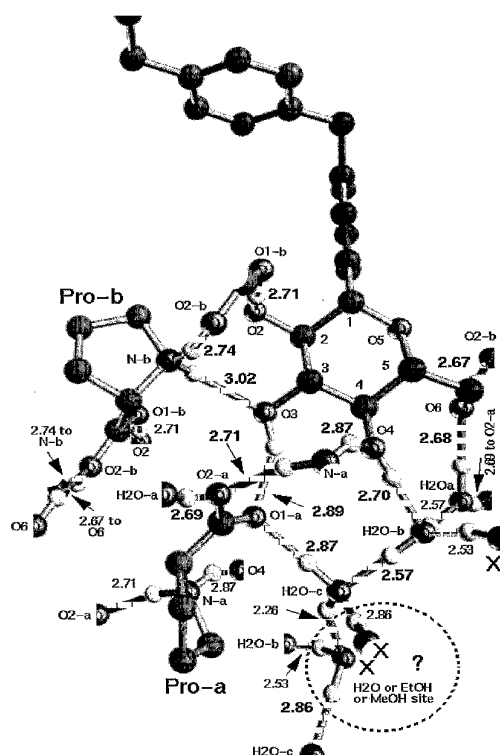


5 Structure of the 1:2 complex Compound 3 and L-phenylalanine described in Example 4

WO 02/083066

PCT/US02/11066

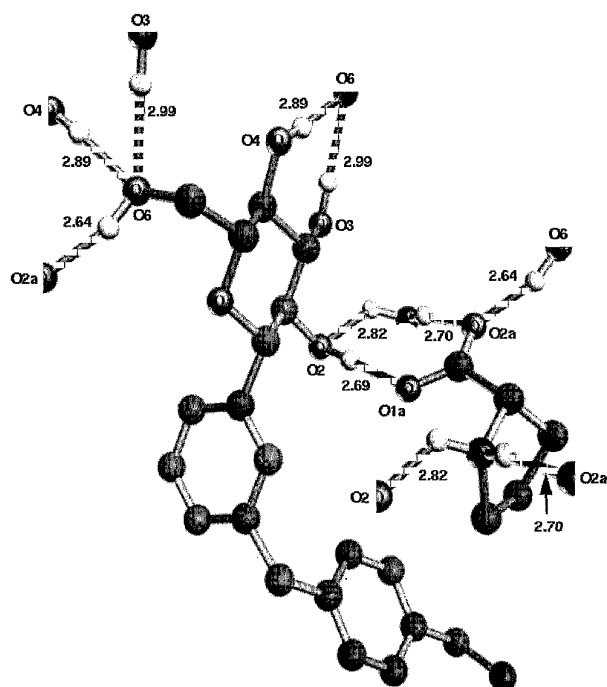
Structure 3



- 5 Structure of the 1:2 complex of Compound 3 and L-proline described in Example 5 containing 3 water + ? 1 ethanol (or methanol).

**PCT/US02/11066**

### Structure 4



5 Structure of the 1:1 complex of Compound 3 and L-proline  
described in Example 6

WO 02/083066

PCT/US02/11066

## Appendix 1

Table 1

Fractional Atomic Coordinates for the 1:1 L-phenylalanine  
compound 1 complex described in Example 1

	Atom	x	y	z	B(A <sup>2</sup> )
10	C2	0.901 (1)	0.290 (3)	0.6992 (4)	3.2 (3)
	C3	0.890 (1)	0.592 (3)	0.5920 (4)	3.2 (3)
15	O4	1.073 (1)	0.391 (2)	0.5141 (5)	2.5 (2)
	O5	1.0526 (9)	0.656 (2)	0.6677 (5)	2.2 (2)
20	O6	1.288 (1)	-0.078 (3)	0.6110 (6)	3.3 (3)
	O20	0.344 (1)	-0.397 (4)	0.9313 (8)	6.4 (4)
25	F1	0.215 (1)	-0.256 (4)	1.0006 (8)	10.0 (5)
	F2	0.288 (2)	0.002 (5)	0.9440 (9)	10.8 (6)
30	O40	0.500 (1)	0.507 (3)	0.8458 (6)	3.0 (3)
	O41	0.627 (1)	0.345 (2)	0.6076 (5)	2.6 (2)
35	H62	0.829 (1)	0.921 (3)	0.8865 (6)	2.1 (3)
	C	0.733 (1)	0.127 (3)	0.8010 (4)	4.0 (3)
40	C1	0.972 (1)	0.077 (3)	0.6936 (6)	2.1 (3)
	C2	0.916 (1)	0.366 (3)	0.6897 (6)	2.3 (4)
45	C3	0.937 (1)	0.365 (3)	0.6018 (6)	2.2 (4)
	C4	1.062 (1)	0.363 (3)	0.8815 (6)	1.9 (3)
50	C5	1.114 (1)	0.134 (3)	0.5969 (6)	2.0 (3)
	C6	1.241 (2)	0.141 (4)	0.5891 (9)	2.8 (4)
55	C7	0.961 (1)	0.007 (4)	0.7521 (8)	2.3 (4)
	C8	0.891 (1)	-0.165 (3)	0.7683 (6)	2.1 (4)
60	C9	0.879 (2)	-0.256 (4)	0.8512 (9)	2.5 (4)
	C10	0.940 (2)	-0.197 (4)	0.8779 (9)	3.0 (4)
65	C11	1.008 (2)	0.034 (4)	0.8614 (9)	3.3 (4)
	C12	1.017 (2)	0.108 (4)	0.8008 (9)	2.7 (4)
70	C13	0.804 (2)	-0.478 (4)	0.8420 (9)	2.9 (4)
	C14	0.693 (2)	-0.423 (4)	0.8643 (9)	2.7 (4)
75	C15	0.599 (2)	-0.567 (5)	0.856 (1)	4.1 (5)
	C16	0.491 (2)	-0.551 (5)	0.880 (1)	4.5 (5)
80	C17	0.456 (2)	-0.556 (4)	0.9122 (9)	3.7 (5)
	C18	0.539 (2)	-0.190 (5)	0.918 (1)	4.8 (5)
85	C19	0.650 (2)	-0.217 (4)	0.895 (1)	5.7 (5)
	C22	0.936 (2)	-0.238 (5)	0.946 (1)	4.7 (5)
90	C51	0.601 (2)	0.748 (4)	0.6178 (9)	3.0 (4)
	C52	0.593 (2)	0.764 (4)	0.6877 (8)	2.5 (4)
	C53	0.480 (1)	0.742 (3)	0.7169 (8)	2.3 (4)
	C54	0.407 (2)	0.547 (4)	0.7106 (9)	3.3 (4)
	C55	0.297 (2)	0.530 (5)	0.736 (1)	4.0 (5)
	C56	0.249 (2)	0.738 (5)	0.770 (1)	4.6 (5)
	C57	0.320 (2)	0.808 (5)	0.778 (1)	4.1 (5)
	C58	0.405 (2)	0.919 (4)	0.7510 (9)	3.2 (4)
	C59	0.572 (1)	0.918 (4)	0.5847 (8)	2.1 (3)

WO 02/083066

PCT/US02/11066

5 C21 0.325(2) -0.194(8) 0.980(1) 0.5(7)

Hydrogen Atoms (not refined)

10	H11	0.835	-0.039	0.653	3.1*
	H21	0.957	0.448	0.698	3.4*
	H31	0.895	0.253	0.572	3.6*
15	H41	1.103	0.516	0.605	2.3*
	H51	1.076	0.010	0.573	3.4*
20	H61	1.265	0.173	0.540	4.1*
	H62	1.275	0.790	0.617	4.1*
	H61	0.945	-0.561	0.730	3.5*
25	H111	1.055	0.127	0.999	4.8*
	H121	1.072	0.262	0.788	4.1*
30	H131	0.804	-0.567	0.798	4.8*
	H132	0.813	-0.577	0.878	4.9*
	H151	0.623	-0.740	0.835	6.0*
35	H161	0.428	-0.688	0.871	5.7*
	H181	0.516	-0.025	0.948	6.3*
40	H191	0.714	-0.069	0.902	5.9*
	H221	0.995	-0.126	0.973	6.3*
	H222	0.953	-0.218	0.967	6.3*
45	H223	0.966	-0.406	0.948	6.3*
	H211	0.398	-0.227	1.012	8.6*
50	H311	0.688	0.788	0.599	5.8*
	H321	0.649	0.644	0.707	3.9*
	H322	0.631	0.841	0.701	3.9*
55	H341	0.443	0.399	0.682	4.7*
	H351	0.243	0.373	0.730	5.3*
60	H361	0.162	0.720	0.769	6.5*
	H371	0.287	1.049	0.805	5.5*
	H381	0.475	1.065	0.757	5.3*
65	H02	0.753	0.311	0.631	4.9*
	H06	1.263	-0.105	0.656	5.3*
70	H04	1.148	0.474	0.503	3.6*
	H03	0.902	0.533	0.545	4.8*
	H421	0.536	0.912	0.539	3.7*
75	H442	0.447	0.892	0.600	3.7*
	H423	0.550	1.078	0.609	3.7*
80	H1	0.692	0.213	0.536	5.7*
	H2	0.723	0.223	0.463	5.7*

85 Starred atoms were not refined.

**Table 2**

Fractional Atomic Coordinates for the 2:1 L-phenylalanine  
compound 3 complex described in Example 4

90 Hydrogen Atoms (not refined)



WO 02/083066

PCT/US02/11066

	Atom	X	Y	Z	B (Å <sup>2</sup> )
	----	--	--	--	-----
5	H91	0.704	-0.049	0.623	3.3*
	H41	0.764	0.463	0.595	3.1*
	H31	0.621	0.256	0.667	2.5*
10	H11	0.738	0.025	0.724	3.2*
	H61	0.742	-0.056	0.521	3.6*
15	H62	0.830	-0.170	0.579	3.6*
	H21	0.790	0.539	0.709	3.7*
	H131	0.989	-0.174	0.575	4.3*
20	H132	0.963	-0.396	0.515	4.2*
	H101	1.059	0.108	0.923	4.1*
25	H81	0.807	-0.145	0.828	3.7*
	H121	0.921	0.445	0.750	4.2*
	H111	1.059	0.409	0.840	4.7*
30	H191	0.860	0.041	1.014	5.3*
	H151	0.830	-0.626	0.906	5.7*
35	H161	0.719	-0.054	1.053	6.5*
	H161	0.696	-0.712	0.946	6.4*
40	H311	0.925	-0.066	0.530	3.2*
	H331	0.354	0.135	0.492	3.5*
	H332	0.313	-0.159	0.598	3.5*
45	H351	0.398	-0.451	0.770	4.0*
	H391	0.637	0.189	0.819	4.3*
	H391	0.512	0.226	0.728	3.9*
50	H301	0.524	-0.322	0.859	5.1*
	H371	0.643	-0.220	0.884	5.0*
55	H431	-0.022	-0.236	0.663	3.8*
	H432	-0.009	-0.562	0.653	3.8*
	H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
60	H451	0.149	-0.711	0.695	4.3*
	H491	0.081	-0.025	0.747	4.7*
65	H491	0.175	-0.006	0.841	6.1*
	H461	0.271	-0.687	0.789	5.2*
	H471	0.285	-0.326	0.861	5.6*
70	H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
	H412	0.179	-0.404	0.607	3.4*
75	H413	0.115	-0.638	0.593	3.4*
	H311	0.328	-0.066	0.530	3.2*
	H312	0.263	-0.029	0.584	3.2*
80	H313	0.333	0.179	0.574	3.2*
	H201	0.556	-0.447	0.992	10.3*
85	H202	0.611	-0.668	1.035	10.3*
	H211	0.529	-0.407	1.004	12.8*
	H212	0.642	-0.377	1.114	12.8*
90	H213	0.587	-0.159	1.061	12.8*
	H02	0.697	0.576	0.763	4.4*
95	H03	0.359	0.809	0.637	4.2*
	H04	0.613	0.157	0.539	4.0*

WO 02/083066

PCT/US02/11066

	H06	0.933	0.120	0.559	4.3*
	H2	0.892	-0.256	0.554	6.0*
5	H1	0.875	-0.135	0.476	6.8*

10  
 Shared atoms were not refined.  
 Anisotropically refined atoms are given in the form of the  
 isotropic equivalent displacement parameters defined as:  

$$U^{11} = \langle x^2 \rangle$$

$$U^{22} = \langle y^2 \rangle$$

$$U^{33} = \langle z^2 \rangle$$

$$U^{12} = \langle xy \rangle$$

$$U^{13} = \langle xz \rangle$$

$$U^{23} = \langle yz \rangle$$

Table 3

15 Fractional Atomic Coordinates for the 2:1 L-proline  
 compound 3 complex described in Example 5

Atom	x	y	z	B (Å <sup>2</sup> )
O5	-0.2661(3)	0.0783(8)	0.2081(1)	3.14(8)
O2	-0.0092(3)	0.3427(9)	0.2097(1)	3.35(8)
O4	-0.0727(3)	0.3697(9)	0.2675(1)	3.76(9)
O3	0.0136(4)	0.6044(9)	0.2910(1)	3.65(9)
O6	-0.4233(4)	0.241(1)	0.3332(2)	5.1(1)
O7	-0.2367(5)	0.022(1)	0.1909(2)	3.1(1)
C1	-0.1439(5)	0.349(1)	0.2215(2)	3.2(1)
C1	-0.1673(4)	0.084(1)	0.2376(2)	2.9(1)
C3	-0.0405(5)	0.375(1)	0.2893(2)	3.0(1)
C2	-0.1045(5)	0.325(1)	0.2402(2)	2.8(1)
C8	-0.1896(5)	-0.156(1)	0.1665(2)	3.6(1)
C9	-0.2070(5)	0.112(1)	0.3156(2)	3.1(1)
C13	-0.2046(7)	-0.431(2)	0.0997(3)	6.3(2)
C6	-0.3205(6)	0.075(2)	0.3435(2)	4.7(2)
C14	-0.0719(6)	-0.394(2)	0.0928(2)	4.4(1)
C9	-0.2541(6)	-0.225(1)	0.1235(2)	4.6(1)
C12	-0.3505(5)	0.145(2)	0.1714(2)	4.3(1)
C10	-0.3671(7)	-0.101(2)	0.1049(2)	5.2(2)
C19	-0.0464(7)	-0.196(2)	0.0589(2)	4.9(2)
C17	0.1678(7)	-0.336(2)	0.0484(3)	5.6(2)
C16	0.0719(7)	-0.171(2)	0.0419(2)	5.2(2)
C15	0.0232(8)	-0.568(2)	0.0891(2)	5.3(2)
C11	-0.4166(6)	0.084(2)	0.1286(2)	4.8(2)
C15	0.1421(8)	-0.530(2)	0.0724(3)	6.0(2)
C20	0.2967(8)	-0.299(2)	0.0264(4)	7.9(3)
C21	0.3839(9)	-0.493(3)	0.0259(3)	8.3(3)
O43	0.1730(4)	1.0009(9)	0.2334(2)	4.2(1)
O42	0.3494(4)	1.1505(9)	0.2771(2)	4.3(1)
H41	0.2522(4)	0.567(1)	0.2421(2)	3.3(1)
C49	0.2849(5)	0.088(1)	0.2270(2)	3.0(1)
C43	0.4629(5)	0.722(1)	0.2348(2)	4.2(1)
C41	0.3488(5)	0.747(1)	0.2625(2)	3.0(1)
C44	0.3903(6)	0.083(2)	0.1861(2)	5.0(2)
C45	0.2646(7)	0.546(2)	0.1916(2)	4.6(2)
N31	0.2019(4)	1.294(1)	0.3985(2)	3.7(1)
O33	0.1005(4)	0.0815(9)	0.3715(2)	4.7(1)
O32	0.2939(5)	0.7067(9)	0.3726(2)	5.1(1)

WO 02/083066

PCT/US02/11066

5	C32	0.2234 (4)	0.002 (1)	0.3790 (2)	3.3 (1)		
	C31	0.2979 (5)	1.098 (1)	0.3930 (2)	3.2 (1)		
	C34	0.3562 (7)	1.285 (2)	0.4690 (2)	5.7 (2)		
10	C35	0.2136 (7)	1.337 (2)	0.4498 (2)	5.5 (2)		
	C33	0.3689 (7)	1.074 (2)	0.4392 (3)	5.3 (2)		
15	Fractional Atomic Coordinates for R08-356103P1 (cont.)						
20	Atom	x	y	z	B (Å <sup>2</sup> )		
	O300	-0.0511 (7)	0.902 (3)	0.4452 (3)	14.1 (3)		
	O400	-0.1362 (9)	1.234 (3)	0.4832 (3)	16.6 (4)		
25	O100	-0.4497 (5)	0.576 (1)	0.3940 (2)	8.1 (2)		
30	O200	-0.2050 (6)	0.576 (2)	0.4295 (2)	11.9 (3)		
35	Table of General Displacement Parameter Expressions for R08-356103P1 - U's						
	Name	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
40	O5	0.023 (1)	0.057 (3)	0.040 (2)	-0.009 (2)	0.006 (1)	-0.002 (2)
	O2	0.025 (1)	0.057 (3)	0.046 (2)	-0.002 (2)	0.009 (1)	0.004 (2)
45	O4	0.029 (2)	0.070 (3)	0.041 (2)	-0.000 (2)	-0.001 (2)	-0.009 (2)
	O3	0.039 (2)	0.046 (2)	0.053 (2)	-0.008 (2)	0.003 (2)	-0.006 (2)
	O6	0.029 (2)	0.036 (4)	0.038 (3)	0.002 (2)	0.008 (2)	-0.025 (3)
50	C7	0.028 (2)	0.049 (4)	0.040 (3)	-0.011 (3)	0.000 (2)	0.001 (3)
	C4	0.022 (2)	0.056 (4)	0.042 (3)	-0.000 (3)	-0.000 (2)	-0.002 (3)
55	C1	0.021 (2)	0.049 (4)	0.039 (3)	-0.004 (3)	0.006 (2)	0.000 (3)
	C3	0.024 (2)	0.045 (3)	0.042 (3)	-0.004 (3)	-0.000 (2)	-0.001 (3)
	C2	0.019 (2)	0.047 (3)	0.041 (3)	-0.000 (2)	0.005 (2)	-0.002 (3)
60	C8	0.037 (3)	0.053 (4)	0.046 (3)	-0.013 (3)	0.007 (2)	-0.009 (3)
	C5	0.023 (2)	0.058 (4)	0.037 (3)	-0.006 (3)	0.001 (2)	-0.005 (3)
65	C13	0.079 (4)	0.092 (5)	0.075 (4)	-0.047 (4)	0.036 (3)	-0.046 (4)
	C6	0.034 (2)	0.039 (5)	0.047 (3)	-0.006 (4)	0.010 (2)	-0.004 (4)
	C14	0.069 (3)	0.067 (4)	0.042 (3)	-0.021 (4)	0.013 (3)	-0.014 (3)
70	C9	0.048 (3)	0.079 (3)	0.049 (3)	-0.030 (3)	0.016 (3)	-0.015 (4)
	C12	0.028 (2)	0.079 (5)	0.053 (3)	-0.006 (3)	-0.002 (2)	0.010 (4)
75	C10	0.053 (3)	0.037 (6)	0.044 (2)	-0.029 (4)	0.001 (3)	-0.006 (4)
	C19	0.069 (3)	0.067 (5)	0.062 (4)	-0.001 (4)	0.017 (3)	-0.002 (4)
	C17	0.052 (3)	0.091 (6)	0.070 (4)	-0.011 (4)	0.010 (3)	-0.007 (5)
	C18	0.059 (3)	0.069 (5)	0.074 (4)	-0.001 (4)	0.020 (3)	-0.005 (4)
	C15	0.090 (5)	0.058 (5)	0.050 (4)	-0.011 (5)	0.005 (4)	0.001 (4)
85	C11	0.039 (3)	0.090 (6)	0.050 (3)	-0.018 (4)	-0.007 (3)	0.013 (4)
	C16	0.061 (4)	0.087 (6)	0.076 (5)	0.007 (5)	-0.001 (4)	-0.009 (5)
	C20	0.045 (4)	0.121 (9)	0.134 (7)	-0.010 (9)	0.016 (4)	-0.012 (9)
90	C21	0.077 (5)	0.14 (1)	0.101 (6)	0.012 (7)	0.023 (4)	-0.016 (7)
	C43	0.025 (2)	0.053 (3)	0.079 (3)	0.004 (2)	-0.002 (2)	0.003 (3)
95	C45	0.046 (2)	0.042 (3)	0.071 (3)	0.000 (2)	-0.011 (2)	-0.002 (2)
	H41	0.029 (2)	0.051 (3)	0.048 (2)	-0.003 (2)	0.000 (2)	-0.000 (2)
	C42	0.031 (2)	0.031 (3)	0.050 (3)	0.001 (2)	0.007 (2)	0.003 (3)
100	C43	0.023 (2)	0.058 (4)	0.079 (4)	-0.002 (3)	0.012 (3)	-0.001 (4)

WO 02/083066

PCT/US02/11066

5	C41	0.029(2)	0.039(3)	0.047(3)	-0.009(3)	0.001(2)	0.052(3)
	C44	0.051(3)	0.081(5)	0.062(4)	-0.011(4)	0.020(3)	-0.002(4)
	C45	0.055(3)	0.071(5)	0.049(3)	-0.011(4)	0.016(3)	-0.009(4)

10

Table of General Displacement Parameter Expressions for RbF-356103P1 - U's (cont.)

15

Atom	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

20

H31	0.030(2)	0.057(3)	0.051(3)	0.002(2)	-0.004(2)	-0.011(3)
-----	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------

25

C22	0.062(2)	0.049(2)	0.085(3)	-0.001(2)	0.017(2)	-0.002(3)
-----	----------	----------	----------	-----------	----------	-----------

30

C31	0.032(2)	0.040(3)	0.051(3)	0.005(3)	0.007(2)	-0.004(3)
-----	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

35

C34	0.062(4)	0.095(6)	0.054(4)	-0.006(3)	-0.009(3)	-0.009(5)
-----	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------

40

C35	0.057(3)	0.036(6)	0.058(3)	-0.009(4)	0.018(3)	-0.020(4)
-----	----------	----------	----------	-----------	----------	-----------

45

C33	0.053(3)	0.068(5)	0.070(4)	0.006(4)	-0.023(3)	-0.006(4)
-----	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------

The form of the anisotropic displacement parameter is:  
 $\exp [-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + k^2b^{*2}U_{22} + l^2c^{*2}U_{33} + 2hka^{*}b^{*}U_{12} + 2hla^{*}c^{*}U_{13} + 2klc^{*}b^{*}U_{23})]$  where a,b, and c are reciprocal lattice constants.

50

Hydrogen Atoms for RbF-356103P1 (not refined)

55

Atom	x	y	z	B(Å <sup>2</sup> )
------	---	---	---	--------------------

60

H11	-0.091	-0.037	0.249	3.9 <sup>a</sup>
-----	--------	--------	-------	------------------

65

H61	-0.289	0.082	0.979	5.6 <sup>a</sup>
-----	--------	-------	-------	------------------

70

H62	-0.364	-0.094	0.335	5.6 <sup>a</sup>
-----	--------	--------	-------	------------------

75

H51	-0.132	-0.012	0.325	4.2 <sup>a</sup>
-----	--------	--------	-------	------------------

80

H41	-0.218	0.492	0.315	4.2 <sup>a</sup>
-----	--------	-------	-------	------------------

85

H31	0.040	0.260	0.300	4.1 <sup>a</sup>
-----	-------	-------	-------	------------------

90

H21	-0.182	0.461	0.230	3.9 <sup>a</sup>
-----	--------	-------	-------	------------------

95

H01	-0.103	-0.247	0.183	4.0 <sup>a</sup>
-----	--------	--------	-------	------------------

100

H121	-0.389	0.294	0.191	5.4 <sup>a</sup>
------	--------	-------	-------	------------------

H111	-0.802	0.185	0.112	5.9 <sup>a</sup>
------	--------	-------	-------	------------------

H101	-0.419	-0.149	0.071	6.2 <sup>a</sup>
------	--------	--------	-------	------------------

H121	-0.280	-0.461	0.659	7.0 <sup>a</sup>
------	--------	--------	-------	------------------

H122	-0.189	-0.569	0.122	7.0 <sup>a</sup>
------	--------	--------	-------	------------------

H201	-0.120	-0.052	0.053	5.8 <sup>a</sup>
------	--------	--------	-------	------------------

H101	0.089	-0.014	0.023	6.1 <sup>a</sup>
------	-------	--------	-------	------------------

H161	0.223	-0.655	0.079	7.0 <sup>a</sup>
------	-------	--------	-------	------------------

H191	0.010	-0.719	0.107	6.3 <sup>a</sup>
------	-------	--------	-------	------------------

H451	0.278	0.375	0.182	5.6 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

H452	0.179	0.626	0.171	5.6 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

H351	0.184	1.516	0.458	6.5 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

H352	0.167	1.221	0.455	6.5 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

H311	0.389	1.155	0.367	4.3 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

H312	0.112	1.253	0.385	4.7 <sup>a</sup>
------	-------	-------	-------	------------------

WO 02/083066

PCT/US02/11066

## 5 Hydrogen Atoms for R05-356103P1 (not refined) (cont.)

	Atom	x	y	z	B (Å <sup>2</sup> )
10	H431	0.825	0.880	0.237	5.1*
	H432	0.824	0.877	0.246	5.1*
15	H441	0.851	0.869	0.169	5.9*
	H442	0.449	0.399	0.164	5.9*
20	H341	0.417	1.438	0.480	6.8*
	H342	0.372	1.258	0.504	6.8*
	H331	0.363	0.922	0.457	6.6*
25	H332	0.492	1.075	0.437	6.6*
	H06	-0.800	0.179	0.312	6.1*
30	H201	0.271	-0.237	-0.010	8.7*
	H202	0.358	-0.154	0.044	8.7*
	H03	0.021	0.674	0.303	4.7*
35	H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
	H412	0.273	0.421	0.259	4.3*
40	H002	-0.441	0.489	0.371	8.9*
	H004	-0.145	0.721	0.437	13.0*
	H001	-0.844	0.636	0.389	8.9*
45	H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
	H311	0.389	1.155	0.367	4.3*
	H02	0.060	0.325	0.218	4.3*
50	H04	-0.130	0.455	0.387	4.8*
	H211	0.477	-0.450	0.013	9.3*
55	H210	0.412	-0.559	0.061	9.3*
	H213	0.335	-0.631	0.005	9.3*
60	H003	-0.294	0.634	0.416	13.0*
	H006	-0.066	1.109	0.451	14.0*
	H005	0.001	0.923	0.420	14.0*
65	H008	-0.068	1.311	0.507	17.3*
	H007	-0.166	1.363	0.460	17.3*

Starred atoms were not refined.  
Anisotropically refined atoms are given in the form of the  
isotropic equivalent displacement parameter defined as:  
(4/3) \* [x<sup>2</sup>\*B(1,1) + y<sup>2</sup>\*B(2,2) + z<sup>2</sup>\*B(3,3) + ab(cos gamma)\*B(1,2)  
+ ac(cos beta)\*B(1,3) + bc(cos alpha)\*B(2,3)]

Table 4

Fractional Atomic Coordinates for the 1:1 complex of L-  
proline and compound 3 described in Example 6

Atom	x	y	z	U11*10 <sup>3</sup>	U22*10 <sup>3</sup>	U33*10 <sup>3</sup>	U12*10 <sup>3</sup>	U13*10 <sup>3</sup>	U23*10 <sup>3</sup>
O2	0.1436(14)	0.6331(7)	0.1498(2)	136(11)	136(9)	215(10)	26(9)	-34(8)	-15(8)
O3	-0.1155(17)	0.6081(16)	0.2038(2)	153(15)	666(35)	222(13)	171(20)	-39(9)	-231(10)
O4	0.0896(16)	0.4081(21)	0.2247(2)	170(13)	1164(50)	98(10)	286(27)	-1(8)	-119(13)
O5	0.4018(21)	0.3352(6)	0.1861(1)	158(11)	140(6)	65(6)	9(7)	22(6)	31(6)
O6	0.2656(21)	0.1259(13)	0.2230(2)	241(16)	493(23)	197(12)	-123(10)	19(12)	213(16)
C1	0.3688(10)	0.4551(9)	0.1674(2)	104(14)	139(12)	92(10)	2(12)	-11(10)	-15(9)
C2	0.1295(10)	0.5212(10)	0.1698(2)	75(12)	150(14)	172(12)	7(12)	-22(9)	-17(11)
C3	0.1116(22)	0.5506(18)	0.2020(3)	126(25)	136(21)	126(18)	170(22)	-18(13)	-17(15)
C4	0.1298(23)	0.4287(24)	0.2224(2)	87(19)	636(47)	46(11)	29(24)	26(10)	-61(19)
C5	0.3702(24)	0.3674(13)	0.2119(2)	150(20)	311(22)	57(10)	17(10)	20(10)	24(12)

WO 02/083066

PCT/US02/11066

5	C5	0.4326( 20)	0.2315( 19)	0.2360( 3)	217(25)	399(30)	118(13)	-68(17)	-11(14)	76(16)
	C7	0.4329( 19)	0.4164( 8)	0.1339( 2)	106(14)	72( 9)	81(10)	20(10)	0(11)	-3( 9)
	C9	0.6364( 19)	0.4774( 9)	0.1156( 2)	97(14)	126(11)	98(11)	48(11)	20(10)	43( 9)
	C9	0.6945( 23)	0.4470( 11)	0.0889( 2)	120(17)	150(14)	125(14)	66(14)	27(13)	46(11)
	C10	0.3856( 23)	0.3408( 13)	0.0736( 2)	188(21)	203(17)	47(10)	100(16)	52(15)	40(12)
	C11	0.3862( 23)	0.3819( 11)	0.3882( 2)	216(24)	183(14)	86(13)	47(17)	-21(12)	-31(10)
	C12	0.3301( 19)	0.3179( 10)	0.1191( 2)	132(15)	134(12)	98(12)	6(13)	0(11)	10(10)
	C13	0.8067( 23)	0.8162( 12)	0.8740( 2)	182(20)	210(17)	140(13)	66(16)	62(12)	101(12)
	C14	0.8426( 20)	0.8513( 10)	0.0897( 2)	114(16)	158(13)	81( 9)	43(14)	26(10)	36(10)
10	C15	0.4416( 24)	0.7231( 12)	0.0844( 2)	137(19)	176(17)	137(13)	43(16)	0(12)	59(12)
	C16	0.6132( 21)	0.8509( 11)	0.0524( 2)	115(17)	152(13)	137(13)	39(14)	-20(13)	2(12)
	C17	0.7781( 28)	0.3048( 12)	0.0332( 2)	169(21)	167(16)	144(14)	-15(17)	-53(14)	22(13)
	C18	0.9252( 26)	0.8355( 13)	0.0560( 2)	143(22)	138(13)	131(17)	71(16)	51(14)	29(14)
15	C19	0.9997( 23)	0.7087( 12)	0.0405( 3)	149(19)	167(17)	168(15)	-1(15)	16(15)	34(13)
	C20	0.7266( 37)	1.4646( 12)	0.0186( 2)	354(23)	99(15)	350(28)	-01(20)	-84(24)	37(16)
	C21	0.8116( 23)	0.7913( 12)	0.1371( 4)	201(19)	142(13)	697(31)	-71(13)	-66(18)	18(16)
	C22	0.3630( 22)	0.3632( 13)	0.1847( 3)	117(16)	230(16)	432(23)	-24(14)	-79(14)	23(15)
20	C23	0.9386( 20)	0.8848( 10)	0.1381( 4)	216(16)	132(13)	460(26)	38(12)	-90(10)	-41(14)
	C24	0.7565( 21)	0.8693( 10)	0.1744( 2)	116(18)	138(14)	181(15)	-39(14)	-62(13)	53(12)
	C25	0.7662( 23)	1.0957( 10)	0.1572( 2)	167(20)	131(13)	141(13)	14(13)	-85(15)	23(12)
	C26	0.7989( 26)	1.3509( 13)	0.1240( 3)	205(23)	178(16)	190(16)	17(17)	-42(15)	-3(13)
	C27	0.9991( 25)	0.9356( 17)	0.1249( 4)	250(29)	264(23)	235(21)	89(23)	-74(23)	-54(20)
25	C28	0.5235( 36)	0.8940( 19)	0.1719( 5)	155(31)	162(23)	368(30)	-38(25)	-123(24)	102(21)
	C29	0.9289( 30)	1.1279( 13)	0.0166( 4)	360(35)	124(17)	372(30)	14(23)	106(26)	12(17)
30	x									
	H02	0.2877( 0)	0.6900( 0)	0.1385( 0)	9.784( 0)					
	H03	-0.1655( 0)	0.6145( 0)	0.2274( 0)	18.394( 0)					
	H04	-0.0567( 0)	0.5045( 0)	0.2386( 0)	29.311( 0)					
	H06	0.5279( 0)	0.0727( 0)	0.2321( 0)	17.382( 0)					
	H11	0.5248( 0)	0.5259( 0)	0.1787( 0)	6.865( 0)					
	H21	0.0535( 0)	0.4480( 0)	0.1656( 0)	7.286( 0)					
	H31	0.2412( 0)	0.6192( 0)	0.2116( 0)	12.811( 0)					
	H41	0.0004( 0)	0.2384( 0)	0.2124( 0)	24.844( 0)					
35	H51	0.4786( 0)	0.4373( 0)	0.2268( 0)	10.361( 0)					
	H61	0.4426( 0)	0.2519( 0)	0.2601( 0)	13.441( 0)					
	H62	0.4037( 0)	0.2038( 0)	0.2271( 0)	13.441( 0)					
	H81	0.7419( 0)	0.5236( 0)	0.1318( 0)	6.671( 0)					
40	H101	0.5042( 0)	0.3946( 0)	0.0487( 0)	9.054( 0)					
	H111	0.2866( 0)	0.2135( 0)	0.0754( 0)	9.892( 0)					
	H121	0.1318( 0)	0.2423( 0)	0.1314( 0)	7.501( 0)					
	H131	1.0323( 0)	0.8262( 0)	0.9021( 0)	9.902( 0)					
	H132	0.9629( 0)	0.4407( 0)	0.0388( 0)	9.921( 0)					
45	H133	0.6081( 0)	0.4609( 0)	0.0804( 0)	9.437( 0)					
	H161	0.4846( 0)	0.9296( 0)	0.0576( 0)	8.604( 0)					
	H181	1.0313( 0)	0.8639( 0)	0.0078( 0)	10.388( 0)					
	H191	1.1591( 0)	0.6529( 0)	0.0354( 0)	9.966( 0)					
	H201	0.6783( 0)	1.0354( 0)	-0.0020( 0)	14.401( 0)					
50	H202	0.5053( 0)	1.4952( 0)	0.0304( 0)	14.421( 0)					
	H211	1.0919( 0)	0.8918( 0)	0.1762( 0)	12.101( 0)					
	H221	0.7845( 0)	0.8864( 0)	0.1986( 0)	9.544( 0)					
	H231	0.6013( 0)	1.1526( 0)	0.1599( 0)	9.686( 0)					
55	H232	0.3002( 0)	1.1599( 0)	0.1684( 0)	9.681( 0)					
	H241	0.6351( 0)	1.0181( 0)	0.1140( 0)	10.911( 0)					
	H242	0.9670( 0)	1.1210( 0)	0.1090( 0)	10.911( 0)					
	H251	1.1440( 0)	0.9731( 0)	0.1386( 0)	14.311( 0)					
	H252	0.9248( 0)	0.8621( 0)	0.1078( 0)	14.311( 0)					
	H211	0.9036( 0)	1.2243( 0)	0.0106( 0)	14.361( 0)					
	H212	0.9816( 0)	1.1383( 0)	0.0448( 0)	14.361( 0)					
60	H213	1.0743( 0)	1.0786( 0)	0.0081( 0)	14.361( 0)					
	H212	0.8290( 0)	0.7871( 0)	0.1880( 0)	12.101( 0)					

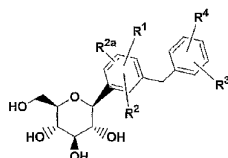
WO 02/083066

PCT/US02/11066

What is Claimed:

1. Crystalline complexes between either (D) or (L) enantiomers of natural amino acids and compounds of formula I

5



wherein

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>2a</sup> are independently hydrogen, OH, OR<sup>5</sup>, alkyl, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SR<sup>5a</sup> or halogen;

- 10 R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are independently hydrogen, OH, OR<sup>5b</sup>, alkyl, cycloalkyl, CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, halogen, -CONR<sup>6a</sup>R<sup>6a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5c</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5d</sup>)R<sup>6d</sup>, -CN, -NHCOR<sup>5e</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5f</sup>, -NHSO<sub>2</sub>Aryl, -SR<sup>5g</sup>, -SOR<sup>5h</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5i</sup>, or a five, six  
15 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4  
20 and/or SO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup> and R<sup>5i</sup> are independently alkyl;

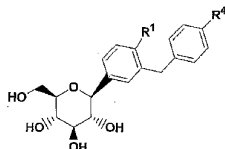
- R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> and R<sup>6d</sup> are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R<sup>6</sup> and R<sup>6a</sup>  
25 together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>.

WO 02/083066

PCT/US02/11066

2. Complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds as defined in Claim 1 where  $R^1$  is hydrogen, alkoxy, halogen or lower alkyl; and  $R^4$  is lower alkyl,  $R^{5a}O$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-SR^{5a}$ ,  $-S(O)R^{5a}$ , or  $-S(O_2)R^{5a}$ .

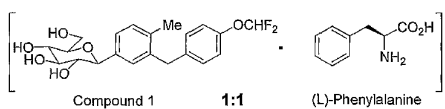
3. Crystalline 1:1 or 2:1 complexes of L-phenylalanine or L-proline or D-phenylalanine with compounds as defined in Claim 1 having the structure



- where  $R^1$  is hydrogen, alkoxy, halogen or lower alkyl; and  $R^4$  is lower alkyl,  $R^{5a}O$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-SR^{5a}$ ,  $-S(O)R^{5a}$ , or  $-S(O_2)R^{5a}$ .

4. Crystalline 1:1 or 2:1 complexes of L-phenylalanine or L-proline or D-phenylalanine with compounds as defined in Claim 2 wherein  $R^1$  is hydrogen or methyl and  $R^4$  is  $4-C_2H_5$ ,  $-OCHF_2$ , or  $-SMe$ .

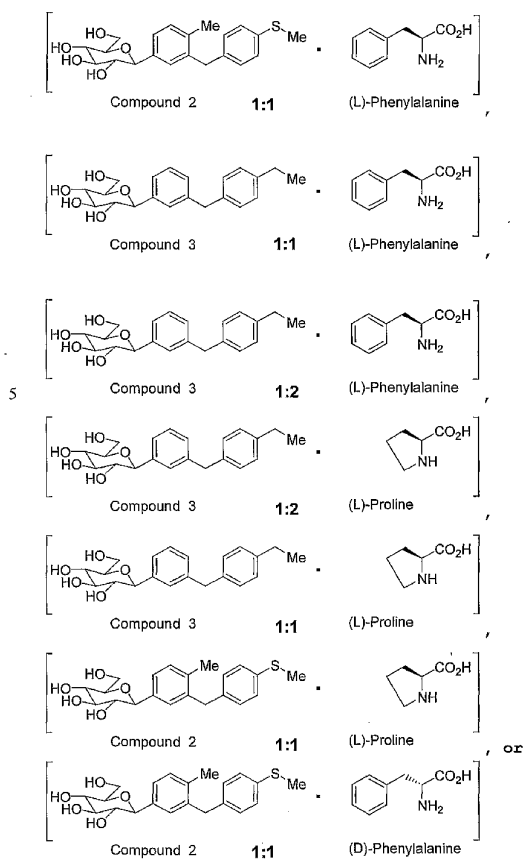
5. Complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with compounds as defined in Claim 2 having the structure





WO 02/083066

PCT/US02/11066



WO 02/083066

PCT/US02/11066

6. A pharmaceutical composition comprising a  
 1 complex as defined in Claim 1 and a pharmaceutically  
 acceptable carrier therefor.
- 5 7. A pharmaceutical combination comprising a  
 complex of either the (D) or (L) enantiomer of natural  
 amino acids with a compound as defined in Claim 1 and an  
 antidiabetic agent other than an SGLT2 inhibitor, an  
 agent for treating the complications of diabetes, an  
 10 anti-obesity agent, an antihypertensive agent, an  
 antiplatelet agent, an antiatherosclerotic agent, and/or  
 a lipid-lowering agent.
8. The pharmaceutical combination as defined in  
 15 Claim 7 comprising said compound complexed with either  
 the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids and an  
 antidiabetic agent.
9. The combination as defined in Claim 8 wherein  
 20 the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide,  
 a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPAR  $\gamma$   
 agonist, a PPAR  $\alpha/\gamma$  dual agonist, an  $\alpha P2$  inhibitor, a DP4  
 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like  
 peptide-1 (GLP-1), insulin, a meglitinide, a PTP1B  
 25 inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, and/or a  
 glucos-6-phosphatase inhibitor.
10. The combination as defined in Claim 9 wherein  
 the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of metformin,  
 30 glyburide, glimepiride, glipyrider, glipizide,  
 chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol,  
 pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone, insulin, Gl-  
 262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440,  
 R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-

WO 02/083066

PCT/US02/11066

HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, and/or NVP-DPP-728A.

11. The combination as defined in Claim 8 wherein  
5 the complexes of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids with a compound is present in a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from about 0.01 to about 300:1.

10 12. The combination as defined in Claim 7 wherein the anti-obesity agent is a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta compound, and/or an anorectic agent.

15 13. The combination as defined in Claim 12 wherein the anti-obesity agent is orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, and/or  
20 mazindol.

14. The combination as defined in Claim 7 wherein the lipid lowering agent is an MTP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a  
25 fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxygenase inhibitor, or an ACAT inhibitor.

15. The combination as defined in Claim 14 wherein the lipid lowering agent is pravastatin, lovastatin,  
30 simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, nisvastatin, visastatin, atavastatin, rosuvastatin, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, avasimibe, TS-962, MD-700, and/or LY295427.

WO 02/083066

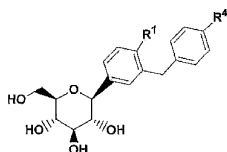
PCT/US02/11066

16. The combination as defined in Claim 14 wherein the complexes are present in a weight ratio to the lipid-lowering agent within the range from about 0.01 to about 300:1.

5

17. A method for treating or delaying the progression or onset of diabetes, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis or hypertension, or for increasing high density lipoprotein levels, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a natural amino acid complex as defined in Claim 1.

18. The method as defined in Claim 17 where compounds with the structure



are prepared, isolated, formulated and/or administered as a crystalline complex with either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids.

25

19. A method for treating type II diabetes which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a complex

WO 02/083066

PCT/US02/11066

as defined in Claim 1 alone or in combination with  
another antidiabetic agent, an agent for treating the  
complications of diabetes, an anti-obesity agent, an  
antihypertensive agent, an antiplatelet agent, an anti-  
5 atherosclerotic agent and/or a hypolipidemic agent.

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
24 October 2002 (24.10.2002)

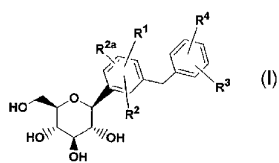
PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/083066 A3

- (51) International Patent Classification: C07H 7/04, A61K 31/70
- (21) International Application Number: PCT/US02/11066
- (22) International Filing Date: 8 April 2002 (08.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/283,097 11 April 2001 (11.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US/US); P.O. Box 4000, Route 206 and Provincetown Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): GOUGOUTAS, Jack, Z. [US/US]; 101 Westley Road, Princeton, NJ 08540 (US).
- (74) Agents: KILCOYNE, John et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 6 March 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO ACID COMPLEXES OF C-ARYL GLUCOSIDES FOR TREATMENT OF DIABETES AND METHOD



(57) Abstract: Crystalline complexes are obtained from a 1:1 or 2:1 mixtures of either the (D) or (L) enantiomer of natural amino acids and compounds of formula (I) wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are independently hydrogen, OH, OR, alkyl, -OCH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SR<sub>4</sub>, or halogen;  $R_4$  and  $R_5$  are independently hydrogen, OH, OR, alkyl, cycloalkyl,  $CH_2$ , -OCH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, halogen, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -COR<sub>8</sub>, -COH, -COR<sub>9</sub>, -CH(OH)R<sub>10</sub>, -CH(OR<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -CN, -NHCOR<sub>13</sub>, -NHSO<sub>14</sub>, -NHSO<sub>15</sub>Ar<sub>16</sub>, -SR<sub>17</sub>, -SOR<sub>18</sub>, -SO<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>; or  $R_6$  and  $R_7$  together with the carbons to which they are attached form an annulated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $R_{38}$ ,  $R_{39}$ ,  $R_{40}$ ,  $R_{41}$ ,  $R_{42}$ ,  $R_{43}$ ,  $R_{44}$ ,  $R_{45}$ ,  $R_{46}$ ,  $R_{47}$ ,  $R_{48}$ ,  $R_{49}$ ,  $R_{50}$ ,  $R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{54}$ ,  $R_{55}$ ,  $R_{56}$ ,  $R_{57}$ ,  $R_{58}$ ,  $R_{59}$ ,  $R_{60}$ ,  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{63}$ ,  $R_{64}$ ,  $R_{65}$ ,  $R_{66}$ ,  $R_{67}$ ,  $R_{68}$ ,  $R_{69}$ ,  $R_{70}$ ,  $R_{71}$ ,  $R_{72}$ ,  $R_{73}$ ,  $R_{74}$ ,  $R_{75}$ ,  $R_{76}$ ,  $R_{77}$ ,  $R_{78}$ ,  $R_{79}$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{82}$ ,  $R_{83}$ ,  $R_{84}$ ,  $R_{85}$ ,  $R_{86}$ ,  $R_{87}$ ,  $R_{88}$ ,  $R_{89}$ ,  $R_{90}$ ,  $R_{91}$ ,  $R_{92}$ ,  $R_{93}$ ,  $R_{94}$ ,  $R_{95}$ ,  $R_{96}$ ,  $R_{97}$ ,  $R_{98}$ ,  $R_{99}$ ,  $R_{100}$  are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl; or  $R_8$  and  $R_9$  together with the nitrogen to which they are attached form an annulated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO<sub>2</sub>. A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing an SGLT2 inhibiting amount of the above complex alone or in combination with another antidiabetic agent or other therapeutic agent.

WO 02/083066 A3

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/11066
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C07H 7/04; A61K 31/70 US CL : 536/1.11, 124, 118, 54, 122; 514/23; 549/417. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 536/1.11, 124, 118, 54, 122; 514/23; 549/417.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98731697 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 23 July 1998, see Examples 17 and 88 and Claims 1-54.	1-19
A	WO 01/16147 A1 ( KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 March 2001, see abstract.	1-19
Y	US 5,663,377 A (CURLLEY et al.) 02 September 1997, see Abstract and Claims 1-14.	1-19
A	US 5,444,050 A (KOGAN et al.) 22 August 1995, see Claims 1-19.	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 01 July 2002 (01.07.2002)	Date of mailing of the international search report <b>10 DEC 2002</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Devesh Khare <i>Devesh Khare</i> Telephone No. 703-308-0196	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US02/11066

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**

CAS online, EAST. Search terms used: C-Aryl glucosides, C-glucoside, SGLT2 inhibitors, treatment of diabetes, crystalline amino acid complex and C-Aryl glucosides, glucose transporters, hyperglycemia, hyperinsulinemia and type II diabetes.



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジャック・ゼット・ゲーグータス

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ウエスタリー・ロード 1 0 1 番

Fターム(参考) 4C057 BB02 DD01 EE04

4C086 AA01 AA02 AA03 EA01 GA15 MA01 MA02 MA04 MA05 MA06

MA10 NA14 ZA42 ZA70 ZA81 ZA89 ZC33 ZC35

## 【要約の続き】

SR<sup>5g</sup>、-SOR<sup>5h</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5i</sup>、または環内にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含みうる5、6または7員複素環であるか、あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合している炭素と共に全体として、縮環した5、6または7員の炭素環または環内にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含みうる複素環を形成し；

R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>およびR<sup>5i</sup>は、独立して、アルキルであり、

R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>およびR<sup>6d</sup>は、独立して、水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>は、それらが結合している窒素と共に全体として、環内にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含みうる縮環した5、6または7員複素環を形成する]

の化合物との、1:1または2:1混合物から、得られる結晶性複合体を提供する。

SGLT2阻害量の上記複合体を単独で使用するか、または他の抗糖尿病剤もしくは他の治療剤と組み合わせて使用する、糖尿病および糖尿病関連疾患の処置方法も提供する。