

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5583003号
(P5583003)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014.7.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 309/10 (2006.01)

C O 7 D 309/10 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 8 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-502246 (P2010-502246)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月1日 (2008.4.1)
 (65) 公表番号 特表2010-523583 (P2010-523583A)
 (43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/059047
 (87) 国際公開番号 W02008/122014
 (87) 国際公開日 平成20年10月9日 (2008.10.9)
 審査請求日 平成23年3月31日 (2011.3.31)
 (31) 優先権主張番号 60/909,672
 (32) 優先日 平成19年4月2日 (2007.4.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509275172
 セラコス・インコーポレイテッド
 THERACOS, INC.
 アメリカ合衆国94085-3528カリ
 フォルニア州サニーベイル、デル・レイ・
 アベニュー550番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

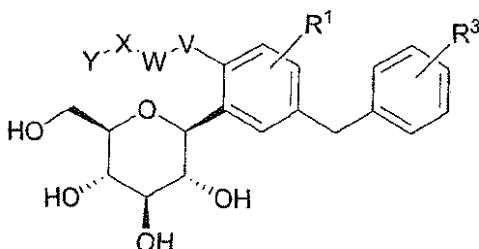
(54) 【発明の名称】 ベンジルグルコシド誘導体およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化学式

【化1】



(ここで、化学式中、Vは、酸素または単結合を表し、Wは、C₁-C₆アルキレンを表し、Xは、酸素または硫黄を表し、Yは、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₄アルケニルオキシ)C₁-C₃アルキルおよび(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキルから選択される基を表し、ここで、Yの一部または全部が任意にフッ素化していてもよく、同一または異なっているが、クロロ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₃アルコキシから選択される置換基によって任意にモノまたはジ置換されているが、シクロアルキルおよびシクロアルケニルにおいては、1

または2のメチレンが、それぞれ独立して、酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bで任意に置き換えられていてもよく、また、1または2のメチンは、Nで任意に置換されていてもよいが、該任意の置換により形成されるヘテロ環は、ヘテロアリール以外であり、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキルまたはC₃-C₁₀シクロアルキルを表し、

R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキルおよびC₃-C₁₀シクロアルキルオキシから選択される基を表し、ここで、R³の一部または全部が任意にフッ素化されていてもよく、シクロアルキルは、メチレンが、酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂で任意に置き換えられていてもよく、

R^bは、水素、C₁-C₄アルキルまたは(C₁-C₄アルキル)カルボニルを表し、該アルキルは任意に一部または全部がフッ素化されていてもよい。)

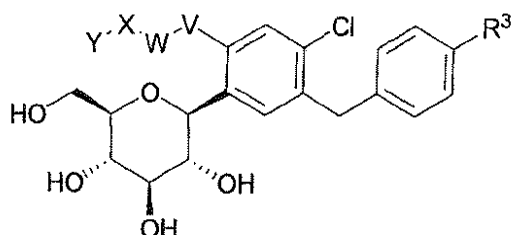
10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

以下の化学式

【化2】



20

(ここで、化学式中、Vは、酸素または単結合を表し、Wは、C₁-C₆アルキレンを表し、Xは、酸素または硫黄を表し、Yは、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₄アルケニルオキシ)C₁-C₃アルキルおよび(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキルから選択される基を表し、ここで、Yの一部または全部が任意にフッ素化されていてもよく、同一または異なっているいてもよいが、クロロ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₃アルコキシから選択される置換基によって任意にモノまたはジ置換されていてもよく、シクロアルキルにおいて、1または2のメチレンが、それぞれ独立して、酸素、硫黄、COまたはNR^bで任意に置き換えられていてもよく、

30

R³は、エチル、エテニル、エチニルおよびエトキシから選択される基を表す。)

で表される請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例1/化合物I) ;

1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オン (実施例2/化合物K) ;

40

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,3-ジヒドロキシプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例3/化合物L) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例4/化合物M) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例5/化合物N) ;

50

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例6/化合物O) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例9/化合物R) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例10/化合物S) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例11/化合物T) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例14/化合物W) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例20/化合物AD) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例21/化合物AG) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例22/化合物AH) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例23/化合物AI) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例24/化合物AK) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((3-ヒドロキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例25/化合物AL) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例26/化合物AM) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(ブチ-2-イニルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例27/化合物AN) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例28/化合物AO) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例30/化合物AW) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例31/化合物AX) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例

10

20

30

40

50

32/化合物AY) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例33/化合物AZ) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-メトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例34/化合物BA) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(アリルオキシ)ベンジル)-2-(アリルオキシメチル)-4-クロロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例35/化合物BB) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-ヒドロキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例36/化合物BC) ;

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテート (実施例37/化合物BD) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例38/化合物BE) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(ブチ-2-イニルオキシ)エトキシ)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例39/化合物BF) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-(2-(シクロペンチルオキシ)エトキシ)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例40/化合物BG) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例41/化合物BH) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例42/化合物BO) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例43/化合物BQ) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例44/化合物BS) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例45/化合物BX) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例46/化合物BZ) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例47/化合物CB) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (実施例48/化合物CC) ;

および

10

20

30

40

50

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテート(実施例49/化合物CD) ; から選択される化合物、または薬学的に許容される塩。

【請求項4】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例1/化合物I)

;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例20/化合物AD) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例22/化合物AH) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例26/化合物AM) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(ブチ-2-イニルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例27/化合物AN) ;

2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例28/化合物AO) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例30/化合物AW) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例38/化合物BE) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例42/化合物BO) ;

および(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(実施例44/化合物BS) ;

から選択される請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

SGLTに対する阻害活性を有する医薬組成物であって、薬学的に許容される賦形剤および請求項1から4のいずれか記載の化合物の治療上の有効量を含む医薬組成物。

【請求項6】

1型または2型糖尿病、高血糖症、糖尿病性合併症、インスリン耐性、メタボリック症候群または高インスリン血症の治療のための、請求項1から4のいずれかに記載の化合物の有効量を含む医薬組成物。

【請求項7】

1型または2型糖尿病の治療のための、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

抗糖尿病剤、脂質低下/調節剤、糖尿病合併症治療剤、抗肥満剤、抗高血圧治療剤、抗高尿酸血症治療剤、および、慢性心疾患またはアテローム性動脈硬化症の治療剤から選択される、他の少なくとも一つの治療剤と共に、同時に又は連続して投与される請求項7に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

(該当なし。)

【背景技術】

【0002】

発明の背景

世界保健機関によると、世界でおよそ1億5千万人の人が糖尿病を患っているとされる。2つの主要な型のうち、膵臓でインスリンを生産することのできない1型糖尿病と、膵臓において生産されたインスリンに対して人体が適切に応答できない2型糖尿病がある(インスリン耐性)。2型糖尿病は全体の90%であり、はるかに多い。両方の型において、インスリンの活動が欠乏する、またはインスリンに対する適切な応答ができないことにより、血糖値が上昇する(高血糖)。糖尿病との重大な合併症としては、網膜症(視力障害または失明につながる)、心血管系疾患、腎疾患、神経障害、潰瘍および糖尿病性足部疾患がある。

10

【0003】

1型糖尿病の患者は、現在のところインスリン治療が必要である。2型糖尿病の多くの場合にはダイエットや運動によって制御が可能な場合もあるが、薬物治療が必要な場合もしばしばある。2型糖尿病患者の約3分の1の患者がインスリンのほかに、ビッグアニド(肝におけるグルコース生産を抑制し、インスリンに対する感受性を増強する)、スルホニルウレアおよびメグリチニド(インスリン生産を刺激する)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(糖の吸収およびグルコース生産を遅らせる)およびチアゾリジンジオン(インスリン感受性を増強する)の投与を含む糖尿病治療を受けている。これらの医薬は、適切な血糖の制御ができないことや望まれない副作用が起こるにもかかわらず、しばしば併用される。副作用には、乳酸アシドーシス(ビッグアニド)、低血糖(スルホニルウレア)および浮腫および体重の増加(チアゾリジンジオン)が含まれる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

糖尿病や関連する疾患における一つの有望な治療の標的は、腎臓のグルコース共輸送系である。細胞内グルコース共輸送は、促進性の(「受動的」)グルコーストランスポーター(GLUTs)またはナトリウム依存性(「能動的」)グルコーストランスポーター(SGLTs)によって制御されている。SGLT1は、小腸刷子縁に主に存在するのに対し、SGLT2は、腎近位尿細管局在し、腎による主要な再吸収を担っていると報告されている。近年の研究では、腎SGLTの阻害は、尿中への糖の排泄が増加するため、高血糖の処置に有用なアプローチであると考えられる(Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999)。この治療方法の可能性があることは、正常な血糖値であり一般的な腎の機能障害またはその他の疾患のない場合における、尿糖排泄によって特徴づけられる明らかに良性の症状である家族性の腎性糖尿病にSGLT2の変異が現れることから見出された(Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003)。それゆえ、SGLT、特にSGLT2を阻害する化合物は抗糖尿病薬として有望な候補である。これまでにSGLTを阻害するとして報告された化合物は、C-グリコシド誘導体(US6414126、US6936590、US20050209166、US20050233988、WO2005085237、US7094763、US20060122126およびWO2006108842に挙げられている)、O-グリコシド誘導体(US6683056、US20050187168、US20060166899、US20060234954およびUS20060247179に挙げられている)、シクロヘキサン誘導体(WO2006011469に挙げられている)またはチオ-グルコピラノシド誘導体(US20050209309およびWO2006073197に挙げられている)が含まれる。

30

40

発明の概要

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、ナトリウム依存性グルコーストランスポーターSGLTを阻害する効果のある化合物に関する。また、本発明は、SGLTの阻害により効果のある疾患や病態の処置のための

50

医薬組成物、化合物の製造方法、合成中間体、および、独立にまたは他の薬剤と併用して用いる化合物の使用方法に関する。

発明の詳細な説明

定義

【発明の実施の形態】

【0006】

本明細書中「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の中から選ばれる一価のハロゲンラジカルまたは原子を意味する。ハロゲンとしては、フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0007】

本明細書中「適切な置換基」とは、化学的および薬学的に許容される基、たとえば、発明化合物の製造を著しく阻害したり、効果を否定するような置換基ではないものを意味する。そのような適切な置換基は当業者が日常的に選択しているものである。適切な置換基は、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_8 シクロアルケニル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_6 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_2 - C_6 アルケニル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_7 ヘテロシクロアルキル、(C_3 - C_7 ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_6 アルキル、(C_3 - C_7 ヘテロシクロアルキル) C_2 - C_6 アルケニル、(C_3 - C_7 ヘテロシクロアルキル) C_1 - C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、スルファニル、 C_1 - C_6 アルキルスルファニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、カルバモイル、(C_1 - C_6 アルキル)カルボニル、(C_1 - C_6 アルコキシ)カルボニル、(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、ジ-(C_1 - C_6 アルキル)アミノカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、(C_1 - C_6 アルキル)スルホニルおよびアリールスルホニルの中から選択された基からなる。上述した適切な置換基は、以降、適切な置換基によって置換されない限り、それ以上任意に置換されないものとする。

【0008】

本明細書中、単独で、または語句中に組み込まれた「アルキル」とは、示された数字の炭素原子数を有する一価の飽和脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。ラジカルは直鎖または分岐した炭素鎖であり、上記で定義した、任意に1から3の適切な置換基で置換されていてもよい。アルキルの例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘブチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ドデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-オクタデシル、*n*-エイコシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましいアルキルとしては、メチル、エチル、*n*-プロピルおよびイソプロピルが含まれる。好ましい適切な置換基としては、ハロゲン、メトキシ、エトキシ、シアノ、ニトロおよびアミノが含まれる。

【0009】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「アルケニル」とは、示された数の炭素原子を有し、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する一価の脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。ラジカルは、EまたはZ体の直鎖または分岐した炭素鎖であり、任意に、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい。アルケニルの例は、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1,3-ペンタジエニル、2,4-ペンタジエニル、1,3-ブタジエニルがあるが、これらに限定されるものではない。アルケニルとしては、ビニル、1-プロペニルおよび2-プロペニル等がある。好ましい任意の適切な置換基としては、ハロゲン、メトキシ、エトキシ、シアノ、ニトロおよびアミノが含まれる。

【0010】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「アルキニル」とは、示された数の炭素原子を有し、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する一価の脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。ラジカルは、直鎖または分岐した炭素鎖であり、任意に、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい。アルキニルの例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル、3-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル等があるが、これらに限定されるものではない。好ましい任意の適切な置換基としては、ハロゲン、メトキシ、エトキシ、シアノ、ニトロおよびアミノが含まれる。

【0011】

10

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「シクロアルキル」とは、3以上の炭素からなる炭素環をもつ一価の脂環式飽和炭化水素ラジカルを意味する。また、任意に、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等があるが、これらに限定されるものではない。好ましい任意の適切な置換基としては、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、シアノ、ニトロおよびアミノが含まれる。

【0012】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「シクロアルケニル」とは、3以上の炭素からなる炭素環をもち、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する一価の脂環式飽和炭化水素ラジカルを意味する。また、任意に、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい。シクロアルケニルの例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等があるが、これらに限定されるものではない。好ましい任意の適切な置換基としては、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、シアノ、ニトロおよびアミノが含まれる。

20

【0013】

本明細書中、特に記載のない限り、「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「シクロアルキレン」および「シクロアルケニレン」とは、それぞれ上記に定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニルから、水素原子を除いた二価の炭化水素ラジカルを意味する。

30

【0014】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「アリール」とは、炭素数6から10の炭素環および、任意に、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。アリールの例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル等があるが、これらに限定されるものではない。好ましい任意の適切な置換基としては、任意にハロゲン、シアノ、 C_1 - C_3 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_1 - C_3 アルコキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択され、同一または異なっている一または二置換のフェニルおよびナフチルが含まれる。

【0015】

40

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「ヘテロシクロアルキル」とは、一つまたはそれ以上の炭素が窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子によって置き換えられているシクロアルキルを意味する。ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル等があるが、これらに限定されるものではない。

【0016】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「ヘテロアリール」とは、2から9の炭素および窒素、硫黄および酸素から選ばれる1から4のヘテロ原子を有し、上記で定義した1から3の適切な置換基で置換されていてもよい5から10員環の単環またはビシクロ環を形成する一価の芳香族ヘテロ環ラジカルを意味する。ヘテロアリー

50

ルの例は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインダゾリル、インドリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。5または6員環の単環式ヘテロ環には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニル等が含まれる。1から4のヘテロ原子を含む8から10員環ビシクロヘテロアリール環には、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインダゾリル、インドリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、インダゾリル等が含まれる。好ましい任意の適切な置換基としては、任意に適切に置換された同一または異なっていてもよい一または二置換のハロゲン、シアノ、 C_1 - C_3 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_1 - C_3 アルコキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシが含まれる。

【0017】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「アルコキシ」および「アルキルオキシ」とは、アルキルは上述の通りでアルキル-0-からなる脂肪族ラジカルを意味する。アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基、ブトキシ、イソブトキシ、ターシャリーブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ターシャリーペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましいアルコキシには、メトキシおよびエトキシが含まれる。

【0018】

本明細書中、特に記載のない限り、「ハロアルキル」とは、1以上のハロゲンで置換されたアルキルラジカルを意味する。ハロアルキルの例としては、クロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリクロロエチル等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

本明細書中、特に記載のない限り、「ハロアルコキシ」とは、1以上のハロゲンで置換されたアルコキシラジカルを意味する。ハロアルコキシの例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

本明細書中、特に記載のない限り、「カルバモイル」とは、 $-C(O)NH(R)$ を意味する。ここでRは、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、アリール等を意味し、用語は上記に定義したとおりである。

【0021】

本明細書中、特に記載のない限り、単独で、または語句中に組み込まれた「ジ- $(C_1$ - C_3 アルキル)アミノ」および「ジ- $(C_1$ - C_6 アルキル)アミノ」とは、2つの基がそれぞれ独立して C_1 - C_3 アルキルおよび C_1 - C_6 アルキルから選択され、置換されたアミノを意味する。

【0022】

本明細書中、「処置」および「治療」とは、到来を遅らせ、進行を減速または遅らせ、または緩和または予防をし、適用する疾患または病態、またはそれらの症状を遅らせることを意味する。

【 0 0 2 3 】

本明細書中、「投与」とは、経口投与、座薬としての投与、局所貼付、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内または皮下注射、または、対象への徐放性装置、たとえば、小型浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。投与は、非経口および経粘膜的（経口、経鼻、経膈、経直腸または経皮）投与を含む。非経口投与は、たとえば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、経皮、腹腔内、心室内、頭蓋内等がある。その他の薬物送達システムとしては、リポソームの形成、静脈内注射、経皮のパッチ等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】

本明細書中、「プロドラッグ」とは、投与によって、体内で化学的または生理学的プロセスを経て生物活性のある化合物を放出する前駆体をいう（たとえば、生理学的pHにするプロドラッグまたは酵素の働きにより、期待する生物活性を持つようにするプロドラッグ）。プロドラッグそれ自体は、生物活性を持たないか、期待する活性は持たない。

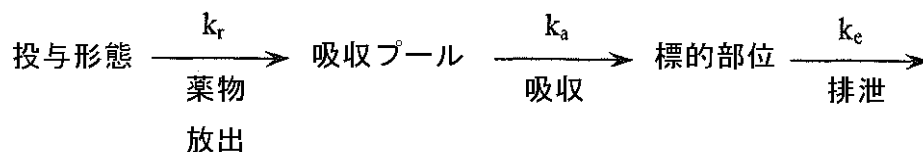
【 0 0 2 5 】

本明細書中、「化合物」とは、試験管内での合成、または、そのまま(in situ)または生体内での生成といったいかなる方法でもよく、方法に限定なく生産された分子を意味する。

【 0 0 2 6 】

本明細書中、「放出制御型」、「持続的放出型」、「徐放型」および「時限放出型」とは、相互に置き換え可能であり、すぐに放出が起こらない薬物剤形、たとえば、「放出制御型」製剤においては経口投与を行っても、直後に薬物が吸収プールに入らないことを意味する。用語は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)にあるとおり、「非即時放出型」と置き換えることができる。そこには、即時放出型および非即時放出型は以下の式によって速度論的に定義されている。

【表 1】



【 0 0 2 7 】

本明細書中、「吸収プール」とは、特定の吸収部位において投与した薬物溶液を意味し、 k_r 、 k_a および k_e は、それぞれ(1)製剤からの薬物放出速度、(2)吸収速度および(3)排泄速度の一次速度定数を意味する。即時放出型投与形態では、 k_r が、 k_a よりもはるかに大きい。放出制御型では、逆のことがいえ、 $k_r \ll k_a$ となり、薬物からの投与形態が、薬物の標的部位への送達における律速段階となる。

【 0 0 2 8 】

本明細書中、「持続的放出型」および「徐放型」とは、通常、薬物剤形が延長された時間において、徐々に放出する製剤を意味する。たとえば、12時間またはそれ以上、および必須ではないが好ましくは、徐放期間中、血中濃度が実質的に一定であることである。

【 0 0 2 9 】

「遅延放出型」とは、胃では溶解せず、小腸において溶解するような製剤を意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書中、本発明化合物は、ナトリウムナトリウム依存性のSGLT阻害効果のある化合物に関する。ナトリウム依存性グルコース共輸送体とは、特に好ましくはSGLT2がある。本発明の化合物のいくつかは、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT1に対しても阻害効果を示す。SGLT阻害効果、特にSGLT2阻害活性により、本発明の化合物は、SGLT効果の阻害により効果のある病態および疾患の処置および/または治療に適している。それゆ

10

20

30

40

50

え、本発明の化合物は、1型および2型糖尿病だけでなく、高血糖症、糖尿性合併症(たとえば、網膜症、腎疾患[進行性の腎疾患]、神経障害、潰瘍、ミクロ-、マクロ-血管障害および糖尿性足部疾患)、インスリン抵抗性、メタボリック症候群(シンドロームX)、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症および関連する疾患を含む代謝異常に適している。

【0031】

本発明は、本発明化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグをも提供する。

【0032】

本発明は、有効な量の化合物または化合物の混合物、薬学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグを薬学的に許容される担体からなる医薬組成物とともに提示する。

10

【0033】

本発明は、合成中間体や本発明化合物の製造方法も提示する。

【0034】

本発明は、本発明化合物を単独で、または、他の治療剤と組み合わせて、GSLT阻害により効果のある疾患および病態の治療のための使用方法も提示する。

【0035】

本発明は、本発明化合物をGSLT阻害により効果のある疾患および病態の治療のための治療剤の製造のための使用方法も提示する。

発明の詳細な説明

化合物およびその製造方法

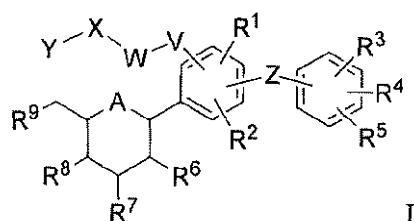
20

【発明を実施するための形態】

【0036】

本発明の一つの目的は式Iの化合物であり、

【化1】



I

30

【0037】

Aは、酸素；硫黄；SO；SO₂；ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルオキシから、独立して選択される基で1または2の置換基で任意に置換されていてもよいメチレン；任意にハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルオキシから独立して選択される基で1または2の置換基で置換されていてもよいC₃-C₅1,1-シクロアルキレン；またはNR^aを表し；

【0038】

Vは、酸素；硫黄；SO；SO₂；または単結合を表し；

40

【0039】

Wは、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、C₃-C₁₀シクロアルキレンまたはC₅-C₁₀シクロアルケニレンを表し、ここで、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレンは、任意に、一部または全部がフッ素化されていてもよく、同一または異なってもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキルオキシ、C₅-C₁₀シクロアルケニルおよびC₅-C₁₀シクロアルケニルオキシから選択される置換基で、モノまたはジ置換されていてもよく、また、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレンは、1または2のメチレンが任意に酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bで置換されていてもよく、および1または2のメチレンは任意にNで置換されていてもよく、

50

Vは、酸素；硫黄；SO；SO₂；または単結合を表し、

【 0 0 4 0 】

Xは、酸素；硫黄；SO；またはSO₂を表し、

【 0 0 4 1 】

Yは、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、(C₅-C₁₀シクロアルケニル)C₁-C₃アルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキル)C₂-C₄アルケニル、C₃-C₆シクロアルキリデンメチル、(C₅-C₁₀シクロアルケニル)C₂-C₄アルケニル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₄アルケニルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₅-C₁₀シクロアルケニルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₄アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、ジ-(C₁-C₃アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキル)カルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルケニル)カルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルキニル)カルボニル(C₁-C₃)アルキル、(アリールカルボニル)C₁-C₃アルキル、(ヘテロアリールカルボニル)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₆アルケニルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₆アルキニルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(アリールスルホニル)C₁-C₃アルキル、(ヘテロアリールスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルケニル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルキニル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(アリールアミノカルボニル)C₁-C₃アルキル、(ヘテロアリールアミノカルボニル)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキル)カルボニル、(C₂-C₆アルケニル)カルボニル、(C₂-C₆アルキニル)カルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルを表し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に、一部または全部がフッ素化されていてもよく、また、同一または異なってもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキルオキシ、C₅-C₁₀シクロアルケニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルオキシおよびNR^bR^c、から選択される1または2の基でモノまたはジ置換されていてもよく、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、1または2のメチレンは、それぞれ独立して、酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bに置き換えてもよく、1または2のメチンが、任意にNで置換されていてもよいが、ヘテロ環はヘテロアリール以外であり、

ここで、Vは、酸素、硫黄、または、単結合を表す場合、Wは、C₁-C₆アルキレン、C₂-C₆アルケニレンまたはC₂-C₆アルキニレンであり、Yは、C₁-C₆アルキル以外であり、

【 0 0 4 2 】

Xが、NR^aを表す場合、Yは、C₁-C₆アルキルスルホニル、C₂-C₆アルケニルスルホニル、C₂-C₆アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、C₁-C₆アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、(C₁-C₆アルキル)カルボニル、(C₂-C₆アルケニル)カルボニル、(C₂-C₆アルキニル)カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル、(C₂-C₆アルケニル)アミノカルボニル、(C₂-C₆アルキニル)アミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、(C₁-C₆アルキルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₆アルケニルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₂-C₆アルキニルスルホニル)C₁-C₃アルキル、(アリールスルホニル)C₁-C₃アルキル、(ヘテロアリールスルホニル)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキルスルフィニル)C₁-C₃アルキル、(アリールスルフィニル)C₁-C₃アルキル、(ヘテロアリールスルフィニル)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルケニル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₆アルキニル)アミノカルボニル(C₁-C₃)アルキル、(アリールアミノカルボニル)C₁-C₃アルキルまたは(ヘテロアリールアミノカルボニル)C₁-C₃アルキルを表し、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルまたはその一部または全部は、フッ素化されていてもよく、R^aが、水素または(C₁-C₄アルキル)カルボニルを表すとき、Yは、(C₁-C₆アルキル)カルボニルまたはアリールカルボニル以外を表し、

【 0 0 4 3 】

Zは、酸素；硫黄；SO；SO₂；1,1-シクロプロピレン；カルボニル；または、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₃-C₆シクロアルキルオキシから選択される1または2の置換基で任意に置換されていてもよいメチレンを表し、

【 0 0 4 4 】

R¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル-(C₁-C₃)アルキル、(C₂-C₄アルケニル)C₁-C₃アルキルオキシ、(C₂-C₄アルキニル)C₁-C₃アルキルオキシ、(C₃-C₁₀シクロアルキル)C₂-C₄アルケニル、C₃-C₆シクロアルキリデンメチル、(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、(C₅-C₁₀)シクロアルケニル-(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₄アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、ジ-(C₁-C₃アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₄アルキル)カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁-C₄アルキル)アミノカルボニル、ジ-(C₁-C₃アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C₁-C₄アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、(C₁-C₄アルキルオキシ)カルボニル、アミノ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₃アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C₁-C₄アルキル)ピペラジン-1-イル、(C₁-C₄アルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C₁-C₄アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C₁-C₆アルキルオキシ、C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ、C₅-C₇シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(アリール)C₁-C₃アルキルオキシ、(ヘテロアリール)C₁-C₃アルキルオキシ、C₁-C₄アルキルスルファニル、C₁-C₄アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルファニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルフィニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルホニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルファニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルフィニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシ、シアノまたはニトロを表し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に、一部または全部が、フッ素化されていてもよいし、同一または異なってもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₃アルキルから選択される置換基によってモノまたはジ置換されていてもよく、また、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、1または2のメチレンが、それぞれ独立して酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂によって置き換えられていてもよく、N-ヘテロシクロアルキルまたはその一部においては、メチレンが、COまたはSO₂で置き換えられていてもよく、

【 0 0 4 5 】

R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、C₁-C₄アルキルオキシ、C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ、シアノまたはニトロを表し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部において、任意に、一部または全部が、フッ素でモノまたは多置換されていてもよく、

R¹およびR²が、フェニル環の2つの隣り合う炭素原子に結合している場合には、任意にR¹およびR²は、一緒になってC₃-C₅アルキレン、C₃-C₅アルケニレンまたはブタジエニレンのブリッジを形成していてもよく、ここでこれらは、任意に一部または全部がフッ素化されていてもよく、また、同一または異なってもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₃アルキルから選択される置換基によってモノまたはジ置換されており、ここで、1または2のメチレンは、独立して任意に酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bによって置き換えられていてもよく、および1または2のメチンが、Nによって任意に置き換えられていてもよく、

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

R³は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル-(C₁-C₃)アルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、(C₅-C₁₀)シクロアルケニル-(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₄アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、ジ-(C₁-C₃アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキル)C₂-C₄アルケニル、C₃-C₆シクロアルキリデンメチル、アリール、ヘテロアリール、(C₁-C₄アルキル)カルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、(C₁-C₄アルキル)アミノカルボニル、ジ-(C₁-C₃アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C₁-C₄アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、(C₁-C₄アルキルオキシ)カルボニル、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₃アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C₁-C₄アルキル)ピペラジン-1-イル、(C₁-C₄アルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリール-カルボニルアミノ、C₁-C₄アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C₁-C₆アルキルオキシ、C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ、C₅-C₇シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(C₂-C₄アルケニル)C₁-C₃アルキルオキシ、(C₂-C₄アルキニル)C₁-C₃アルキルオキシ、(アリール)C₁-C₃アルキルオキシ、(ヘテロアリール)C₁-C₃アルキルオキシ、C₁-C₄アルキルスルファニル、C₁-C₄アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルファニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルフィニル、C₃-C₁₀シクロアルキルスルホニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルファニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルフィニル、C₅-C₁₀シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノまたはニトロを表し、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、一部または全部がフッ素化されていてもよい。また、同一または異なっているいてもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₃アルキルから選択される置換基によってモノまたはジ置換されていてもよく、

シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に、一つまたは二つのメチレンが、独立して、酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂で置き換えられていてもよく、

N-ヘテロシクロアルキルまたはその一部においては、任意にメチレンがCOまたはSO₂で置き換えられていてもよく、

【 0 0 4 7 】

R⁴は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₁-C₃アルキルオキシまたはC₃-C₁₀シクロアルキルオキシを表し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部が任意にフッ素でモノまたは多置換されていてもよく、

フェニル環のR³およびR⁴が、隣同士の炭素に結合している場合には、R³およびR⁴は、任意に一緒になってC₃-C₅アルキレン、C₃-C₅アルケニレンまたはブタジエニレンのブリッジを形成していてもよく、ここでこれらは、一部または全部がフッ素化されており、および、同一または異なっているいてもよいが、塩素、ヒドロキシ、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₃アルキルから選択される置換基によってモノまたはジ置換されており、ここで、1または2のメチレンは、独立して任意に酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bによって置き換えられていてもよく、1または2のメチンは、Nによって任意に置き換えられていてもよく、

【 0 0 4 8 】

R⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキルまたはC₁-C₃アルキルオキシを表し、アルキルおよびシクロアルキルまたは一部において一部または全部が任意にフッ素によってモノまたは多置換されていてもよく、

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

50

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 (C_1-C_{18}) アルキル)カルボニルオキシ、 (C_1-C_{18}) アルキル)オキシカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アリール- (C_1-C_3) アルキル)カルボニルオキシ、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル)カルボニルオキシ、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 (C_5-C_7) シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、アリール- (C_1-C_3) アルキル、ヘテロアリール- (C_1-C_3) アルキル、 C_1-C_6 アルキルオキシ、 C_2-C_6 アルケニルオキシ、 C_2-C_6 アルキニルオキシ、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシ、 C_5-C_7 シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 (C_3-C_7) シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキルオキシ、 (C_5-C_7) シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキルオキシ、アリール- (C_1-C_3) アルキルオキシ、ヘテロアリール- (C_1-C_3) アルキルオキシ、アミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) アルキル)アミノカルボニル、ジ- (C_1-C_3) アルキル)アミノカルボニル、 (C_1-C_4) アルキルオキシ)カルボニル、アミノカルボニル- (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_4) アルキル)アミノカルボニル- (C_1-C_3) アルキル、ジ- (C_1-C_3) アルキル)アミノカルボニル- (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシカルボニル- (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルオキシ)カルボニル- (C_1-C_3) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキルオキシ- (C_1-C_3) アルキル、 (C_5-C_7) シクロアルケニルオキシ- (C_1-C_3) アルキル、アリールオキシ- (C_1-C_3) アルキル、ヘテロアリールオキシ- (C_1-C_3) アルキル、 C_1-C_4 アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、アリール- (C_1-C_3) アルキル-スルホニルオキシ、トリメチルシリルオキシ、*t*-ブチルジメチルシリルオキシまたはシアノを表し、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に一部または全部がフッ素化されており、同一または異なっているいてもよく、塩素、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルコキシおよび C_1-C_3 アルキルから選択される置換基により、モノまたはジ置換されているいてもよく、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に一つまたは二つのメチレンが、独立して、 NR^b 、酸素、硫黄、CO、SOまたは SO_2 で置き換えられていてもよく、

【0050】

R^a は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは (C_1-C_4) アルキル)カルボニルを表し、ここでアルキルおよびシクロアルキルまたはその一部は、任意に一部または全部がフッ素化されているいてもよく、

【0051】

R^b は、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキルまたは (C_1-C_4) アルキル)カルボニルを表し、ここでアルキルは、任意に一部または全部がフッ素化されているいてもよく、

【0052】

R^c は、独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 CHR^dR^e 、 SO_2R^d 、 $C(O)OR^d$ または $C(O)NR^dR^e$ を表し、ここでアルキルまたはシクロアルキルは、任意に一部または全部がフッ素化されているいてもよく、

【0053】

R^d および R^e は、水素または C_1-C_6 アルキルを示し、アルキルは、任意に一部または全部がフッ素化されているいてもよい。

【0054】

上述および以降使用する形式で、フェニルの置換基の結合が、フェニル環の中心付近で終了しているのは、特にほかに記載のない限り、水素原子を有するフェニルのどの位置で置換基と結合しているてもよいことを示す。

【0055】

本発明は、式Iの化合物の、混合の、または純粋な、または実質的に純粋な、すべての互変異性体および立体異性体を含む。本発明の化合物は、不斉中心を有することがある。それゆえ、式Iの化合物は、ジアステレオマーまたはエナンチオマーまたはそれらの混合物として存在する。すべての立体異性体（たとえば、シスおよびトランス）およびすべての光学異性体（たとえば、エナンチオマーおよびジアステレオマー）、ラセミ、ジアステ

10

20

30

40

50

レオマーおよびその他の異性体の混合物として存在する。本発明化合物は溶媒和物、水和物、同形物質、多形体および互変異性体を含む。本発明の化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはラセミ体を出発物質として製造できる。更に、ジアステレオマーまたはエナンチオマーは、クロマトグラフィー、分別再結晶、または当該技術分野において知られた方法によって分離できる。

【0056】

本発明には、式Iの化合物のプロドラッグも含む。本発明の化合物のプロドラッグは、カルボン酸エステル、炭酸エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタールおよびケタールがあるが、これに限定されるものではない。プロドラッグのエステルおよび炭酸塩は、たとえば、当業者にとって通常の方法で、式Iの化合物の一つまたはそれ以上のヒドロキシがアルキル、アルコキシまたはアリール置換されたアシル化試薬によって炭酸メチル、酢酸エステル、安息香酸エステル、ピルビン酸エステル等が製造される。本発明化合物のプロドラッグエステルの例としては、式Iのカルボキシルを持つ化合物のうち、遊離の水素をC₁-C₄アルキル、C₁-C₇アルカノイルオキシメチル、1-((C₁-C₅)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C₁-C₅)アルカノイルオキシ)-エチル、C₁-C₅アルコキシカルボニルオキシメチル、1-((C₁-C₅)アルコキシカルボニルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C₁-C₅)アルコキシカルボニルオキシ)エチル、N-((C₁-C₅)アルコキシカルボニル)アミノメチル、1-(N-((C₁-C₅)アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C₁-C₂)アルキルアミノ(C₂-C₃)アルキル(たとえば、ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、N,N-ジ(C₁-C₂)アルキルカルバモイル-(C₁-C₂)アルキルおよびピペリジノ-、ピロリジノ-またはモルホリノ(C₂-C₃)アルキルで置き換えたものが含まれるが、これに限定されない。オリゴペプチドを修飾したものおよび生分解性ポリマー誘導体(参考文献、Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995)は、本発明の範囲に含まれる。適当なプロドラッグの選択および調製の方法は、以下の文献に示される。T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985; and "Bioreversible Carriers in Drug Design," ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

【0057】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグも含む。本発明の化合物のうち塩基性の化合物に対する薬学的に許容される酸付加塩を製造するために用いられる酸は、非毒性の酸性塩を形成する、たとえば、薬学的に許容されるアニオン(塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硝酸、硫酸、重硫酸、リン酸、酸性リン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、酸性クエン酸、酒石酸、酸性酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、サッカリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびパモ酸(1,1'-メチレン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)塩)がある。本発明の化合物のうち酸性の化合物に対する薬学的に許容される塩基性塩を製造するために用いられる酸は、非毒性の酸性塩を形成する、たとえば、薬学的に許容されるカチオン、たとえばアルカリ金属カチオン(たとえば、カリウム、リチウムおよびナトリウム)およびアルカリ土類金属カチオン(たとえば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウムまたは水溶性のアミン付加塩たとえばN-メチルグルカミン(メグルミン)、および低級アルカノールアンモニウムおよび他の薬学的に許容される有機アミン(たとえば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ジメチルアミン、トリエタノールアミン、ジエチルアミン、t-ブチルアミン、t-オクチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ヒドロキシエチルアミン、モルホリン、ピペラジン、デヒドロアピエチルアミン、リジンおよびグアニジン)があるが、これらに限定されるものではない。

【0058】

本発明は、一つ以上の原子が、一つまたはそれ以上の特定の質量数をもつ同位体によって置き換えられた同位体でラベルされた式Iの化合物も含む。本発明の化合物に導入することのできる同位体の例としては、H、C、N、O、F、SおよびCl(たとえば ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S および ^{36}Cl)があるが、これらに限定されるものではない。同位体でラベルされた式Iの化合物およびそれらのプロドラッグは、同位体でラベルされた式Iの化合物の薬学的に許容される塩およびそのプロドラッグと同様、本発明に含まれる。同位体でラベルされた本発明の化合物、それらのプロドラッグおよび代謝物は、組織分布の試験に役立つ。同位体としては、 ^3H および ^{14}C が好ましい。加えて、特定の環境下においては、より重い同位体、たとえば、重水素(^2H)は代謝安定性を有するため、生体内での半減期を長くし、または、投与量の減少につながるため、治療に有利である。同位体でラベルされた本発明の化合物およびプロドラッグは、同位体でラベルされた試薬をラベルされていない試薬に変わって用いることにより一般的に製造される。

10

【0059】

Aは、酸素または硫黄が好ましい。特に、Aは、酸素がより好ましい。

【0060】

Vは、酸素、硫黄または単結合が好ましい。特に、Vは、酸素または単結合がより好ましい。

【0061】

Wは、 C_1 - C_6 アルキレンまたは C_3 - C_{10} シクロアルキレンが好ましい。ここで、アルキレンおよびシクロアルキレンは、全部または一部がフッ素化されており、および、同一または異なってもよいが、塩素、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 アルキルまたは C_1 - C_3 アルコキシから選択された置換基によってモノまたはジ置換され、シクロアルキレンは1または2のメチレンが、任意に独立して、酸素、硫黄、CO、SO、 SO_2 および NR^b より選択される基が好ましい。

20

【0062】

Wは C_1 - C_6 アルキレンが好ましい。

【0063】

Xは酸素または硫黄が好ましい。

【0064】

Yは、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアリル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_5 - C_{10} シクロアルケニル、(C_1 - C_4 アルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキル、(C_2 - C_4 アルケニルオキシ) C_1 - C_3 アルキルおよび(C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキルが好ましく、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に、一部または全部がフッ素化されていてもよく、塩素、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 アルキルおよび C_1 - C_3 アルコキシから選択された置換基によってモノまたはジ置換されていてもよく、また、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、1または2のメチレンが任意に、独立して、酸素、硫黄、CO、SO、 SO_2 および NR^b より選択される基で置換されていてもよい。1または2のメチレンは、任意にNによって置き換えられていてもよいが、ヘテロアリールではない。

30

40

【0065】

Zは、酸素、硫黄またはメチレンが好ましいが、メチレンは任意に独立して、1または2のハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_3 - C_6 シクロアルキルおよび C_3 - C_6 シクロアルキルオキシから選択される基で置換されていてもよい。Zは、メチレンが特に好ましい。

【0066】

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、(C_3 - C_{10} シクロアルキル) C_1 - C_3 アルキル、(C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキル、(C_1 - C_4 アルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキル、(C_1 - C_4 アルキルアミノ) C_1 - C_3 アルキル、ジ-(C_1 - C_3 アルキルアミノ) C_1

50

-C₃アルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、シアノまたはニトロが好ましい。ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部の、一部または全部がフッ素化されていることが好ましい。R¹は、水素、ハロゲンまたはC₁-C₆アルキルが特に好ましい。

【0067】

R²は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄アルキルオキシが好ましい。R²は、水素またはハロゲンが特に好ましい。

【0068】

R³は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキル)C₁-C₃アルキル、(C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₄アルキルオキシ)C₁-C₃アルキル、(C₁-C₄アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、ジ-(C₁-C₃アルキルアミノ)C₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、C₃-C₁₀シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、シアノまたはニトロが好ましく、ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部においては、任意に一部または全部がフッ素化されていることが好ましく、また、シクロアルキルにおいては、1または2のメチレンは任意に、それぞれ独立して、酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂で置換されていることが好ましい。R³は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキルまたはC₃-C₁₀シクロアルキルオキシが特に好ましく、ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部においては、任意に一部または全部フッ素化していることが好ましく、また、シクロアルキルにおいては、メチレンは任意に酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂によって置き換えられていてもよい。

【0069】

R⁴およびR⁵は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁-C₃アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキルまたはC₁-C₃アルコキシが好ましい。R⁴およびR⁵は水素、ヒドロキシまたはハロゲンが特に好ましい。

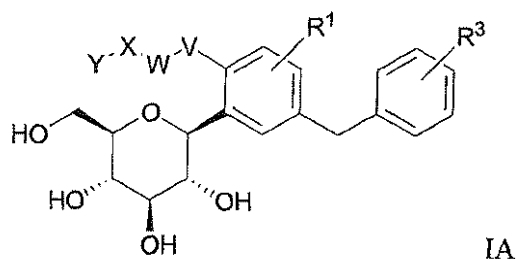
【0070】

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁-C₆アルキル)カルボニルオキシ、(C₁-C₆アルキル)オキシカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アリール-(C₁-C₃アルキル)カルボニルオキシ、(C₃-C₁₀シクロアルキル)カルボニルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、(C₃-C₇)シクロアルキルオキシ、アリールオキシまたは(C₃-C₇)シクロアルキル-(C₁-C₃)アルキルオキシが好ましい。ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部が、一部または全部がフッ素化されていることが好ましい。R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、ヒドロキシが特に好ましい。

【0071】

上述の通り、他の好ましい具体的態様としては、式IA

【化2】



の化合物がある。

【0072】

ここで、Vは、酸素または単結合を表し、

【0073】

Wは、C₁-C₆アルキレンを表し、

【0074】

10

20

30

40

50

Xは、酸素または硫黄を表し、

【0075】

Yは、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアリル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_5 - C_{10} シクロアルケニル、(C_1 - C_4 アルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキル、(C_2 - C_4 アルケニルオキシ) C_1 - C_3 アルキルまたは(C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキルを表し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、任意に一部または全部がフッ素化していてもよいし、同一または異なっているいてもよいが、塩素、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 アルキルおよび C_1 - C_3 アルコキシから選択される置換基によってモノまたはジ置換されていてもよく、また、シクロアルキルおよびシクロアルケニルまたはその一部においては、1または2のメチレンが、任意にそれぞれ独立して、酸素、硫黄、CO、SO、SO₂またはNR^bで置き換えられていてもよく、また、1または2のメチンは、任意にNで置き換えられていてもよいが、ヘテロ環はヘテロアリールではなく、

10

【0076】

R¹は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキルまたは C_3 - C_{10} シクロアルキルを表し、

【0077】

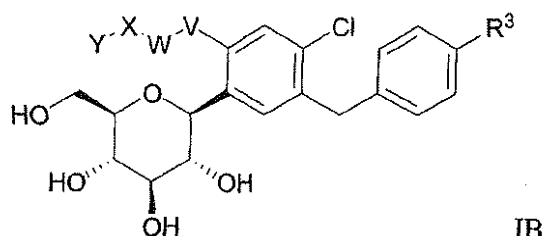
R³は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルオキシ、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_{10} シクロアルキルまたは C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシを表し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルまたはその一部において、一部または全部がフッ素化されていてもよく、また、シクロアルキルは、メチレンが任意に、酸素、硫黄、CO、SOまたはSO₂で置き換えられていてもよい。

20

【0078】

上述の通り、他の好ましい具体的態様としては、式IBの化合物：

【化3】



IB

30

【0079】

ここで、Vは、酸素または単結合を表し、

【0080】

Wは、 C_1 - C_6 アルキレンを表し、

【0081】

Xは、酸素または硫黄を表し、

【0082】

Yは、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ヒドロキシアリル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、(C_1 - C_4 アルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキル、(C_2 - C_4 アルケニルオキシ) C_1 - C_3 アルキルまたは(C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ) C_1 - C_3 アルキルを表し、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルまたはその一部において、一部または全部がフッ素化されていてもよい。また、同一または異なっているいてもよいが、塩素、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 アルキルおよび C_1 - C_3 アルコキシから選択される置換基によってモノまたはジ置換されていてもよく、シクロアルキルまたはYの一部において、1または2のメチレンが任意に、それぞれ独立して、酸素、硫黄、COまたはNR^bで置き換えられていてもよく、

40

【0083】

R³は、エチル、エテニル、エチニルまたはエトキシを表す。

50

【0084】

本件発明の異なる目的は、式Iの化合物および薬学的に許容される塩、プロドラッグおよび/またはそれらを同位体でラベルした化合物である。ここで、アルキル、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、アリールおよびヘテロアリールまたはその一部においては、上述において定義した1または3の適切な置換基で置換されているもよい。

【0085】

本件発明の他の目的は、式Iの化合物だけでなく、その中間体、およびそれらの効率的な製造方法である。また、それらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグも含む。

【0086】

そのようなプロセスは、スキームI-VIII(図1-8)に一般的な方法が書いてあり、より詳しくは、実験項に実施例として特定の例を詳述してある。一般的製法に従い、または、類似のまたは代わりの方法により、本発明の化合物は、当業者にとって知られた化学反応および方法により製造できる。特に記載のない限り、以下の一般的製法に示された類似の基(たとえば、R)は、これまでに定義された通りである。

【0087】

当業者にとっては認識しうることであるが、本発明の化合物の置換基は以下に示す一般的方法のわずかな変更によって製造することができる。それぞれの方法の範囲内で、置換基は反応条件に合うものを用いた。特定の反応において反応を妨げる可能性のある置換基は、当業者によって知られた方法で、必要な範囲で保護され、適当な段階で脱保護した。

【0088】

特定の場合には、本件の発明の化合物は、他の本件発明の化合物を加工、変換、交換等することによって、製造することができる。そのような加工には、加水分解、還元、酸化、アルキル化、アシル化、エステル化、アミド化および脱水素化があるが、それらに限られるものではない。そのような変換の例は、保護基を用いることが必要な場合もあるが、その方法は、T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)に記載されており、ここに参考文献として組み込む。そのような変換は、当業者にとっては明らかであるが、目的物の合成開始後に、または、合成経路とは別に行われる。

【0089】

別の発明の目的は、式Iの化合物の製造に役立つ合成中間体、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらのプロドラッグである。これらは、以下に示す一般的な製法によって、および、当業者にとっては知られた方法によって製造することができる。

【0090】

発明の開示に用いられる省略形や頭文字は、以下の意味を持つ。18-Crown-6、1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン; ADDP、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン; 9-BBN、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン; $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ 、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体; Bu_3P 、トリ-n-ブチルホスフィン; n-BuLi、n-ブチルリチウム; t-BuLi、t-ブチルリチウム; t-BuOK、カリウムt-ブトキシド; calc.、計算上; CD_3OD 、メタノール-d₄; CDCl_3 、クロロホルム-d; CH_2Cl_2 、ジクロロメタン; CH_3CN 、アセトニトリル; $(\text{COCl})_2$ 、シュウ酸ジクロライド; conc.、濃; CrO_3 、三酸化クロム; DAST、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄; DMAP、4-ジメチルアミノピリジン; DMF、N,N-ジメチルホルムアミド; DMSO、ジメチルスルホキシド; Et、エチル; Et_3N 、トリエチルアミン; AcOEt、酢酸エチル; EtOH、エタノール; h、時間; H_2 、水素ガス; HCl、塩酸; $^1\text{H-NMR}$ 、プロトン核磁気共鳴分光法; HPLC、高速液体クロマトグラフ; H_2SO_4 、硫酸; HWE、ホーナー-ワッツワース-エモンズ; K_2CrO_4 、クロム酸カリウム; KMnO_4 、過マンガン酸カリウム; KOH、水酸化カリウム; LC-MS、液体クロマトグラフ質量分析; LDA、リチウムジイソプロピルアミド; Me、メチル; MeOH、メタノール; MeSO_3H 、メタンスルホン酸; min、分; MS ESI、エレクトロスプレーイオン化質量分析; 水素化ナトリウム、水素化ナトリウム; NaHCO_3 、炭酸水素ナトリウム; NaOH、水酸化ナトリウム; Na_2SO_4 、硫酸ナトリウム; NBS、N-ブロモスクシンイミド

10

20

30

40

50

、 NH_3 、アンモニア；NIS、N-ヨードスクシンイミド；PCC、クロロクロム酸ピリジニウム；Pd/C、パラジウム／炭素；PDC、重クロム酸ピリジニウム；PE、石油エーテル；Rf、保持因子；satd、飽和； SOCl_2 、塩化チオニル；TBAI、ヨウ化テトラブチルアンモニウム；TFA、トリフルオロ酢酸；テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン；TLC、薄層クロマトグラフィー；TMS-Cl、トリメチルシリルクロリド(クロロトリメチルシラン)。

【0091】

スキームIに示す一般的合成方法

【0092】

式16に示す本発明の化合物はスキームI(図1)に示す反応により簡便に製造できる。

【0093】

スキームIに示すとおり、メソ-アミノ安息香酸1をNBSまたはNISまたは他の試薬によって、ハロゲン化し、中間体2を得、 H_2SO_4 /メタノールまたは SOCl_2 /メタノールを用いて還流するという通常のエステル化方法、により対応するエステル3を得る。ザンドマイヤー反応の条件により、エステル3は化合物4に変換される。 CrO_3 、 K_2CrO_4 または KMnO_4 によりエステル4を酸化し、安息香酸5を得る。 $(\text{COCl})_2$ または SOCl_2 のアシル化試薬によって酸5反応させた後、芳香環6と FeCl_3 または AlCl_3 といったルイス酸の存在下、ジフェニルケトン7を得る。TFAまたは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸触媒存在下、化合物7のケトンをトリエチルシランといった還元剤で還元し、エステル8を得る。さらなるエステル8の還元によりアルコール9を得る。遊離のアルコール9は、アルキルシリルまたはエーテルによって保護し、n-ブチルリチウムまたはt-BuOKといった活性化試薬と反応させ、ラクトン11と縮合させることにより付加体12を得る。この還元は、TFA、 MeSO_3H または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤の存在下で行う。中間体13の脱保護によってベンジルアルコール14を得る。ベンジルアルコール14のアルキル化およびその生成物15の脱保護によって式16の発明の化合物を得る。

【0094】

スキームIおよび以下の他のスキームにおいて、PおよびP1は保護基を表す(典型的にはエステルまたはエーテルを形成する基)。加えて、スキームIおよび他のスキームの最後のステップは、脱保護反応を表す。このステップは分子中どの官能基における保護基にも適用できる(たとえば、 R^1 、 R^2 、 R^3 等)。

【0095】

スキームIIに示す一般的合成方法

【0096】

本発明の式19の化合物は、スキームII(図2)の反応に示すとおり、簡単に製造できる。

【0097】

ベンジルアルコール9は、アリルプロマイドまたはアセチレンメチルプロマイドによってアルキル化され中間体17を得、n-ブチルリチウムまたはt-BuOKといった活性化剤と反応させた後にケトン11と縮合する。生成した付加体18は、TFA、 MeSO_3H または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって、還元され、本発明の式19の化合物を得る。

【0098】

スキームIIIに示す一般的合成方法

【0099】

スキームIII(図3)に示すとおり、本発明の式27の化合物は、異なる方法によっても製造できる。

【0100】

ベンジルアルコール9をPCC、デス-マーチン試薬またはスワン酸化によって対応するアルデヒド20に酸化する。ウィティッヒ反応またはHWE反応条件によるオレフィン化によりアルデヒド20をスチレン21に変換し、これと、n-ブチルリチウムまたはカリウムt-ブトキシドで処理したケトン11を反応させ、付加体22を得る。化合物22を、TFA、 MeSO_3H または

10

20

30

40

50

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって還元し、中間体23を得る。スチレン23から、ジヒドロキシ化に続く NaIO_4 による酸化、またはオゾン酸化によって対応するアルデヒド24を得る。アルデヒド24を NaBH_4 または他の還元剤により還元し、ベンジルアルコール25を得、アリルプロマイドまたはアセチレンメチルプロミドによるアルキル化によって中間体26を得る。中間体26の脱保護および誘導体化することで、本発明の式27の化合物が得られる。

【0101】

スキームIVに示す一般的合成方法

【0102】

スキームIV(図4)に示すとおり、本発明の式の化合物30は、以下の反応によっても製造できる。

【0103】

アルデヒド24を、還元的アミノ化によって対応するアミノ誘導体28に変換する。中間体28のアルキル化またはアシル化によって化合物29を得、脱保護することによって、本発明の式30の化合物を得る。

【0104】

スキームVに示す一般的合成方法

【0105】

スキームV(図5)に示すとおり、本発明の式の化合物34は、図の概略に示した反応に従い製造することができる。

【0106】

オレフィン21は、対応するアルコール31に変換されるブラウン ボロンヒドロキシ化法またはグラブ触媒存在下、閉環メタセシス反応(RCM)によって行う。アルコール31は、アルキル化またはアシル化し、中間体32を得、*n*-ブチルリチウムまたはカリウム*t*-ブトキシドによって脱臭素化し、ケトン11と縮合する。付加体33は、TFA、 MeSO_3H または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって脱水素化され、本発明の式34の化合物を得る。

【0107】

スキームVIに示す一般的合成方法

【0108】

スキームVI(図6)に示すとおり、本発明の式の化合物43は、他の合成方法によっても製造することができる。

【0109】

メソ-アミノ安息香酸35は、NBSまたはNISによってハロゲン化され、中間体36を得る。ザンドマイヤー反応によって化合物36のアミノをハロゲンに変換し、中間体37を得、これを $(\text{COCl})_2$ または SOCl_2 といったアシル化試薬に続き、 FeCl_3 または AlCl_3 といったルイス酸存在下、置換基を有する芳香族6と反応させ、ケトン39を得る。このほか、ケトン39は、中間体38を出発物質としてザンドマイヤー反応によっても得ることができる。それは、アミノ安息香酸36をアシル化試薬と反応させ、生成した塩化ベンゾイルを置換基を有する芳香族6と縮合させることによって行われる。ケトン39は、アルコールまたは CuCN といった求核剤と反応させ、中間体40を得、TFA、 MeSO_3H または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といったブレンステッド酸またはルイス酸存在下、アルキルシランで還元する。得られた中間体41を*n*-ブチルリチウムまたはカリウム*t*-ブトキシドによって脱臭素化し、生成物をそのままケトン11と縮合し、付加体42を得る。化合物42をTFA、 MeSO_3H または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって脱水素化し、本発明の式の化合物43を得る。

【0110】

スキームVIIに示す一般的合成方法

【0111】

スキームVII(図7)に示すとおり、本発明の式の化合物54は、図の概略に示した反応に従

10

20

30

40

50

い製造される。

【0112】

置換基を有する安息香酸45を(COCl)₂またはSOCl₂といったアシル化試薬と反応させ、保護されたフェノール環44をFeCl₃またはAlCl₃といったルイス酸存在下反応させ、ケトン46を得る。これをTFA、MeSO₃Hまたは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といったルイス酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって還元する。生成したジフェニルメタン47は、NBS、NISまたは他の試薬によって還元し、中間体50を得る。

化合物50の脱保護とアルキル化によってフェノール51を得る。n-ブチルリチウムまたはカリウムt-ブトキシドといった活性化試薬と反応させることで中間体52を得、続くラクトン11との縮合により付加体53を得る。TFA、MeSO₃Hまたは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸存在下、アルキルシランまたは他の還元剤によって脱水素化し、脱保護によって本発明の化合物54を得る。

10

また、中間体50は、保護基を有するフェノール48および置換基のある安息香酸45を、FeCl₃またはAlCl₃といったルイス酸触媒存在下フリーデルクラフツ反応により縮合させることによって製造できる。中間体48および49化合物は、いずれもそれぞれ44および46からNBSまたはNISといったハロゲン化試薬によって合成できる。

【0113】

スキームVIIIに示す一般的合成方法

【0114】

スキームVIII(図8)に示すとおり、化合物61は図の概略に示した反応に従い製造される。

20

【0115】

アルデヒド20をMeMgIといった有機金属試薬と反応させベンジルアルコール55を得、スワンまたはデス-マーチン反応に従い、ケトン56を得る。ケトン56は対応するエノラート57に変換される。

中間体57のプロパン化またはオレフィンへの環化付加反応により、三環化合物58を得る。中間体58の保護基の脱保護および生成したアルコールのアルキル化によって中間体59を得る。ハロフェニル化合物59をn-ブチルリチウムまたはカリウムt-ブトキシドといった活性化試薬と反応させ、保護されたラクトン11と縮合することにより付加体60を得る。化合物53をTFA、MeSO₃Hまたは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体といった酸の存在下、アルキルシランまたは他の還元剤により脱水素化することで本発明の式の化合物61を得る。

30

医薬組成物および用途

【0116】

本発明は、薬学的に許容される担体中、式Iの一つの化合物または複数の混合物の有効量を含むことからなる医薬組成物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグに関する。

【0117】

本発明化合物は治療のために様々な剤形に組み込むことができる。特に、本発明の化合物は、医薬組成物に単独でまたは別々に、薬学的に許容される担体または希釈化剤と用いられ、個体、半固体、液体または気体に調製される。それには、錠剤、カプセル、丸薬、粉状体、顆粒、糖衣錠、ゲル、粒状体、軟膏、溶液、座薬、注射、吸入剤およびエアロゾルがある。投与形態には、様々な方法があり、経口、口腔内、非経口の、静脈内、皮内(たとえば、皮下および筋肉内)、経皮投与等を含む。さらに、化合物は、持続性薬剤や放出制御型製剤として、全身ではなく、むしろ局所投与される。

40

【0118】

本発明における用途として適切な剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)に記載されており、これをここに参考文献として組み込む。本発明の医薬組成物は、当業者にとっては知られた方法によって製造された方法によって製造される。たとえば、通常の、混合、溶解、粒状化、糖衣錠化、粉状化、エマルジョン化、カプセル化、封入化および凍結乾燥することにより行われる。以下の方法および賦形剤は、単なる例であり、発明を限定する

50

ものではない。

【 0 1 1 9 】

一つの好ましい具体的態様としては、本発明の化合物は、持続的放出型、放出制御型、徐放型、時限放出型および遅延放出型の製剤による薬物送達のために製造されており、たとえば、固体の親油性ポリマーの半透膜を含む治療剤がある。様々な持続的放出用素材が、考案され、当業者によく知られている。現在、徐放性放出型の製剤は、フィルム-コーティング錠、多重粒子剤、ペレットシステム、親水性または親油性の材料を用いたマトリクス技術およびワックススペースの錠剤、細孔を形成する賦形剤(例としては、Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); and Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001)を参照)。持続的放出型薬物送達システムでは、ドラッグデザインによって、化合物を何時間または何日もにわたり放出することができ、たとえば、4、6、8、10、12、16、20、24またはそれ以上の時間可能である。通常、持続的放出型製剤は、天然に存在するまたは合成ポリマー、たとえば、重合したピロリドン類、たとえば、ポリビニルピロリドン(PVP)；カルボキシビニル親水性ポリマー；疎水性および/または親水性ハイドロコロイド、たとえば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および、カルボキシポリメチレンを用いて製造される。

【 0 1 2 0 】

持続的放出型製剤および徐放性製剤は天然成分を用いて製造することもできる。たとえば、二酸化チタン、二酸化ケイ素、酸化亜鉛および粘土といった鉱物(参考文献は、米国特許登録6,638,521であり、ここに参考文献として組み込む)が含まれる。本発明の化合物の送達に用いることができる徐放性製剤の例は、米国特許登録6,635,680； 6,624,200； 6,613,361； 6,613,358、6,596,308； 6,589,563； 6,562,375； 6,548,084； 6,541,020； 6,537,579； 6,528,080および6,524,621があり、それぞれここに参考文献として組み込む。放出制御型製剤の特に興味深いものは、米国特許登録6,607,751； 6,599,529； 6,569,463； 6,565,883； 6,482,440； 6,403,597； 6,319,919； 6,150,354； 6,080,736； 5,672,356； 5,472,704； 5,445,829； 5,312,817および5,296,483があり、それぞれここに参考文献として組み込む。当業者は、すでに他の適用可能な持続性製剤を認識しているだろう。

【 0 1 2 1 】

経口投与としては、本発明の化合物は、当該技術分野において知られた薬学的に許容される担体と併用して製剤化することができる。そのような担体としては、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、エマルション、脂溶性および親水性のサスペンション、液体、ゲル、シロップ、スラリー、サスペンション等があり、患者によって経口摂取される。経口投与の医薬品は、化合物と固体の賦形剤と混合し、混合物を任意に製粉し、顆粒を加工する。また、錠剤や糖衣錠の核を得るために必要であれば、適切な補助剤を添加した後に製粉する。適当な賦形剤としては、特に充填剤、たとえば、乳糖、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖類；セルロース製剤、たとえば、トウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉、じゃがいも澱粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)がある。必要であれば、架橋したポリビニルピロリドン、寒天または、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩といった崩壊剤を加えることもできる。

【 0 1 2 2 】

経口的に摂取できる医薬品としては、ゼラチンで製造されるプッシュフィットカプセルだけでなく、ゼラチンおよび、グリセロールまたはソルビトールといった可塑剤で製造される柔らかい、密封したカプセルも含む。プッシュフィットカプセルは、以下の充填剤等とともに活性な成分を含むことができる。充填剤等としては、充填剤として、ラクトース、澱粉といった結合剤、および/または、タルクまたはステアリン酸マグネシウムといっ

た潤滑剤、および任意に安定化剤がある。ソフトカプセルには、活性化合物を、適切な液体、たとえば、油脂、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁させて含むことができる。加えて、安定化剤を加えることができる。経口投与のすべての製剤において、その形態に適切な用量が選択される。

【0123】

糖衣錠は適当なコーティングによって製造される。この目的で、濃縮糖溶液が用いられ、これには任意にアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または混合溶媒を含むこともできる。活性化合物の組み合わせの違いを特定または特徴づけるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠のコーティングに加えることができる。

10

【0124】

化合物は、注射による非経口投与たとえば、急速静注または持続静注のためにも製剤化できる。注射においては、化合物は、水溶液または非水溶性の溶媒、たとえば植物または類似の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸またはポリプロピレングリコールに溶解、懸濁、またはエマルション化できる。必要ならば、通常の添加物、たとえば、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、エマルション化剤、安定剤および保存剤が添加される。特に、本発明の化合物は水溶液に製剤化されることが好ましく、生理学的に互換性のある溶液、たとえば、ハンス液、リンゲル液または生理食塩水がある。注射用の製剤は、保存剤を加えたアンブルまたはマルチドースコンテナに充填され、投与形態のユニットに準備される。組成

20

【0125】

非経口投与のための製剤処方は、水溶性の形態の活性化合物の水溶液とすることが含まれる。加えて、活性化合物の懸濁液は、油性の注射用の懸濁液として調製される。適切な脂溶性の溶媒または担体は、たとえば、ゴマ油、オレイン酸トリグリセリドエチルエステルといった合成脂肪酸エステル油脂またはリポソームがある。水溶性の注射用懸濁液は、懸濁液の粘性を増加させるような物質、たとえば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含む。任意に、懸濁液は、適切な安定化剤、または、高濃縮液の調製を可能にするために、溶解性が上がるような試薬を含んでいてもよい。

30

【0126】

体系的な投与形態としては、経粘膜的または経皮的方法によることも可能である。経粘膜的または経皮的投与方法における製剤化には、バリアに対して浸透する適切な浸透剤を用いる。局所投与としては、軟膏(ointments)、クリーム、軟膏(salves)、顆粒およびゲルがある。一つの具体的態様としては、経皮薬物送達剤としては、DMSOがある。経皮薬物送達システムには、たとえば、パッチがある。経粘膜投与としては、製剤化においてバリアに対して浸透する適切な浸透剤を用いる。そのような浸透剤は、一般に当業者に知られている。本発明を用いることのできる経皮送達薬物送達システムについての例は、米国特許登録6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717および6,310,177に記載されており、ここに参考文献として組み込む。

40

【0127】

口腔内投与としては、通常の方法に従い、組成物は錠剤またはトローチ剤に製剤化される。

【0128】

上述した製剤に加えて、本発明の化合物は、デポー製剤に製剤化することも可能である。そのような持続性製剤は、埋め込み(たとえば皮下または筋肉内)または、筋肉注射によって投与される。それゆえ、たとえば、化合物は適切な高分子または親油性素材(たとえば、許容される油脂のエマルション)またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体、たと

50

えば、難溶性の塩として製剤化される。

【0129】

医薬組成物としては、適切な固体またはゲル状の担体または賦形剤によって構成される。そのような担体または賦形剤としては、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖類、澱粉、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリエチレングリコールといったポリマーが含まれるが、これに限定されるものではない。

【0130】

本発明に用いられる医薬組成物の用途としては、活性物質が治療に有効な量含まれるものを含む。また、本発明は、本発明の式Iの化合物を有効量の他の治療剤と併用剤として混合することを含む。特に、SGLT阻害によって効果のある疾患および病態、たとえば、抗糖尿病、脂質低下/調節剤、糖尿病合併症治療剤、抗肥満剤、抗高血圧治療剤、抗高尿酸血治療剤、または慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症または関連する疾患の治療剤と併用して用いられるものを含む。本発明の化合物および/または併用剤の有効量は、もちろん、投与される者、病状および投与方法にもよる。有効量の決定は、特に本発明の開示をふまえると、当業者にとって可能である。一般に、有効量は、まず低容量または少量を投与し、最小または非毒性の副作用で、治療効果を得るまで徐々に用量または投与量を上げていく。適切な用量および投与スケジュールの決定方法は、たとえば、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)に記載されており、ここに参考文献として組み込む。

【0131】

本発明は、疾患の予防および治療における式Iの化合物の使用方法を提示する。具体例としては、1型および2型糖尿病、高血糖症、糖尿病性合併症(たとえば、網膜症、腎症、神経障害、潰瘍、微小血管障害および大血管障害、痛風および糖尿病性足部疾患)、インスリン耐性、メタボリック症候群(シンドロームX)、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症および関連する疾患において、単一または混合して式Iの化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグの有効量を対象に投与することからなる。本発明の異なる具体的態様としては、1型および2型糖尿病、高血糖症、糖尿病性合併症、インスリン耐性、メタボリック症候群、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症および関連する疾患の治療剤の製造において、単一または混合して式Iの化合物、薬学的に許容される塩またはそれらのプロドラッグを用いる方法がある。

【0132】

本発明は、式Iの化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを、他の治療剤、特に上述した疾患および病態の治療に用いられる治療剤、たとえば、抗糖尿病剤、脂質低下/調節剤、糖尿病合併症治療剤、抗肥満剤、抗高血圧治療剤、抗高尿酸血治療剤、または慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症または関連する疾患の治療剤と併用する使用も含む。当業者の理解しているとおり、以下に述べる他の治療剤は複数の治療用途を有しており、一つの特有のカテゴリーに分類していることは、本発明化合物との併用治療によるその有用性を限定するものではない。

【0133】

抗糖尿病剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。インスリンおよびインスリンミメティック、スルホニルウレア(たとえば、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブリド、グリクロピラミド、トラザミド、トルシクラミド、トルブタミド等)、インスリン分泌促進剤(たとえば、JTT-608、グリブゾール等)、ピグアナイド(たとえば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン等)、スルホニルウレア/ピグアナイド併用薬(たとえば、グリブリド/メトホルミン等)、メグリチニド(たとえば、レパグリニド、ナテグリニド、ミ

チグリニド等)、チアゾリジンジオン(たとえば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、イサグリタゾン、ネトグリタゾン、リボグリタゾン、バラグリタゾン、ダルグリタゾン、CLX-0921等)、チアゾリジンジオン/ピグアナイド併用薬(たとえば、ピオグリタゾン/メトホルミン等)、オキサジアゾリジンジオン(たとえば、YM440等)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)- アゴニスト(たとえば、ファルグリタザール、メタグリダセン、MBX-2044、GI262570、GW1929、GW7845等)、PPAR- / デュアルアゴニスト(たとえば、ムラグリタザール、ナベグリタザール、テサグリタザール、ペリグリタザール、JTT-501、GW-409544、GW-501516等)、汎PPAR- / / アゴニスト(たとえば、PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954等)、レチノイドX受容体アゴニスト(たとえば、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン等)、-グルコシダーゼ阻害剤(たとえば、アカルボース、ミグリトール等)、インスリン受容体チロシンキナーゼ活性化剤(たとえば、TER-17411、L-783281、KRX-613等)、トリペプチジルペプチダーゼII阻害剤(たとえば、UCL-1397等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(たとえば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、デナグリプチン、サキサグリプチン、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200、米国特許登録6,869,947 ; 6,727,261 ; 6,710,040 ; 6,432,969 ; 6,172,081 ; 6,011,155に記載の化合物等)、チロシンホスファターゼ-1B阻害剤(たとえば、KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496、Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249,に記載の化合物等)、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤(たとえば、NN-4201、CP-368296等)、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、フルクトース1,6-ビスホスファターゼ阻害剤(たとえば、CS-917、MB05032等)、ビルピン酸脱水素酵素阻害剤(たとえば、AZD-7545等)、イミダゾリン誘導体(たとえば、BL11282等)、肝糖新生阻害剤(たとえば、FR-225659等)、D-カイロイノシトール、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3阻害剤(たとえば、Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249,に記載の化合物等)、インクレチンミメティック(たとえば、エクセナチド等)、グルカゴン受容体アンタゴニスト(たとえば、BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687等)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、GLP-1アナログ(たとえば、リラグルチド、CJC-1131、AVE-0100等)、GLP-1受容体アゴニスト(たとえば、AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155等)、アミリン、アミリンアナログおよびアゴニスト(たとえば、プラムリンチド等)、脂肪酸結合タンパク質(aP2)阻害剤(たとえば、米国特許登録6,984,645 ; 6,919,323 ; 6,670,380 ; 6,649,622 ; 6,548,529に記載の化合物等)、-3アドレナリン受容体アゴニスト(たとえば、ソラベグロン、CL-316243、L-771047、FR-149175等)、他のインスリン感受性増強剤(たとえば、ラグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等)である。

【 0 1 3 4 】

糖尿病性合併症治療剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。アルドース還元酵素阻害剤(たとえば、エパルレストアット、イミレストアット、トルレストアット、ミナルレストアット、ボナルレストアット、ゾボルレストアット、フィダレストアット、アスコルビン酸ガモルナート、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、リサレストアット、ゼナレストアット、メソソルビニル、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレストアット、ソルビニル等)、終末糖化産物(AGE)形成阻害剤(たとえば、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、ピマゲジン等)、AGE分解剤(たとえば、ALT-711等)、スロデキシド、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、インスリン様成長因子-I、血小板由来増殖因子、血小板由来増殖因子アナログ、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、プロテインキナーゼC阻害剤(たとえば、ルボキシスタウリン、ミドスタウリン等)、ナトリウムチャンネルアゴニスト(たとえば、メキシレチン、オキシカルバゼピン等)、核内因子- κ B(NF- κ B)阻害剤(たとえば、デクスリボタム等)、脂質過酸化酵素阻害剤(たとえば、チリラザドメシル酸塩等)、NAALADase 阻害剤(たとえば、GPI-5232、GPI-5693等)、およびカルニチン

10

20

30

40

50

誘導体(たとえば、カルニチン、レバセカミン(levacecamine)、レボカルニチン、ST-261等)である。

【 0 1 3 5 】

抗高尿酸血治療剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。尿酸生成阻害剤(たとえば、アロプリノール、オキシプリノール等)、尿酸排泄薬(たとえば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン等)および尿酸アルカリ化剤(たとえば、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等)である。

【 0 1 3 6 】

脂質低下 / 調節剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A還元酵素阻害剤(たとえば、アシテメート、アトルバスタチン、ベルバスタチン、カルバスタチン、セリバスタチン、コレストロン、クリルバスタチン、ダルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ニスバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、リトナビル、ロスバスタチン、サキナビル、シンバスタチン、ビスバスタチン、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950、米国特許登録5,753,675 ; 5,691,322 ; 5,506,219 ; 4,686,237 ; 4,647,576 ; 4,613,610 ; 4,499,289に記載の化合物等)、フィブリン酸誘導体(たとえば、ゲムフィブrogil、フェノフィブラート、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シンフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等)、PPAR- アゴニスト(たとえば、GlaxoSmithKline 590735等)、PPAR- アゴニスト(たとえば、GlaxoSmithKline 501516等)、アシル補酵素A:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤(たとえば、アバシミベ、エフルシミベ、エルダシミベ、レシミビド、N TE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004等)、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト(たとえば、リオチロニン、レボチロキシン、KB-2611、GC-1等)、コレステロール吸収阻害剤(たとえば、エゼチミブ、SCH 48461等)、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA2阻害剤(たとえば、リラブラジブ(rilapladib)、ダラブラディブ等)、ミクロゾームトリグリセリド転移タンパク阻害剤(たとえば、CP-346086、BMS-201038、米国特許登録5,595,872 ; 5,739,135 ; 5,712,279 ; 5,760,246 ; 5,827,875 ; 5,885,983 ; 5,962,440 ; 6,197,798 ; 6,617,325 ; 6,821,967 ; 6,878,707に記載の化合物等)、低密度リポタンパク質受容体活性化剤(たとえば、LY295427、MD-700等)、リポキシゲナーゼ阻害剤(たとえば、WO 97/12615、WO 97/12613、WO 96/38144に記載の化合物等)、カルニチン-パルミトイル基転移酵素阻害剤(たとえば、エトモキシル等)、スクアレンシンターゼ阻害剤(たとえば、YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、米国特許登録5,712,396 ; 4,924,024 ; 4,871,721に記載の化合物等)、ニコチン酸誘導体(たとえば、アシピモックス、ニコチン酸、ニコチンアミド、ニコモール、ニセリトロール、ニコランジル等)、胆汁酸補足剤(たとえば、コレスチポール、コレスチラミン、(コレスチラン(colestilan)、コレセベラム、GT-102-279等)、ナトリウム / 胆汁酸共輸送体阻害剤(たとえば、264W94、S-8921、SD-5613等)、およびコレステロールエステル共輸送体阻害剤(たとえば、トルセトラピブ、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414等)である。

【 0 1 3 7 】

抗肥満剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(たとえば、シブトラミン、ミルナシبران、ミルタザピン、ベンラファキシン、デュロキセチン、デスベンラファキシン等)、ノルエピネフリン-ドパミン再取り込み阻害剤(たとえば、ラダファキシン、ブプロ

10

20

30

40

50

ピオン、アミネプチン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(たとえば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン等)、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(たとえば、レボキセチン、アトモキセチン等)、ノルエピネフリン遊離促進剤(たとえば、ロリプラム、YM-992等)、食欲抑制剤(たとえば、アンフェタミン、メタンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、マジンドール、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェニルプロパノールアミン等)、ドパミン受容体アゴニスト(たとえば、ER-230、ドブレキシン、プロモクリプチンメシラート等)、H₃ヒスタミン受容体アゴニスト(たとえば、イムペンタミン、チオペラミド、シプロキシファン、クロベンプロピット、GT-2331、GT-2394、A-331440および同様のもの)、5-HT_{2c}受容体アゴニスト(たとえば、1-(m-クロロフェニル)ピペラジン(m-CPP)、ミルタザピン、APD-356(ロルカセリン)、SCA-136(バピカセリン)、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、BVT.933、YM-348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105等(参考文献、Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034))、 α -3 アドレナリン受容体アゴニスト(たとえば、L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696等)、コレシストキニン受容体アゴニスト(たとえば、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等)、抗うつ剤/アセチルコリンエステラーゼ阻害剤併用剤(たとえば、ベンラファキシン/リバスチグミン、セルトラリン/ガラントミン等)、リパーゼ阻害剤(たとえば、オーリスタット、ATL-962等)、抗てんかん剤(たとえば、トピラメート、ゾニサミド等)、レプチン、レプチンアナログおよびレプチン受容体アゴニスト(たとえば、LY-355101等)、ニューロペプチドY(NPY)受容体アンタゴニストおよび調節剤(たとえば、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等)、繊毛様神経栄養因子(たとえば、アキソキン等)、甲状腺受容体ホルモン-アゴニスト(たとえば、KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425等)、カンナビノイドCB1受容体アンタゴニスト(たとえば、リモナバン、SR147778、SLV 319等(参考文献は、Antel J et al., J. Med. Chem. 2006, 49:4008-4016)がある。)、メラニン凝集ホルモン受容体アンタゴニスト(including GlaxoSmithKline 803430X、GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296等を含む(参考文献は、Handlon AL and Zhou H, J. Med. Chem. 2006, 49:4017-4022)がある。)、メラノコルチン-4受容体アゴニスト(PT-15、Ro27-3225、THIQ、NBI 55886、NBI 56297、NBI 56453、NBI 58702、NBI 58704、MB243等を含む(参考文献は、Nargund RP et al., J. Med. Chem. 2006, 49:4035-4043)がある。)、選択的ムスカリンM1アンタゴニスト(たとえば、タレンゼピン、ピレンゼピン等)、およびそれらとの併用剤がある。

【0138】

抗高血圧治療剤および慢性心疾患、アテローム性動脈硬化症または関連する疾患の治療剤と本発明の化合物との併用による使用として適切なものには、以下のものが含まれる。たとえば、ピモクロモル、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(たとえば、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リジノプリル、ペリンドプリル、キナラプリル、ラミプリル等)、中性エンドペプチダーゼ阻害剤(たとえば、チオルファン、オマパトリラト、MDL-100240、ファシドトリル、サンパトリラット、GW-660511、ミキサンプリル、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等)、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(たとえば、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタン、バルサルタン、タソサルタン、エノールタソサルタン等)、エンドセリン変換阻害剤(たとえば、CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712等)、エンドセリン受容体アンタゴニスト(たとえば、トラクリア、シタクセンタ

ン、アンブリセンタン、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、ダルセンタン、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタン、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン(enlasentan)、BMS-207940等)、利尿剤(たとえば、ヒドロクロロチアジド、ベンドロフルメチアジド、トリクロルメチアジド、インダパミド、メトラゾン、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、ヒドロフルメチアジド、トリパミド、メフルシド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルシド、メチクロチアジド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、メチクラン、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、シクレタニン、LLU-、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、フリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン、コニバプタン等)、カルシウムチャネルアンタゴニスト(たとえば、アムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミル、S-ベラパミル、アラニジピン、エホニジピン、バルニジピン、ベニジピン、マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、プラニジピン、レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、ワタニジピン、レミルジピン、ジルチアゼム、クレンチアゼム、ファスジル、ベプリジル、ガロパミル等)、血管拡張性抗高血圧治療剤(たとえば、インダパミド、トドララジン、ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等)、プロッター(たとえば、アセプトロール、ピソプロロール、エスモロール、プロパノロール、アテノロール、ラベタロール、カルベジロール、メトプロロール等)、交感神経抑制剤(たとえば、アモスラロール、テラゾシン、ブナゾシン、プラゾシン、ドキサゾシン、プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、セリプロロール、ネビボロール、ベタキソロール、ピンドロール、テルタトロール、ベバントロール、ティモロール、カルテオロール、ピソプロロール、ボピンドロール、ニブラジロール、ペンブトロール、アセプトロール、チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等)、2-アドレナリン受容体アゴニスト(たとえば、クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、グアナベンズ酢酸、グアンファシン、モクソニジン、ロフェキシジン、タリベキソール等)、中枢性抗高血圧剤(たとえば、レセルピン等)、血小板凝集阻害剤(たとえば、ワルファリン、ジクマロール、フェンプロクモン、アセノクマロール、アニシンジオン、フェニンジオン、キシメガトラン等)、および抗血小板剤(たとえば、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、エチルイコサペント酸、サルボグレラート、ジラゼブ、トラピジル、ベラプロスト等)がある。

【0139】

さらに異なる発明としては、薬学的に許容される担体中、有効量の一つまたは複数の本発明の化合物からなる医薬組成物、またはその薬学的に許容される塩、またはそれらのプロドラッグ、および少なくとも一つの上記の治療剤との組み合わせを含む。

【0140】

本発明による治療は、疾患または病態の発症または進行を阻止または遅延させるために投与される(たとえば高血糖症)。もしくは、持続的に目的の治療効果を得るために投与される(たとえば血漿中グルコース濃度を目標値に保つ)。

【0141】

本発明の化合物は、たとえば、ヒトまたは家畜、たとえばネコまたはイヌに対して、独立してまたは併用剤とともに、薬学的に許容される塩またはプロドラッグの形態で投与される。ここで、治療的に効果を有する量を適切な担体または賦形剤とともに、本発明化合物および/または併用剤を含む医薬組成物の形態で投与される。

こうして、式Iの一つまたは複数の化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグ、および、付加的に併用される活性な薬剤は、たとえばカプセルまたは錠剤の形態で一つの製剤中に存在し、または、同一または異なる剤形で、それぞれの薬剤の投与量を選択できるキットの形態で二つの分かれた製剤として存在する。

【 0 1 4 2 】

化合物の適切な投与量は、選択された投与形態および組成物の製剤により多様であり、また、他の因子、たとえば、患者の応答にもよる。投与量は、時間とともに個々の患者に応じて、増加または減少させることができる。ある患者は当初、低容量を投与していたが、次第に増加し有効量とする。典型的には成人で、1日あたり1-4回投与し、経口投与では1-2000mgが有効で、1-200mgが好ましく、静注投与では1-30mgが有効で、0.1-100mgが好ましい。他の治療剤との併用投与の場合には、併用剤は通常推奨される投与量の20-100%が好ましい。

【 0 1 4 3 】

投与量および間隔は、有効に治療効果を維持するのに十分な活性化合物の血中濃度によって個人ごとに適合させられる。好ましくは、治療に有効な血中濃度は一日量の単回投与により得られることであるが、有効な複数回の投与も本発明に含まれる。局所投与または選択的取り込みにおいては、有効な局所における濃度は、血中濃度に関係しないこともある。当業者であれば、必要以上の試験的投与をすることなく、治療効果のある局所投与の最適化が可能である、

10

【 0 1 4 4 】

本明細書中に引用されたすべての出版物または特許出願は、それぞれが、特別に、および、個々に引用されているものとして、参考文献として本発明に組み込まれる。当業者にとっては明らかなことであるが、前述の発明が、発明の明確化のため、図または実施例によって詳述されていたとしても、本発明は、添付された特許請求の範囲記載の発明の精神または範囲から離れることなく特定の変更および修飾ができる。本発明は実施例においてより詳細に示される。

20

実験項

【 0 1 4 5 】

以下の実施例は、本発明の説明のために用いられるものであり、本発明を実施例に限定するものではない。当業者であれば知っている重要でない係数は、本質的に同様の結果を得るために変更または修正することができる。

【 0 1 4 6 】

以下の実施例の化合物の名称は、ChemDraw Ultra version 10.0に示された構造式に従い、CambridgeSoft Struct=Name algorithmのソフトで得られたものである。特に説明のない限り、実施例に示す合成化合物は、以下の手順により決定された。

30

【 0 1 4 7 】

(1)エレクトロイオン化法ガスクロマトグラフィ(MS ESI)は、HP-5MSカラム(0.25 μ m coating; 30 m \times 0.25 mm)を有し、Agilent 6890クロマトグラフを有するAgilent 9573 N質量分析器によって行った。イオン源は230 に保ち、スペクトルは25-500 amuで3.09秒/スキャンで得た。

【 0 1 4 8 】

(2)高速液体クロマトグラフィ(LC-MS)は、quaternaryポンプ、波長254 nmにセットした検出器、XB-C18カラム(4.6 \times 50mm, 5 μ m)およびFinnigan LCQイオントラップ質量分析器を有するFinnigan Surveyor HPLCによって行った。溶出液は、B:アセトニトリルおよびD:水である。8分でBを10%から90%へとし、流速1.0 mL/分で行い、最終濃度はBを90%で7分という勾配溶離で合計15分で行った。

40

【 0 1 4 9 】

(3)一次元NMR分光法は、400MHzまたは300MHzで、Varian Mercury-Plus分光器によって行った。試料は、Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd.,の重溶媒に溶解し、5 mm ID NMRチューブに移し替えた。スペクトル測定は、293 Kで行った。化学シフトはppmで記録され、たとえば、以下の溶媒シグナルを参照した。¹Hスペクトルは、DMSO-d₆は2.49 ppm、CD₃CNは1.93 ppm、CD₃ODは3.30 ppm、CD₂Cl₂は5.23 ppm、CDCl₃は7.26 ppmである。

実施例1

50

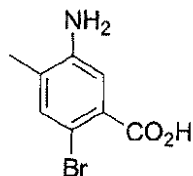
【 0 1 5 0 】

本実施例では、化合物Iを図9に従い製造する方法を説明する。この一般的方法は、本発明の他の化合物にも用いることができる。

【 0 1 5 1 】

5-アミノ-2-ブロモ-4-メチル安息香酸の製造(中間体A)

【化4】



10

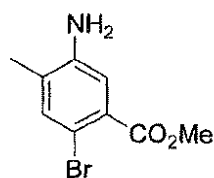
【 0 1 5 2 】

3-アミノ-4-メチル安息香酸 (412.2 g, 2.72 mole)のDMF溶液(2.2 L)を5 に冷却し、N-ブロモスクシンイミド(495.1 g, 2.78 mole)を反応液が15 以下に保たれるように少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応液を、攪拌下氷水(1.2 L)に注いだ。生成した固体は濾過し、氷水(3×2 L)で洗浄し、60 で乾燥し、桃色の固体を得た(収量546 g、収率87%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.05 (s, 3H)。

【 0 1 5 3 】

5-アミノ-2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチルエステルの製造(中間体B)

【化5】



20

【 0 1 5 4 】

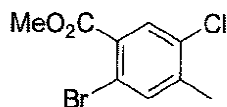
5-アミノ-2-ブロモ-4-メチル安息香酸 (100.0 g, 0.434 mmol) の無水メタノール溶液(1.6 L)を5 に冷却し、塩化チオニル(112.4 g)を摘果した。反応液を還流し、TLCでモニターした。6時間還流後、反応が終了した。反応液は、減圧下濃縮した。残渣を氷水(1.2 L)で希釈し、5% 炭酸水素ナトリウムでpH 7.5に中和した。水層を酢酸エチル (3×600 mL)で抽出し、有機層を食塩水(2×500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、浅色の固体として標題の化合物を得た(収率99 %)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS ESI (m/z) 244 [M+1]⁺, calc. 243。

30

【 0 1 5 5 】

2-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸メチルの製造(中間体C)

【化6】



40

【 0 1 5 6 】

5-アミノ-2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル(122 g, 0.5 mol)の1,4-dioxane溶液(633 mL)に濃塩酸(550 mL)を加えた。反応液を5 に冷却し、反応液が0 以下になるように保ちながら、亜硝酸ナトリウム(35.53 g, 0.515 mol)の水溶液(83 mL)を滴下した。0 で2時間攪拌し、反応液を、塩化銅(I)および濃塩酸(275 mL)を含む溶液にゆっくりと加えた。40分攪拌、TLCによって反応が終了したことを確認した。反応液を氷水中(2 L)に注ぎ、

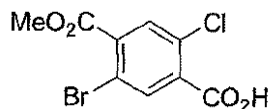
50

濾過した。フィルター上の固体を酢酸エチル(1.5 L)に溶かした。有機層を食塩水で洗浄し(3×500 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、薄い黄色の結晶として標題の化合物を得た(収量120 g, 収率92.6%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS ESI (m/z) 262 (M)⁺, calc. 262。

【0157】

5-ブromo-2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸の製造(中間体D)

【化7】



10

【0158】

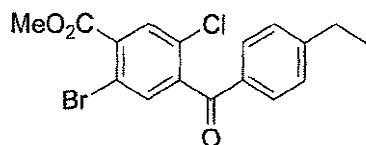
2-ブromo-5-クロロ-4-メチル安息香酸メチル(39.53 g, 0.15 mol)を18-Crown-6 (3.95 g)、tert-ブチルアルコール(350 mL)および水(750 mL)に溶かし、攪拌した。反応液を加熱し、還流し、およびTLCによってモニターした。一晩攪拌し、反応液を55 に冷まし、濾過した。フィルター上の固体を温水(2×100 mL, 50)で洗浄した。フィルター上の固体を18% 塩酸でpH 1に中和し、冷蔵庫(0~5)に3時間保存した。これを濾過し、氷水(2×50 mL)および石油エーテル(2×50 mL)で洗浄した。フィルター上の固体は、真空乾燥し、白色の結晶として標題化合物を得た(収量32.1 g, 収率73%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

20

【0159】

2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンゾイル)安息香酸メチルの製造(中間体E)

【化8】



30

【0160】

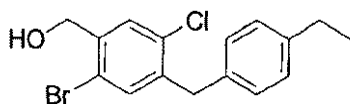
5-ブromo-2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (1.21 g, 4.15 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(22.5 mL)に、塩化オキザリル(0.43 mL, 4.96 mmol)をゆっくり滴下した後、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下、室温で残渣に無水ジクロロメタン(20 mL)を加えた。-5 に冷却後、エチルベンゼン (0.46 g, 4.35 mmol)を加えた。次にAlCl₃(1.72 g, 12.8 mmol)をゆっくり加え、反応温度は-5 から0 に保った。同じ温度で、2時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した(100 mL)。有機層を合わせ、1M HCl (60 mL)、水(30 mL)および食塩水(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、黄色の固体として標題化合物を得た(収量1.37 g, 収率87%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.8 Hz, 3H)。

40

【0161】

(2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェニル)メタノールの製造(中間体F)

【化9】



50

【 0 1 6 2 】

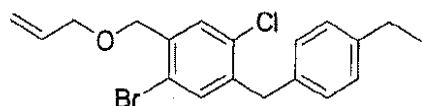
アルゴン雰囲気下、2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンゾイル)安息香酸メチル(7.64 g, 20 mmol)の2,2,2-トリフルオロ酢酸溶液(38 mL)にトリエチルシラン(5.88 mL, 40 mmol)を加えた。室温で10分反応させ、トリフルオロメタンスルホン酸(0.1 mL)を加えた。反応液を26 から還流するまで上げ、TLCで反応が終了したことを確認するまで、2時間攪拌した(石油エーテル:酢酸エチル=6:1, R_f=0.7)。反応液は、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶かした。有機層を、水で2回、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回および食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、白色結晶として標題の化合物を得た(収量7.2 g, 収率100%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, H), 7.07 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.8 Hz, 3H)。

10

【 0 1 6 3 】

1-(アリルオキシメチル)-2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンゼンの製造 (中間体G)

【 化 1 0 】



20

【 0 1 6 4 】

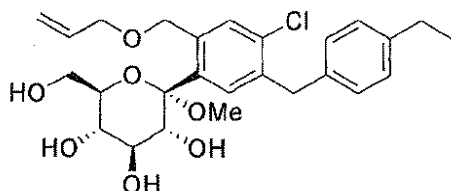
-5 で、(2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェニル)メタノール (3.4 g, 10 mmol)のDMF溶液(50 mL)に水素化ナトリウム(0.8 g, 20 mmol, 60% 鉱油分散物)を加えた。同じ温度で1時間攪拌後、反応液を-10 に冷却し、TBAI(0.37 g, 1 mmol)および臭化アリル(1.45 g, 12 mmol)のDMF溶液(10 mL)に加えた。反応液は、1時間攪拌し、氷水でクエンチし酢酸エチルで3回抽出した。有機層は、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:酢酸エチル=10:1で溶出)で標題化合物を得た(収量3.22 g, 収率84.8%)。

【 0 1 6 5 】

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造 (中間体H)

30

【 化 1 1 】



【 0 1 6 6 】

40

アルゴン雰囲気下、1-(アリルオキシメチル)-2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンゼンの乾燥テトラヒドロフラン:トルエン(1:2, 2.4 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(0.3 mL, 2.5 M ヘキサン溶液)を滴下した。1時間攪拌後、-70 に冷却した(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オンの乾燥トルエン溶液(1.8 mL)を反応液に滴下した。3時間攪拌後、反応液を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水で2回、食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して、得られた黄色の油状物をメタノール20 mLに溶かし、メタンスルホン酸のメタノール溶液(5 mL)を加えた。アルゴン雰囲気下、反応液を50時間以上攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.5に中和し、クエンチした。濃縮した残渣を分取TLCにより生成し、白色固体として14 mgの標題化合物を得

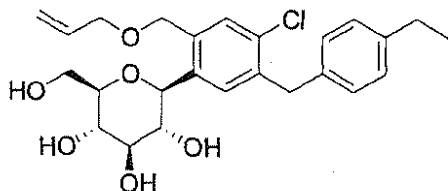
50

た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=17.2\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 10.4Hz, 1H), 4.70 (m, 3H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.82 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 12.4Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.12 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); LC-MS (m/z) 493 [(M+1)+]。

【0167】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物I)

【化12】



10

【0168】

アルゴン雰囲気下、 -15°C に冷却した(3R,4S,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの1:1 ジクロロメタン:アセトニトリル溶液にトリエチルシランを加え、続いて、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を反応液が -15°C から -10°C になるよう保ち、滴下した。4時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によってクエンチした。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水に分配させた。有機層を分離し、食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣を分取TLC(酢酸エチル:メタノール=20:1, $R_f=0.6$)で生成し、白色固体として58 mgの標題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.25 (dd, $J=17.2\text{ Hz}$, 1.6Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=10.4\text{ Hz}$, 1.6Hz, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.48 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.05-3.86 (m, 4H), 3.83 (dd, $J=12.4\text{ Hz}$, 2.4Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.13 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H); LC-MS (m/z) 463 [(M+1)+]。

20

【0169】

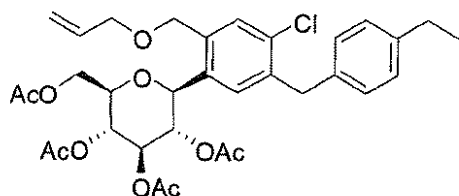
化合物Iは、続くステップにおいて精製した。

30

【0170】

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセートの製造(中間体J)

【化13】



40

【0171】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (1.2 g, 2.6 mmol) の乾燥ジクロロメタン溶液(18 mL)に、ピリジン(2.1 mL, 26 mmol)、続いて、無水酢酸(2.7 mL, 28.6 mmol)を加えた。20分攪拌後、DMAP (31.7 mg)を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液は、10 mLの水によってクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、1M HClで2回、食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、得られた残渣を分取TLC (石油エーテル:酢酸エチル=3:1, $R_f=0.6$)で精製し、白色固体として1

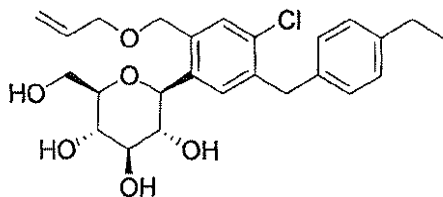
50

.1 gの標題化合物を得た。LC-MS (m/z) 631 $[(M+1)^+]$, 675 $[(M+45)^-]$ 。

【0172】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物 I)

【化14】



10

【0173】

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート(246 mg, 0.39 mmol)のテトラヒドロフラン:メタノール:水 (2:3:1, 6 mL)溶液に水酸化リチウム水和物(16.4 mg, 0.47 mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣を20 mLの酢酸エチルに溶かした。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、得られた残渣を分取TLC (石油エーテル:酢酸エチル:メタノール=8:80:1, R_f = 0.5)で精製し、白色固体として132 mgの標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, J =17.2 Hz, 1.6Hz, 1H), 5.11 (dd, J =1.6 Hz, 10.4Hz, 1H), 4.85 (d, J =12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J =12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J =14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J =14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J =12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.60 (q, J =7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J =7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 463 $[(M+1)^+]$, 507 $[(M+45)^-]$ 。

20

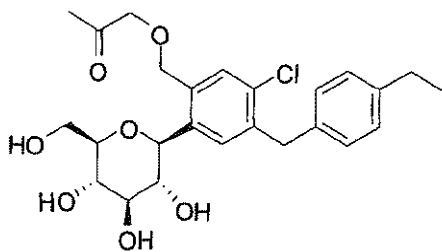
実施例2

【0174】

1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オンの製造(化合物 K)

30

【化15】



【0175】

40

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-オキソプロポキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート (36.8 g, 0.057 mmol) (中間体Jから、Wacker 酸化により得られる。当該酸化反応は、中間体T-1の製造において示す。)のテトラヒドロフラン:メタノール:水 (2:3:1, 1.2 mL)溶液に水酸化リチウム(3.71 mg)を加えた。20 で一晩反応させた。揮発性物質を除き、残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶かし、 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (d, J =12.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J =9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (d, J =14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J =14.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J =11.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.58 (q, J =7.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.19 (t, J =7.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 $[(M+1)^+]$, 523 $[(M+45)^-]$

50

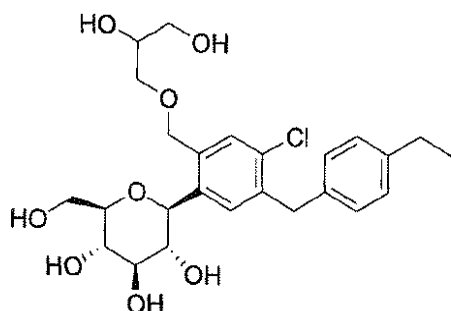
1].

実施例3

【0176】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,3-ジヒドロキシプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール
の製造(化合物 L)

【化16】



10

【0177】

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,3-ジヒドロキシプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリチル 三酢酸(50 mg, 0.076 mmol)(中間体JからSharplessジヒドロキシ化を経て得られる)のテ
トラヒドロフラン:メタノール:水(2:3:1, 1.2 mL)溶液に水酸化リチウム(3.71 mg)を加えた
。反応液を20 で一晩攪拌した。揮発性物質を除き、残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し
、2 mLの5% KHSO₄水溶液を含む食塩水で1回、洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮
して、白色固体の純品3.5 mgを得た。¹H-NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.45 (s, 1H), 7.43 (s
, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1
H), 4.05 (d, J= 14.8 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.66-3.36 (m
, 7H), 2.60 (q, J=7.8Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.8 Hz, 3H); L
C-MS (m/z) 497 [(M+1)⁺], 541 [(M+45)]。

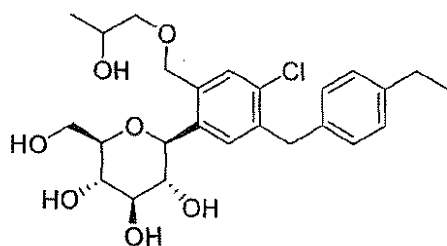
20

実施例4

【0178】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール
の製造(化合物 M)

【化17】



40

【0179】

アルゴン雰囲気下、室温で、1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジル
オキシ)プロパン-2-オン(化合物K)(3.7 mg, 0.0077 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液
(0.5 mL)にNaBH₄(1.76 mg, 0.0045 mmol)を加えた。反応液を20分攪拌した後、無水メタ
ノールを滴下し、反応液を2時間20 で反応させ、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエン
チした。反応液は、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層は食塩水で抽出し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、分取TLCで精製し、目的物2.5 mgを得た
。

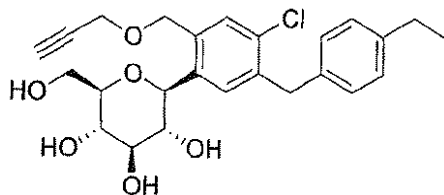
50

実施例5

【0180】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物N)

【化18】



10

【0181】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,3-ジブロモプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(53.3 mg, 0.086 mmol) (化合物 I のブロモ化によって製造される) の無水エタノール溶液(1.0 mL)に水酸化カリウム(10.6 mg)を加えた。反応液を還流し、LC-MSでモニターした。6時間後、LC-MSにより反応の完了が確認されたため、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水に分配させ、有機層を分離し、1N HClで2回、食塩水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、粗生成物を得、分取HPLCにより白色固体として21mgの標題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J= 7.6Hz, 3H); LC-MS (m/z) 461 [(M+1)⁺], 515 [(M+45)⁻].

20

実施例6

【0182】

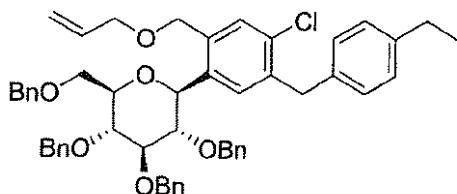
本実施例では、化合物Oを図10に従い製造する方法について説明する。一般的方法は、本発明の他の化合物にも適用できる。

30

【0183】

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体O-1)

【化19】



40

【0184】

アルゴン雰囲気下、-78℃において、n-ブチルリチウム(3.7 mL, 9.4 mmol, 2.5Mヘキサン溶液)を1-(アリルオキシメチル)-2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンゼン(中間体G)(3.22 g, 8.5 mmol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液に加え、-78℃で2時間攪拌した。ここに、-78℃で(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(6.87 g, 2.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナ

50

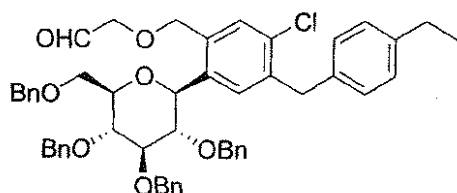
トリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を濾過し、減圧濃縮した。さらなる精製は行わず、このアセトニトリル(30 mL)溶液に、-40 で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(1.81 g, 12.8 mmol)およびトリエチルシラン(1.48 g, 12.8 mmol)を加え、反応液を2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して乾燥し、水を加えて、残渣の水溶液を酢酸エチル(100 mL×3)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し(溶出溶媒は、石油エーテル:酢酸エチル=40:1)、(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体0-1)(1.96 g, 2.4 mmol, 収率28.2%)を得た。

【0185】

10

2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)アセトアルデヒドの製造(中間体0-2)

【化20】



20

【0186】

-78 において、(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体0-1)(200 mg, 0.24 mmol)の無水ジクロロメタン溶液に5分間、O₃を吹き込み、続いて、アルゴンを30分間吹き込んだ。PPh₃(191 mg, 0.72 mmol)のジクロロメタン溶液を加え、室温に戻し、反応液を30分攪拌した後、減圧濃縮して乾燥した。残渣を分取TLCにより精製し、2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)アセトアルデヒドを得た(中間体0-2)(152 mg, 0.18 mmol, 収率75%)。

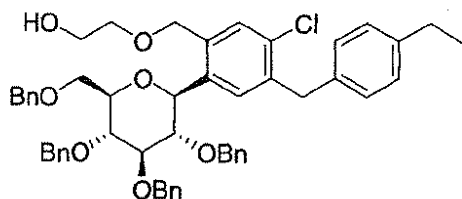
¹H-NMR (CDCl₃, 300Hz) 1.759 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.561 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.709 (m, 2H), 3.774 (m, 5H), 3.955 (m, 5H), 4.046 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.433 (m, 5H), 4.518 (m, 1H), 4.873 (m, 4H), 6.841 (m, 2H), 7.044 (m, 4H), 7.215 (m, 6H), 7.287 (m, 13H), 9.568 (s, 1H)。

30

【0187】

2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)エタノールの製造(中間体0-3)

【化21】



40

【0188】

NaBH₄(13 mg, 0.34 mmol)を2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)アセトアルデヒド(中間体0-2)(140 mg, 0.17 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)に加え1.5時間攪拌した。反応液をメタノール(2 mL)でクエンチし、減圧

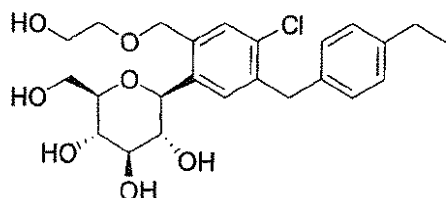
50

濃縮して乾燥した。残渣を分取TLCにより精製し、2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)エタノールを得た(中間体0-3)(135 mg, 0.169 mmol, 収率96.2%)。

【0189】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物0)

【化22】



10

【0190】

水素雰囲気下、室温(約25℃)で、2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)エタノール(中間体0-3)(50 mg, 0.06 mmol)のテトラヒドロフラン:CH₃OH=2:1溶液(3 mL)に1,2-ジクロロベンゼン(17.4 mg, 0.12 mmol)およびPd/C(50 mg, 10% Pd/C)を加え、3時間攪拌した。反応はLC-MSでモニターし、終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し乾燥した。残渣を分取HPLCによって精製し、化合物0を得た(20 mg, 0.043 mmol, 収率71.5%)。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 1.180 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.572 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.419 (m, 4H), 3.631 (m, 5H), 3.853 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.046 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.469 (d, J=9 Hz, 1H), 4.597 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.737 (d, J=12 Hz, 1H), 7.074 (s, 4H), 7.447 (s, 1H), 7.458 (s, 1H). MS ESI m/z (%) 467 (M+H)⁺, 933 (2M+H)⁺, 511 (M+HCOOH-H)⁻, 977 (2M+HCOOH-H)⁻。

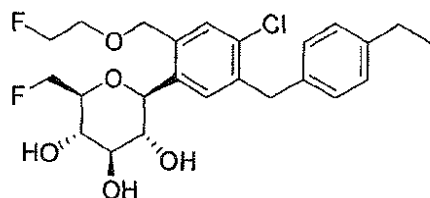
20

実施例7

【0191】

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロエトキシ)メチル)フェニル)-6-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物P)

【化23】



40

【0192】

化合物Pを、当業者にとって明らかな、上述した方法と類似の方法により製造した。MS ESI m/z (%) 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺, 515 (M+HCOOH-H)⁻, 940 (2M-H)⁻, 987 (2M+HCOOH-H)⁻. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 1.188 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.595 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.451 (m, 3H), 3.609 (m, 1H), 3.691 (m, 1H), 3.790 (m, 1H), 4.053 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.479 (m, 3H), 4.613 (m, 3H), 4.805 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.084 (s, 4H), 7.382 (s, 1H), 7.429 (s, 1H)。

実施例8

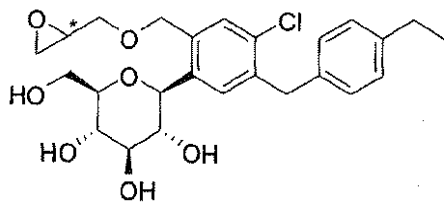
【0193】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((オキシラン-2-イル)メトキ

50

シ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール
の製造(化合物 Q-1およびQ-2)

【化 2 4】



10

【 0 1 9 4 】

0 において、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(463 mg, 1 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)にmCPBA (350 mg, 2 mmol)を加えた。反応液を40 で一晩加熱した。室温に戻す際、10 mLのジクロロメタンを溶液の希釈に用いた。反応液は、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥した。減圧下溶媒を除去し、分取TLCによって精製し、絶対配置の決定されていない2つの異性体を得た。

【 0 1 9 5 】

異性体Q-1: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): 1.185 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.577 (2H, dd, $J=7.5$ Hz), 3.418 (4H, m), 3.619 (4H, m), 3.854 (2H, m), 4.053 (2H, dd, $J=18, 15$ Hz), 4.596 (4H, m), 7.081 (4H, m), , 7.419(1H, s), 7.458 (1H, s)。

20

【 0 1 9 6 】

異性体Q-2: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.18 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.8$ Hz) 2.62-2.64 (1H, m), 2.78 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 3.16- 3.21 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.60 (2H, dd, $J=6.3$ Hz), 3.76-3.86 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.00 (1H, s), 4.04 (2H, d, $J=3.9$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=3.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J=3$ Hz), 4.49-4.63 (2H, m), 7.06-7.07 (4H, m), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.46(1H, s)。

実施例9

30

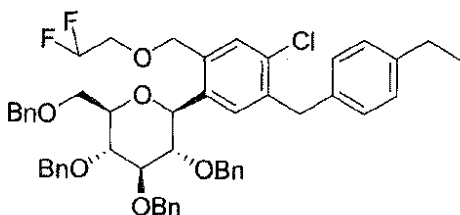
【 0 1 9 7 】

本実施例では、化合物Rを図11に従い製造する方法を説明する。

【 0 1 9 8 】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5- トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体R-1)

【化 2 5】



40

【 0 1 9 9 】

アルゴン雰囲気下、-78 において、DAST (29 mg, 18 mmol)を2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5- トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)アセトアルデヒド(中間体O-2)(50 mg, 0.06 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(5 mL)に滴下し、室温に戻して反応液を一晩攪拌した。反応液をメタノール(1 mL)でクエンチし、減圧濃縮して乾燥した。残渣を分取

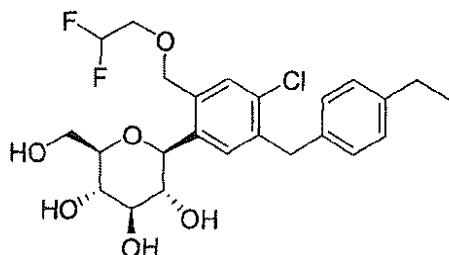
50

TLCにより精製し、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体R-1)を得た(51 mg, 0.06 mmol, 収率100%)。

【0200】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物R)

【化26】



10

【0201】

化合物Rは、上述の実施例6に記載した方法と類似の脱ベンジル化により、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体R-1)を用いて製造した。MS ESI m/z (%) 504 ($M+NH_4^+$), 973 ($2M+H^+$), 531 ($M+HCOOH-H^-$), 971 ($2M-H^-$)。 1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) 1.186 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.580 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.415 (m, 4H), 3.694 (m, 3H), 3.855 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.056 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.438 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.649 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.864 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.787 (tt, $J=55.2, 3.9$ Hz, 1H), 7.068 (s, 4H), 7.416 (s, 1H), 7.460 (s, 1H)。

20

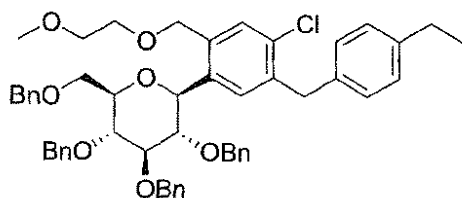
実施例10

【0202】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体S-1)

30

【化27】



【0203】

0 において、水素化ナトリウム(2 mg, 0.087 mmol)を2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)エタノール(中間体O-3)(60 mg, 0.073 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(10 mL)に加え、1時間攪拌後、TBAI (2.6 mg, 0.007 mmol)および CH_3I (1.5 mg, 0.11 mmol)を0 において加え、一晩攪拌した。反応液を水(10 mL \times 3)、続いて食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して乾燥した。残渣(中間体S-1)は、それ以上の精製を行わずに次のステップに用いた。

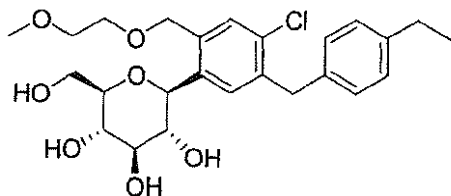
40

【0204】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物S)

50

【化 2 8】



【 0 2 0 5】

化合物Sは、中間体S-1から、上述の実施例6に記載した方法と類似の脱ベンジル化により合成した。MS ESI m/z (%) 481 ($M+H$)⁺, 498 ($M+NH_4$)⁺, 961 ($2M+1$)⁺, 525 ($M+HCOOH-H$)⁻. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 1.186 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.577 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.404 (m, 7H), 3.601 (m, 5H), 3.844 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.049 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.459 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.537 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.743 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.073 (s, 4H), 7.415 (s, 1H), 7.459 (s, 1H)。

10

実施例11

【 0 2 0 6】

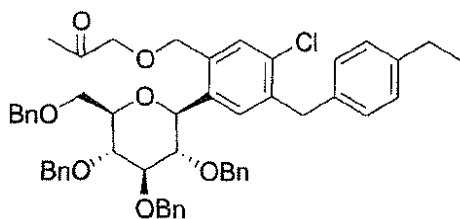
本実施例では、化合物Tを図12に従い製造する方法を説明する。

【 0 2 0 7】

1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オンの製造(中間体T-1)

20

【化 2 9】



【 0 2 0 8】

塩化パラジウム(159 mg, 0.053 mmol)および塩化銅(267 mg, 0.27 mmol)の混合物のDMF溶液(3 mL)を室温で2.5時間攪拌した。(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体O-1)(300 mg, 0.36 mmol)を加えて、酸素雰囲気下、一晚攪拌した。反応液を濾過し、濾液を水に注ぎ、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。抽出液は、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して乾燥した。残渣は分取TLCで精製し、1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オン(中間体T-1)を得た(178 mg, 0.33 mmol, 収率58.2%)。 ¹H-NMR (DMF SO-d₆, 300 MHz) 1.062 (t, $J=8.1$ Hz, 3H), 1.988 (s, 3H), 2.452 (dd, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.603 (m, 6H), 3.793 (m, 2H), 3.997 (s, 2H), 4.125 (s, 2H), 4.491 (m, 7H), 4.744 (m, 4H), 6.789 (m, 2H), 7.015 (m, 4H), 7.169 (m, 5H), 7.288 (m, 13H), 7.457 (s, 2H)。

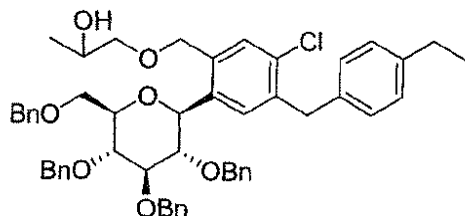
30

40

【 0 2 0 9】

1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オール(中間体T-2)

【化 3 0】



【 0 2 1 0】

NaBH₄ (4.5 mg, 0.12 mmol) を 1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オン(中間体T-1) (50 mg, 0.06 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)に加え、1時間室温で攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(2 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(10 mL×3)。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して乾燥した。残渣を分取TLCにより精製し、1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オール(中間体T-2)を得た(49 mg, 0.058 mmol, 収率97.8%)。

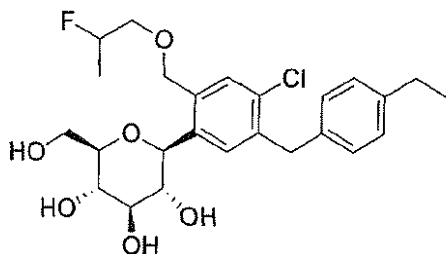
10

【 0 2 1 1】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 T)

20

【化 3 1】



30

【 0 2 1 2】

中間体T3は、中間体T2からDAST試薬を用いて製造され、化合物Tは、中間体T3から、実施例9に記載した方法と類似の脱ベンジル化により製造した。MS ESI m/z (%) 482 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺, 527 (M+HCOOH-H)⁻。 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 1.186 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.306 (ddd, J=23.4, 6.5, 0.6 Hz, 3H), 2.578 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.409 (m, 4H), 3.553 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.646 (m, 2H), 3.850 (d, J=12 Hz, 1H), 1H, 4.050 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.462 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.595 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.799 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.076 (s, 4H), 7.411 (s, 1H), 7.457 (s, 1H)。

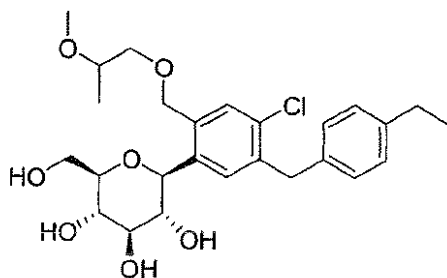
実施例12

40

【 0 2 1 3】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-メトキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 U)

【化 3 2】



【 0 2 1 4】

10

化合物Uは、中間体T-2から、実施例10に記載した方法と類似の脱ベンジル化により製造した。MS ESI m/z (%) 495 ($M+H$)⁺, 512 ($M+NH_4$)⁺, 989 ($2M+H$)⁺, 539 ($M+HCOOH-H$)⁻. ¹H-NMR (CD_3OD 300 MHz) 1.145 (dd, $J=6.3$, 1.2 Hz, 3H), 1.185 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.578 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.440 (m, 11H), 3.856 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.049 (dd, $J=18$, 15 Hz, 2H), 4.462 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.561 (dd, $J=12.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.748 (dd, $J=12.3$, 1.8 Hz, 1H), 7.075 (s, 4H), 7.049 (s, 1H), 7.456 (s, 1H)。

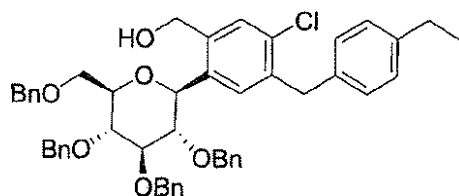
実施例13

【 0 2 1 5】

(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)メタノールの製造(中間体V-1)

20

【化 3 3】



【 0 2 1 6】

30

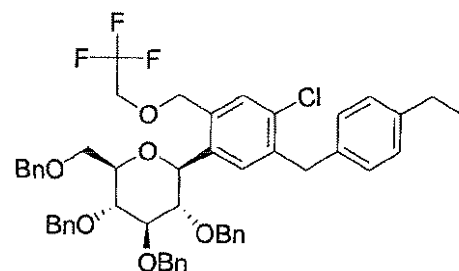
塩化パラジウム(23.7 mg, 0.133 mmol, 2.2 eq)および酢酸ナトリウム(76 mg, 0.285 mmol, 4等量)を(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体O-1) (50 mg, 0.061 mmol)を酢酸:水 溶液(9:1) (1 mL)に加え、70で1時間攪拌した。反応液を室温に冷まし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、分取TLCにより精製して、中間体V-1を得た。

【 0 2 1 7】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体V-2)

40

【化 3 4】



【 0 2 1 8】

50

(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)メタノール (0.783 g, 1 mmol) (V-1)のトルエン溶液(2 mL)にADDP (2 mmol)を加え、室温で10分間攪拌し、続いて Bu_3P (2 mmol)を加え1時間攪拌し、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 g, 10 mmol)を加えた。反応液は一晩攪拌した。減圧下、揮発性物質を除去し、残渣を分取LC-MSにより精製し、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン (中間体V-2)を得た。

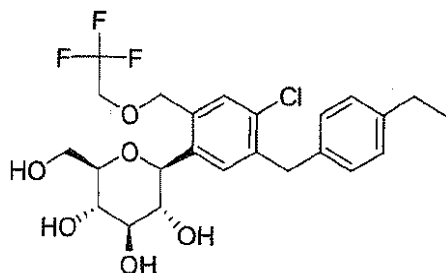
【0219】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

10

の製造(化合物 V)

【化35】



20

【0220】

化合物 Vは、中間体V-2から実施例6に記載した方法と類似の脱ベンジル化により製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.36-3.46 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.98 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.064 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 4.94, (1H, d, $J=12.0$ Hz), 7.084 (4H, s), 7.47 (1H, s), 7.41 (1H, s)。

実施例14

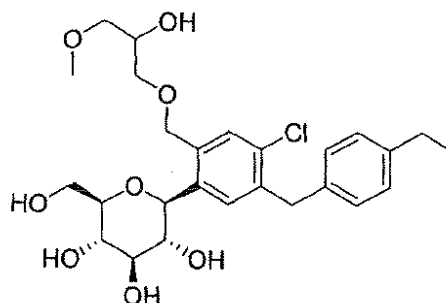
【0221】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

30

の製造(化合物 W)

【化36】



40

【0222】

化合物Wは、化合物Q-1およびQ-2を用いて、当業者にとって明らかな方法によって得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.17 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.57 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.25-3.91 (11H, m), 4.02 (2H, s), 3.40-3.57 (3H, m), 7.60 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=4.2$ Hz)。

実施例15

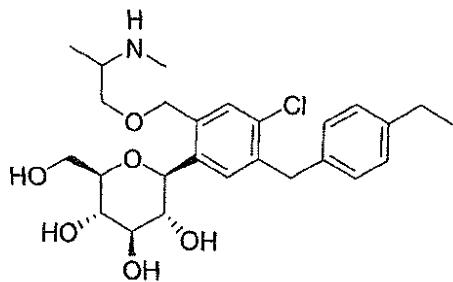
【0223】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-(メチルアミノ)プロポキシ

50

シ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール
の製造(化合物 X)

【化 3 7】



10

【 0 2 2 4 】

1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オン(化合物K)(0.478g, 1 mmol)のエタノール溶液(5 mL)に CH_3NH_2 /エタノール (10 mmol)を加え、0 で1時間攪拌した。 NaBH_3CN (3 mmol)を加え、反応液をLC-MSでモニターした。反応終了後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥し、食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製し、化合物 Xを得た。 ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.16 (3H, 1.16, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.52-2.63 (6H, m) 3.33-3.71 (9H, m), 3.86 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.04 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.58 (1H, dd, J=5.7 Hz), 7.03-7.09 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s)

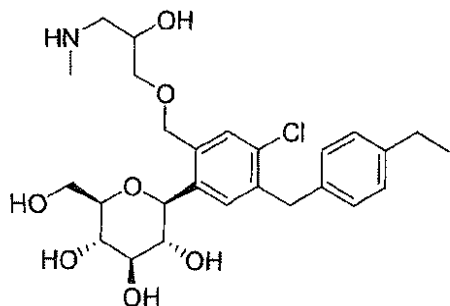
20

実施例16

【 0 2 2 5 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 Y)

【化 3 8】



30

【 0 2 2 6 】

化合物Yは、化合物Q-1およびQ-2の混合物を用いて当業者にとって知られた方法により合成された。 ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.67 (3H, s) 2.96-3.15 (2H, m), 3.35-3.66 (6H, m), 3.88 (1H, d, J=12 Hz), 3.96-4.01 (1H, m), 4.05(2H, s), 4.48 (1H, d, J=9 Hz), 4.57 (1H, dd, J=7.2 Hz), 4.77 (2H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.41 (1H, s) 7.47 (1H, s)。

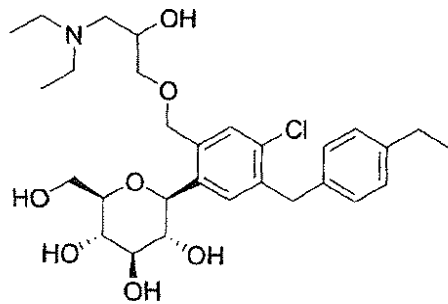
40

実施例17

【 0 2 2 7 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 Z)

【化 3 9】



10

【 0 2 2 8】

化合物Zは、化合物Q-1およびQ-2の混合物から、当業者にとって知られた方法によって製造した。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.28 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.12-3.25 (6H, m), 3.53-3.66 (5H, m), 4.02 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J= 3 Hz), 2.45-2.65 (2H, m), 4.8 (1H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz)。

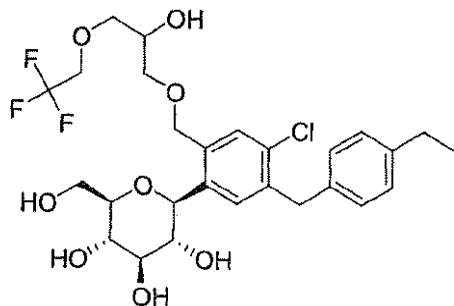
実施例18

【 0 2 2 9】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

20

【化 4 0】



30

【 0 2 3 0】

化合物AAは、化合物Q-1およびQ-2の混合物から当業者にとって知られた方法によって製造した。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.190 (3H, m, 7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.37-4.13 (14H, m), 4.27 (1H, d, J=3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=8.4 Hz), 4.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.75 (1H, dd, J=6.9 Hz), 7.08-7.11 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s)。

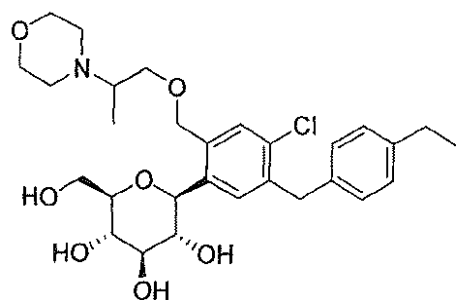
実施例19

【 0 2 3 1】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-モルホリノプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

40

【化 4 1】



10

【 0 2 3 2】

化合物ABは、実施例15に記載された方法と同様の方法により合成した(モルホリンをメチルアミンの代わりに用いた)。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.18 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.32 (3H, dd, J=3.6 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.03-3.11 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.72-3.89 (6H, m), 4.06 (2H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J=3.9 Hz), 4.81 (2H, dd, J=6.3 Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

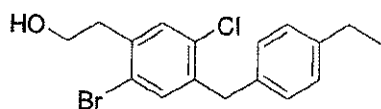
実施例20

【 0 2 3 3】

2-(2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェニル)エタノールの製造(中間体AC)

20

【化 4 2】



【 0 2 3 4】

0 で、オレフィン (453 mg, 1.35 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に30分以上かけて、9-BBN (3.24 mL, 1.62 mmol, 0.5 Mテトラヒドロフラン溶液) を滴下した。滴下が終了したら、氷浴をはずし、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を0 に冷却し、メタノール (2.2 mL) を滴下してクエンチした。水酸化ナトリウム水溶液 (2 M, 5.6 mL) および30%過酸化水素水 (1.2 mL) を攪拌中の反応液に加えた。3時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して粗生成物を得、フラッシュカラムクロマトグラフィにより精製した (100%石油エーテルから石油エーテル:酢酸エチル = 5:1への勾配溶出)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (q, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.87 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.63 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

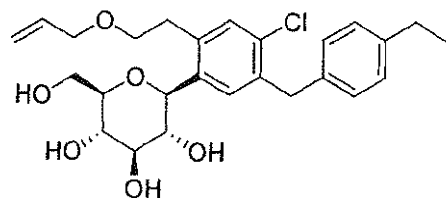
30

【 0 2 3 5】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物AD)

40

【化 4 3】



【 0 2 3 6】

化合物 ADは、中間体ACを用いて、実施例1に記載した方法と類似の方法によって製造し

50

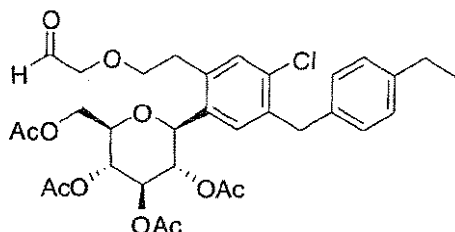
た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 2H), 4.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.85 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 477 ($M+1$)⁺, calc. 476。

実施例21

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-オキシエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテートの製造(中間体AE)

【化44】

10



【0237】

-78 において、(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(2-(アリルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート (104 mg, 0.16 mmol) のジクロロメタン溶液 (8 mL) に、溶液が青色になるまで O_3 を吹き込んだ。次に、アルゴンを反応液が透明になるまで吹き込んだ。 Me_2S (0.12 mL, 1.6 mmol) を反応液に加え。室温に戻し、30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を分取TLCによって精製し、63 mgの標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 9.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 5.36-5.12 (m, 3H), 4.72 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

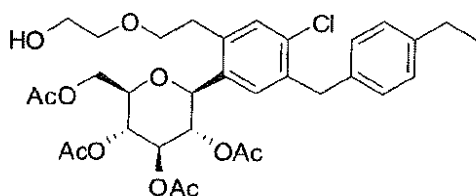
20

【0238】

30

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテートの製造(中間体AF)

【化45】



40

【0239】

0 において (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-オキシエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート (25 mg, 0.039 mmol) および NaBH_4 (5.5 mg, 0.145 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.8 mL) にメタノール (0.03 mL) を滴下した。0 で1時間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。反応液は酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して純品を定量的収率で得た。MS ESI (m/z) 649 ($M+1$)⁺, calc. 648。

【0240】

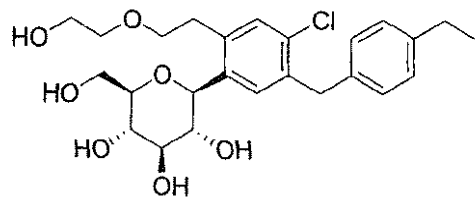
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)

50

エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物 AG)

【化 4 6】



10

【 0 2 4 1】

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート(31 mg, 0.048 mmol)のテトラヒドロフラン:メタノール:水(2:3:1, 0.6 mL)に水酸化リチウム(2.8 mg, 0.067 mmol)を加えた。室温で、一晚攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣は、酢酸エチルに溶解し、食塩水で1回洗浄し、1% NaHSO₄水溶液を含む食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して、22 mgの標題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 4.47 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 481 (M+1)⁺, calc. 480.

20

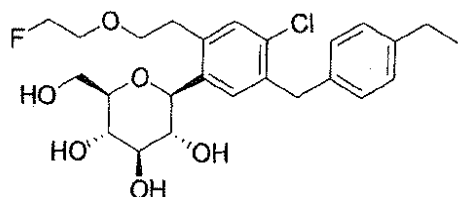
実施例22

【 0 2 4 2】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物 AH)

【化 4 7】



30

【 0 2 4 3】

-78 において、(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート(28.7 mg, 0.044 mmol)のジクロロメタン溶液(1 mL)にDAST (0.04 mL, 0.3 mmol)を滴下した。反応液をジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して粗生成物を得、それ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。粗生成物のテトラヒドロフラン:メタノール:水溶液(2:3:1, 0.8 mL)に水酸化リチウム水和物(3.7 mg, 0.088 mmol)を加えた。一晚攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1% NaHSO₄水溶液を含む食塩水で1回洗浄し、食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して粗生成物を得、分取HPLCによって精製し、5.7 mgの標題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.05 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 483 (M+1)⁺, calc. 482.

40

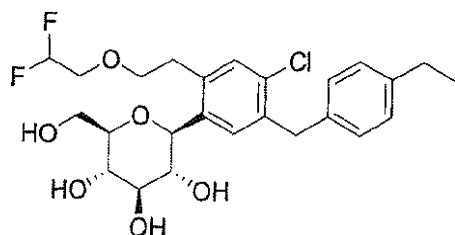
実施例23

50

【 0 2 4 4 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール
の製造(化合物 AI)

【 化 4 8 】



10

【 0 2 4 5 】

化合物AIは、中間体AEを用いて実施例22に記載した方法と類似の方法により製造した。
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.10-5.70 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 501 ($M+1$) $^+$, calc. 500.

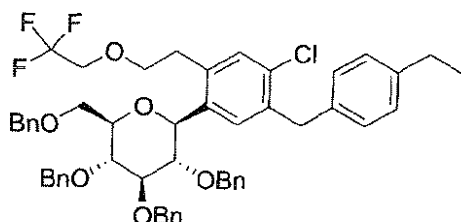
実施例24

20

【 0 2 4 6 】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体AJ)

【 化 4 9 】



30

【 0 2 4 7 】

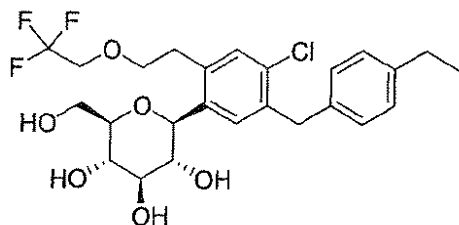
アルゴン雰囲気下、60 °Cにおいて、5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェネチル メタンサルホン酸(58 mg, 0.066 mmol)および1.5 M $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ の $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 溶液(0.8 mL)を反応した。約9時間攪拌後、1.5 M $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ の $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 溶液(0.6 mL)を追加し、60 °Cにおいて、さらに15時間攪拌した。揮発性物質を除去した後、減圧濃縮し、残渣を水および酢酸エチルに分配させた。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して粗生成物を得、分取TLCにより精製して、30 mgの標題化合物を得た。MS ESI (m/z) 896 ($M+\text{NH}_4$) $^+$, calc. 878.

40

【 0 2 4 8 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 AK)

【化 5 0】



【 0 2 4 9】

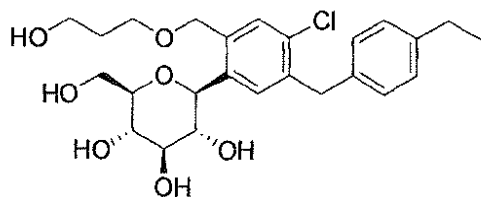
H₂雰囲気下(1気圧)、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン (30 mg, 0.034 mmol) および10% Pd/C (30 mg) のメタノール:テトラヒドロフラン溶液(1:1, 6 mL)を2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、HPLCにより精製して、9 mgの標題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 5H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 519 (M+1)⁺, calc. 518。

実施例25

【 0 2 5 0】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((3-ヒドロキシプロポキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物 AL)

【化 5 1】



【 0 2 5 1】

化合物ALは、化合物Iを用いて、当業者にとっては明らかな、上述と類似の方法を用いて合成した。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.73 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.44-3.29 (m, 5H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 481 (M+1)⁺, calc. 480。

実施例26

【 0 2 5 2】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物 AM)

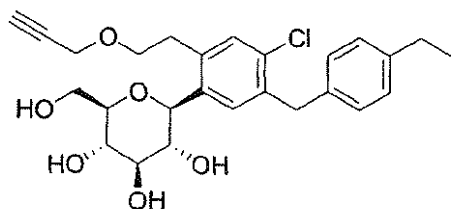
10

20

30

40

【化 5 2】



【 0 2 5 3】

化合物AMは、化合物ADを用いて、実施例5に記載した方法と類似の方法により製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.83 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 475 (M+1)⁺, calc. 474。

10

実施例27

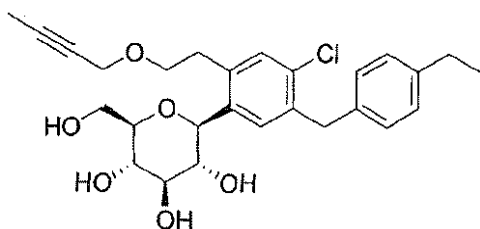
【 0 2 5 4】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(ブチ-2-イニルオキシ)エチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

20

(化合物 AN)

【化 5 3】



【 0 2 5 5】

化合物ANは、実施例20に記載した方法と類似の方法により製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.10 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 489 (M+1)⁺, calc. 488。

30

実施例28

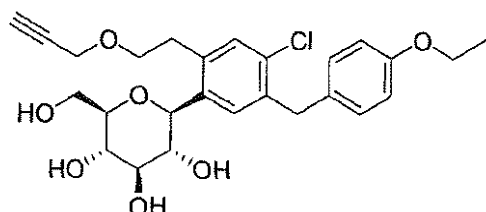
【 0 2 5 6】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(プロピ-2-イニルオキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

40

(化合物 AO)

【化 5 4】



【 0 2 5 7】

50

化合物A0は、実施例5に記載した方法と類似の方法により製造した。¹H-NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 491 (M+1)⁺, calc. 490。

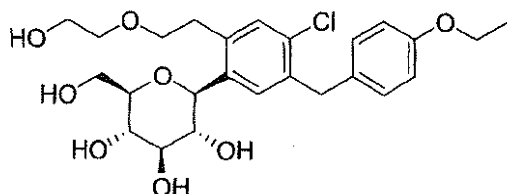
実施例29

【0258】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

10

【化55】



【0259】

20

化合物APは、実施例20および21に記載した方法と類似の方法により製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 497 (M+1)⁺, calc. 496。

実施例30

【0260】

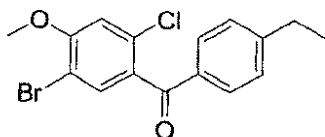
本実施例では、化合物AWを図13に従い製造する方法を説明する。この一般的方法は、本発明の他の化合物にも用いることができる。

30

【0261】

(5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシフェニル)(4-エチルフェニル)メタノンの製造(中間体AR)

【化56】



【0262】

40

4-エチル安息香酸(AQ)(0.50 g, 3.33 mmol)の乾燥ジクロロメタン溶液(20 mL)に塩化オキザリル(0.32 mL, 3.68 mmol)、続いてN,N-ジメチルホルムアミド(0.1 mL)を滴下した。2時間室温で攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をアルゴン雰囲気下、室温で乾燥ジクロロメタン(20 mL)に溶解した。-5℃に冷却し、1-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンゼン(0.6 g, 2.78 mmol)を加えた。続いてAlCl₃(0.43 g, 3.33 mmol)をゆっくり加え、反応温度を-5℃から0℃に保った。4時間室温で攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタン(80 mL)で抽出した。有機層を合わせ、1 M HCl水溶液(10 mL)、水(10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して、ARを白色固体として得た(0.5 g, 収率52.3%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.2

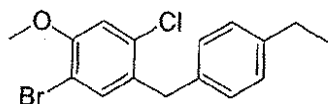
50

9 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 2 6 3 】

1-ブロモ-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-メトキシベンゼン(中間体AS)の製造

【 化 5 7 】



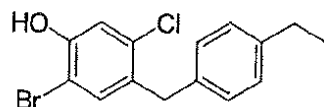
【 0 2 6 4 】

アルゴン雰囲気下、2,2,2-トリフルオロ酢酸(50 mL)中、(5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシフェニル)(4-エチルフェニル)メタノン(AR)(7.08 g, 20 mmol)にトリエチルシラン(4.6 5g, 40 mmol)を加えた。室温で10分攪拌後、トリフルオロメタンスルホン酸を加えた。反応液を加熱して還流した。2時間攪拌後、TLCにより反応が終了したことを確認した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶解した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、ASを黄色の油状物として得た(6.18 g, 収率91%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.33 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (CDCl₃, 3H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 2 6 5 】

2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノールの製造(中間体AT)

【 化 5 8 】



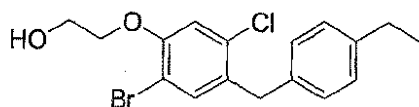
【 0 2 6 6 】

-5 において、1-ブロモ-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-メトキシベンゼン(AS)(5.1 g, 15 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(15 mL)にBBr₃のジクロロメタン溶液(1M, 20 mL)を滴下した。BBr₃の滴下後、反応液を室温に戻し、2時間攪拌し、TLCで反応が終了したのを確認した。反応液は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄した。濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層を濾過して濃縮し、ATを油状物として得た(4.49 g, 収率92%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.22 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 2 6 7 】

2-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノキシ)エタノールの製造(中間体AU)

【 化 5 9 】



【 0 2 6 8 】

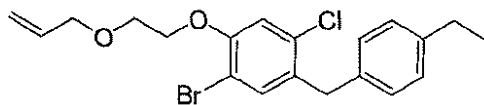
2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノール(AT)(3.26 g, 10 mmol)の無水DMF溶液(15 mL)に水素化ナトリウム(0.72 g, 30 mmol)をゆっくり加えた。反応液は2時間、室温で攪拌した後、2-ブロモエタノール(3.75 g, 30 mmol)を加え、反応液を45 に加熱し、一晚攪拌した。TLCで反応の収量を確認した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水および食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を濾過して濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、AUを油状物として得た(3.00 g, 収率81%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.32 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.57 ~ 3.99 (m, 4H), 2.64 (q, J = 7

.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 2 6 9 】

1-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンゼンの製造(中間体AV)

【 化 6 0 】



10

【 0 2 7 0 】

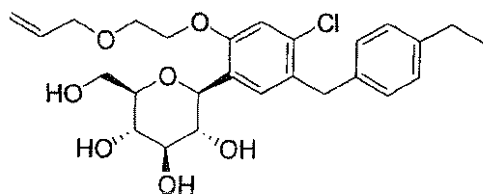
2-(2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノキシ)エタノール(AU)(1.85 g, 5 mmol)のDMF溶液(10 mL)に水素化ナトリウム(0.36 g, 15 mmol)をゆっくり加え、反応液を室温で2時間攪拌した。臭化アリル(1.82 g, 15 mmol)を滴下し、反応液を45℃に加熱し、一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水および食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機層を濾過して濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、AVを油状物として得た(1.74 g, 収率85%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.31 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20

【 0 2 7 1 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物AW)

【 化 6 1 】



30

【 0 2 7 2 】

-78℃において、1-(2-(アリルオキシ)エトキシ)-2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンゼン(AV)(1.74 g, 4.25 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(10 mL)にn-ブチルリチウム(2.9 M, 1.76 mL)を滴下し、1時間攪拌した。-78℃において反応液を(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリメチルシリルオキシ-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オン(2.18 g, 4.68 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)に加えた。-78℃において2時間攪拌後、出発物質が消失した。メタンスルホン酸(1 g, メタノール溶液10 mL)でクエンチした後、反応液を室温に戻し、一晩攪拌し、水(20 mL)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、粗生成物を得た(0.8 g, R_f = 0.1-0.2, 酢酸エチル:石油エーテル = 2:1)。粗生成物を無水アセトニトリル(10 mL)に溶かし、トリエチルシラン(1 mL)を加えた。反応液を-5℃に冷却し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.6 mL)を滴下した。反応液を20℃に戻し、一晩攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によってクエンチし、溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水および食塩水で洗浄した。残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し濃縮し、固形物を得た。これを、分取HPLCにより精製し、凍結乾燥し、最終生成物AWを白色粉末として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.34 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 7.04 (s,

40

50

1H), 5.96 (m, 1H), 5.28~5.35 (m, 1H), 5.17~5.22 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.03~4.15 (m, 4H), 3.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.79~3.87 (m, 2H), 3.62~3.72 (m, 1H), 3.45~3.51 (m, 2H), 3.35~3.44 (m, 2H), 3.29~3.31 (m, 4H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

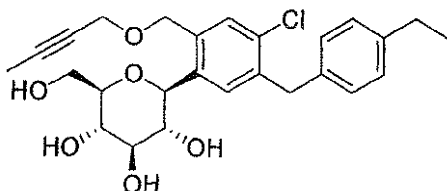
実施例31

【 0 2 7 3 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物AX)

【 化 6 2 】

10



【 0 2 7 4 】

化合物AXは、実施例1に記載した方法と類似の方法により製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.84 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.18 (d, J = 2.4Hz, 2H), 4.10 (d, J = 15.2Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.61 (q, J = 7.6Hz, 2H), 1.90 (t, J = 2.4Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H); LC-MS (m/z) 475 [(M+1)⁺], 492 [(M+18)⁺], 519 [(M+45)⁻].

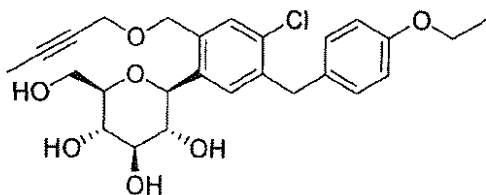
20

実施例32

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物AY)

【 化 6 3 】

30



【 0 2 7 5 】

化合物AYは、実施例1に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.80 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 14.8Hz, 20.8Hz, 2H), 3.96 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.86 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J = 2.0Hz, 3H), 1.34 (t, J = 6.8Hz, 3H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁻].

40

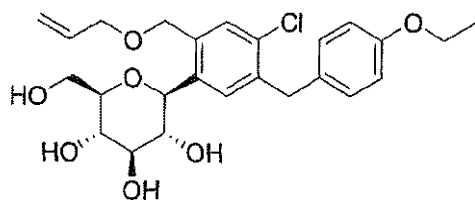
実施例33

【 0 2 7 6 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(アリルオキシメチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物AZ)

)

【化 6 4】



【 0 2 7 7 】

化合物AZは、実施例1に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 [(M+1)⁺], 523 [(M+45)⁻].

10

実施例34

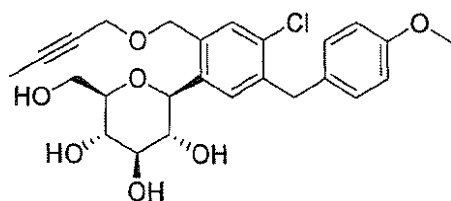
【 0 2 7 8 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-メトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

20

(化合物BA)

【化 6 5】



【 0 2 7 9 】

化合物BAは、実施例1に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.0 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻].

30

実施例35

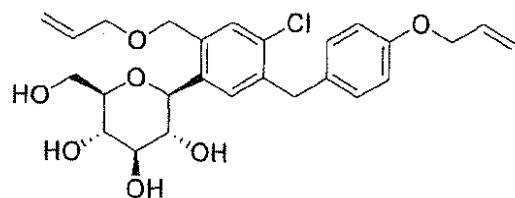
【 0 2 8 0 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(アリルオキシ)ベンジル)-2-(アリルオキシメチル)-4-クロロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

40

(化合物 BB)

【化 6 6】



【 0 2 8 1 】

50

化合物BBは、実施例1に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 2H), 5.24 (m, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁻].

実施例36

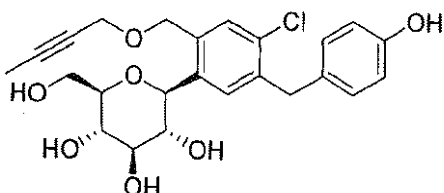
【0282】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-2-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-ヒドロキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

10

の製造(化合物 BC)

【化67】



【0283】

20

化合物BCは、実施例1に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8 Hz, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.0 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 463 [(M+1)⁺], 507 [(M+45)⁻].

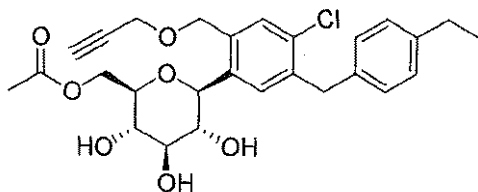
実施例37

【0284】

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテートの製造(化合物 BD)

30

【化68】



【0285】

化合物 BDは、上述した方法と類似の、当業者にとって知られた方法により合成した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 503 [(M+1)⁺], 547 [(M+45)⁻].

40

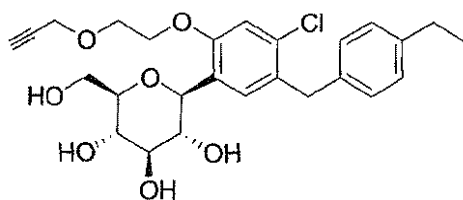
実施例38

【0286】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物 BE)

50

【化 6 9】



【 0 2 8 7】

化合物BEは、実施例30に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.36 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84~3.96 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.39~3.54 (m, 4H), 3.33 (m, 3H), 2.61 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁻].

10

実施例39

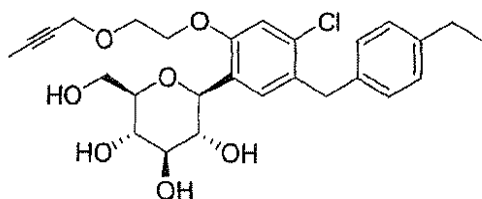
【 0 2 8 8】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(ブチ-2-イニルオキシ)エトキシ)-4-クロロ-5-(4-エチルペンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物 BF)

【化 7 0】

20



【 0 2 8 9】

化合物BFは、実施例30に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.35 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84~3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48~3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.59 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J=2.4 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 505 [(M+1)⁺], 522 [(M+18)⁺], 549 [(M+45)⁻].

30

実施例40

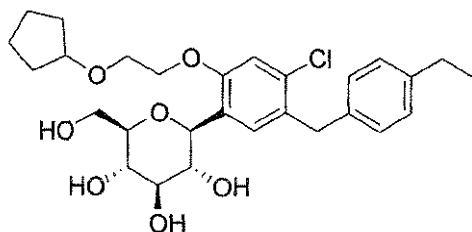
【 0 2 9 0】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-(2-(シクロペンチルオキシ)エトキシ)-5-(4-エチルペンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物 BG)

【化 7 1】

40



【 0 2 9 1】

化合物BGは、実施例30に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (d, J=3.2 Hz, 2H), 3.84~3.87 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.65~

50

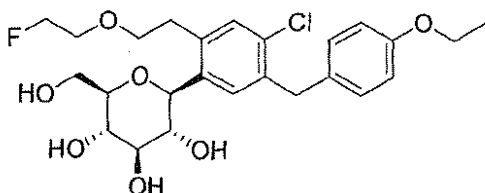
3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.60 (dd, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.72 ~ 1.81 (m, 6H), 1.57 ~ 1.59 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 521 $[(M+1)^+]$, 565 $[(M+45)^-]$ 。

実施例41

【0292】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(化合物BH)

【化72】



10

【0293】

化合物BHは、実施例9および20に記載した方法と類似の方法を用いて製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.47 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS ESI^+ (m/z) 499 $(M+1)^+$, 516 $(M+18)^+$; ESI^- (m/z) 543 $(M+45)^-$ 。

20

実施例42

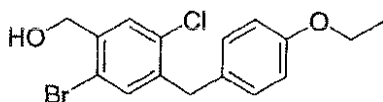
【0294】

本実施例では、化合物BOを図14に従い製造する方法を説明する。この一般的方法は、本発明の他の化合物にも用いることができる。

【0295】

(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エトキシベンジル)フェニル)メタノールの製造(中間体BI)

【化73】



30

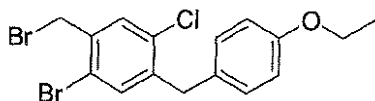
【0296】

化合物BIは、実施例1に記載した方法と類似の方法、具体的には、中間体Fの製造において、エトキシベンゼンをエチルベンゼンに置き換えて製造した。

【0297】

1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)ベンゼンの製造(中間体BJ)

【化74】



40

【0298】

0、攪拌下、中間体BI (3.12 g, 8.776 mmol)のトルエン溶液(20 mL)に PBr_3 (0.91 mL, 9.654 mmol)を加えた。反応液を100 に加熱し、4.5時間攪拌した。0.2 mLの PBr_3 を追加し、続けて100 で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水20 mLでクエンチした。この溶液を酢酸エチル(30 mL \times 3)で抽出し、有機層を合わせ水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発性物質を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィ(溶出

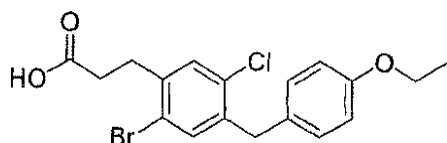
50

溶媒は、酢酸エチル:石油エーテル = 1:30)により精製し、2.8 gの中間体BJを得た。

【0299】

3-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エトキシベンジル)フェニル)プロパン酸の製造(中間体BK)

【化75】



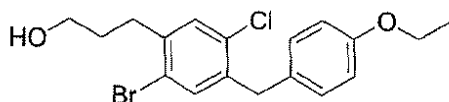
【0300】

酢酸ナトリウムの溶液に(0.84g ナトリウムおよび10 mLのエタノールから調製した新しいもの)にジエチルマロン酸(5.53 mL, 0.036 mol)のエタノール溶液(10 mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、この溶液を1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)ベンゼン(BJ)(2.8 g, 0.0067 mol)のエタノール懸濁液(10 mL)に加え、80 で一晩攪拌した。エタノールを蒸留により除去した。残溶液を0 に冷却し、水で希釈し、濃塩酸でpH 2の酸性にした。水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣を40 mLのエタノールおよび50 mLの水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。反応液を加熱して4時間還流し、エタノールを蒸留により除去した。反応液を0 に冷却し、50 mLのHClを加えた後、加熱して還流し、一晩攪拌した。反応液をpH 12の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。水層をpH 2の酸性にし、沈殿物を集めた。フィルター上の固体を水で洗浄し、真空乾燥し、1.07 gの中間体BKを得た。

【0301】

3-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エトキシベンジル)フェニル)プロパン-1-オールの製造(中間体BL)

【化76】



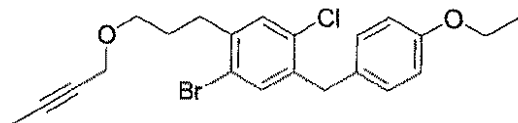
【0302】

0 において、3-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エトキシベンジル)フェニル)プロパン酸(BK)(0.5 g, 1.26 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(8 mL)にBH₃のMe₂S溶液(2M, 3.15 mL, 6.29 mmol)を加えた。0 において、30分攪拌した後、反応液を室温に戻し、一晩攪拌した。反応液に水を滴下して、ガスが出なくなるまでゆっくりクエンチした。反応液は、20 mLの酢酸エチルにより抽出し、飽和Na₂CO₃水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、0.268 gの粗中間体BLを得、それ以上の精製は行わずに次のステップに用いた。

【0303】

1-ブロモ-2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)ベンゼンの製造(中間体BM)

【化77】



【0304】

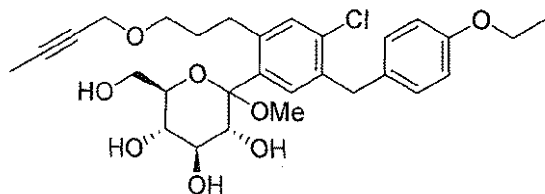
3-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エトキシベンジル)フェニル)プロパン-1-オール(BL)(0.268 g, 0.70 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)に水素化ナトリウム(0.034 g, 0.84 mmol, 60%)を加え、40分攪拌した。1-ブロモ-2-ブチン(0.094 mL, 1.05 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、

水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、分取TLC(溶出溶媒は、酢酸エチル:石油エーテル=1:10)により精製し、0.2 gの粗中間体BMを得た。

【 0 3 0 5 】

(3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(中間体BN)

【 化 7 8 】



10

【 0 3 0 6 】

アルゴン雰囲気下、-78 において、1-ブromo-2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)ベンゼン (BM) (0.2 g, 0.459 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン:トルエン溶液(1:2, 3 mL)に、反応液が-70 以下になるように維持しながら、あらかじめ-78 に冷却しておいた2.5M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(0.22 mL)を滴下した。40分攪拌した後、反応液を、カニュレを用いて、-78 の(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オン (0.279 g, 0.597 mmol)のトルエン溶液(2.5 mL)に、反応液が-70 以下になるように維持しながら、移した。反応液を-78 で3時間攪拌後、-75 以下で、MeSO₃H (0.093 g, 0.964 mmol)のメタノール溶液(2.5mL)を滴下した。滴下後、反応液を室温まで徐々に昇温し、一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣を分取TLC(溶出溶媒は、酢酸エチル:石油エーテル=1:5)により精製し、0.11 gの中間体BNを得た。

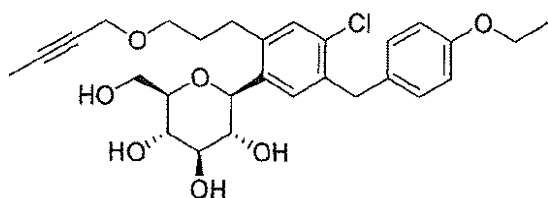
20

【 0 3 0 7 】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(ブチ-2-イニルオキシ)プロピル)-4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物 B0)

【 化 7 9 】



40

【 0 3 0 8 】

-20 において、中間体BN (0.11 g)の無水アセトニトリル:ジクロロメタン溶液(1:1, 3 mL)にトリエチルシラン (0.13 mL, 0.802 mmol)を加えた。続いて、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.076 mL, 0.601 mmol)を滴下した。滴下後、-15 において3.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。揮発性物質を減圧下除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、分取LC-MSで精製して、化合物B0(0.045 g)を得た。¹H-NMR (CD₃OD): 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.11~7.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.81~6.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 4.8, 2 Hz, 2H), 4.01~3.96 (m, 4H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.68~3.64 (m, 1H), 3.52~3.48 (m, 4H), 3.41~3.39

50

(m, 2H), 2.89 ~ 2.84 (dt, 1H), 2.74 ~ 2.69 (dt, 1H), 1.90 ~ 1.82 (m, 5H), 1.37 ~ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS ESI (m/z): 519 (M+H)⁺。

実施例43

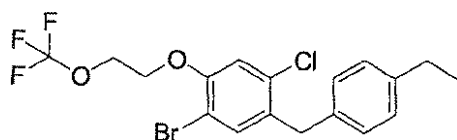
【0309】

実施例43および44では、製造した化合物の構造決定を以下の方法に従って行った。¹H-NMRデータは、Varian Mercury 300 分光器を用いて300 MHzで行い、TMSを内部標準物質として化学シフトを測定した。液体クロマトグラフィエレクトロスプレーイオン化質量分析(LC-ESI-MS)は、Shimadzu LC-10AD vp series HPLCポンプおよび2波長UV検出器、Gilson 215 オートサンプラー、Sedex 75c 蒸発光散乱(ELS)検出器およびPE/Sciex API 150EX 質量分析器から構成される装置によって行った。ELS検出器は、40 、読取り回数7回、および、N2気圧は3.3気圧にセットされている。Turbo IonSpray源は、API 150を用い、イオンスプレー電圧5 kV、300 、およびオリフィスおよびリング電圧は、それぞれ5 Vおよび175 Vである。陽イオンは、Q1が160から650 m/zまで測定可能であり、試料は、いずれもPhenomenex Gemini 5 μm C18カラムに、5.0 μL注入した。移動相は、両溶媒とも0.05%のギ酸を含み、HPLC グレード水(A)およびHPLC グレードアセトニトリル(B)を用い、流速 2 mL/分で、0.00 分, 95% A, 5% B; 4.00 分, 0% A, 100% B; 5.80 分, 0% A, 100% B; 6.00 分, 95% A, 5% B; 7.00 分, 95% A, 5% Bの勾配で行った。

【0310】

1-ブromo-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)-エトキシ)ベンゼンの製造(中間体BP)

【化80】



【0311】

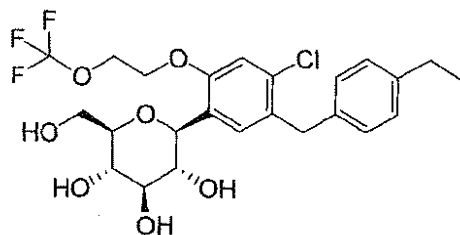
2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノール(AT) (0.12 g, 0.38 mmol)の無水アセトニトリル溶液(4 mL)にカリウムt-ブトキシド[tert-ブタノールの1.0 M溶液](380 μL, 0.38 mmol)を加え、続いて2-(トリフルオロメトキシ)エチルトリフルオロメタンスルホン酸塩(0.10 g, 0.38 mmol) [Journal of Organic Chemistry, 2001, 66, 1061-1063 に従って調製した。]を加え、15時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルと食塩水に分配させた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCにより精製し、中間体BP (0.06 g, 36%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.31 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0312】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール

の製造(化合物BQ)

【化81】



【0313】

-78 において、1-ブromo-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)

シ)-エトキシ)ベンゼン(BP)(60 mg, 0.14 mmol)および(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オン(0.19 g, 0.41 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(2 mL)にn-ブチルリチウム溶液(2.5 M, 0.11 mL)を15分以上かけて滴下した。反応液を-78 で1時間攪拌した。メタンスルホン酸(20 μ Lの0.5 mL メタノール溶液)を加えた後、室温に昇温し、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配させた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(5%メタノールのジクロロメタン溶液)により精製し、粗生成物を得た。粗生成物(10 mg, 0.018 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(2 mL)を、0 においてトリエチルシラン(6.3 mg, 0.05 mmol)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(3.7 mg, 0.05 mmol)を加えた。0 において1時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。残渣を分取HPLCにより精製し、化合物BQを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.21 (s, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.29 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.74-3.49 (m, 6H), 2.61 (m, 3H), 1.20 (m, 3H)。

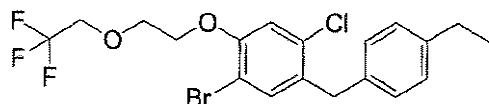
10

実施例44

【0314】

1-ブロモ-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ベンゼンの製造(中間体BR)

【化82】



20

【0315】

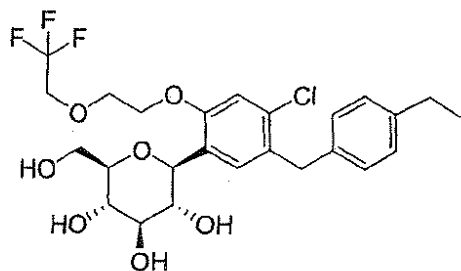
2-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)フェノキシ)エタノール(AU)(0.53 g, 1.4 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(4 mL)に2,2,2-トリフルオロエタノール(0.43 g, 4.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン ポリスチレン樹脂(0.57 g, 2.2 mmol)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、45 で2時間加熱した。反応液をセライトに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびヘキサンによる勾配溶出)により精製し、中間体BRを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.36 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 8H), 2.67 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

30

【0316】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物BS)

【化83】



40

【0317】

-78 1-ブロモ-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)ベンゼン(BR)(96 mg, 0.21 mmol)および(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オン(0.20 g, 0.43 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(3 mL)にn-ブチルリチウム(1.6 M, 0.40

50

mL)を15分以上かけて滴下した。反応溶液を-78℃で30分攪拌した。メタンスルホン酸(61 μLの1.0 mLメタノール溶液)でクエンチした後、室温に戻し、一晚攪拌した。反応液をシリカゲルにより濾過し、分取TLC(溶出溶媒は、7%メタノールのジクロロメタン溶液)により精製し、粗生成物を得た。粗生成物のアセトニトリル:ジクロロメタン溶液(1:1, 4 mL)にトリエチルシラン(200 μL)を加え、-40℃に冷却した。この反応溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(40 μL)を加え、2時間以上かけて0℃に戻した。トリエチルアミン(100 μL)を加え、この溶液を減圧濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、化合物BSを得た。¹H-NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.32 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16-3.96 (m, 8 H), 3.66-3.30 (m, 7 H), 2.57 (q, J = 7.5, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS ESI m/z 532.8 (M-1)。

10

実施例45

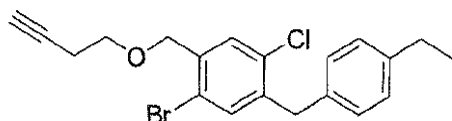
【0318】

本実施例では、化合物BXを図15に従い製造する方法を説明する。この一般的方法は、本発明の他の化合物にも用いることができる。

【0319】

1-ブロモ-2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)ベンゼンの製造(中間体BT)

【化84】



20

【0320】

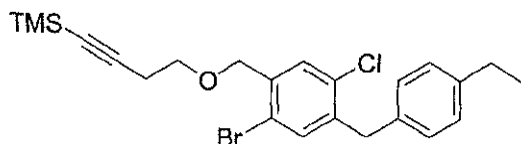
1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)ベンゼン(200 mg, 0.497 mmol)のトルエン溶液(2 mL)に水酸化ナトリウム(60 mg, 1.5 mmol)を加え、ブチ-3-イン-1-オール(53 mg, 1.17 mmol)およびTBAI(8.5 mg, 0.023 mmol)を続けて加えた。70℃で一晩攪拌した後、反応液を水で希釈した。反応液は酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濃縮し、残渣を分取TLCにより精製し、96 mgの標題化合物を得た。

30

【0321】

(4-(2-ブロモ-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンジルオキシ)ブチ-1-イニル)トリメチルシランの製造(中間体BU)

【化85】



【0322】

-78℃において、1-ブロモ-2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)ベンゼン(BT)(96 mg, 0.245 mmol)にLDA(2Mテトラヒドロフラン溶液, 0.18 mL, 0.36 mmol)を加えた。20分間攪拌後、TMS-Cl(50 μL, 0.393 mmol)を加え、さらに2.5時間攪拌した。反応液を-78℃で70分攪拌した後、室温に戻して1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濃縮し、残渣を分取TLCで精製し、72 mgの標題化合物を得た。

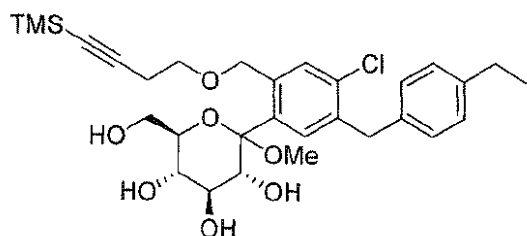
40

【0323】

(3R,4S,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((4-(トリメチルシリル)ブチ-3-イニルオキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールの製造(中間体BV)

50

【化 8 6】



【 0 3 2 4】

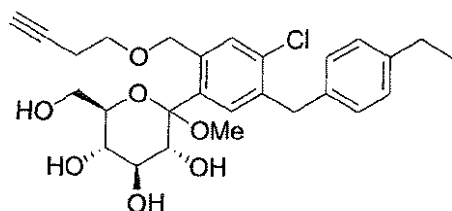
(4-(2-ブromo-5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)ベンジルオキシ)ブチ-1-イニル)トリメチルシラン (BU) (72 mg) と (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-((トリメチルシリルオキシ)メチル)-テトラヒドロピラン-2-オンを濃縮した。その方法は、実施例1において中間体Hの製造に用いた方法と類似の方法である。この手順により94 mg の粗標題化合物を得た。LC-MS (m/z): 621 $[M+HCO_2]^-$ 。

10

【 0 3 2 5】

(3R,4S,5S,6R)-2-(2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール の製造 (中間体BW)

【化 8 7】



20

【 0 3 2 6】

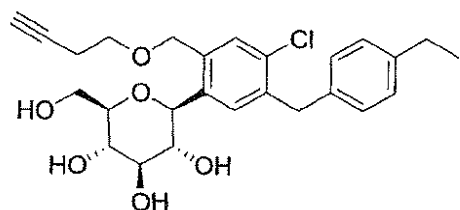
前述のステップにより得られた粗生成物(BV)のメタノール溶液(1 mL)に K_2CO_3 (33 mg, 0.239 mmol)を加えた。反応液を一晩攪拌し、揮発性物質を除いた。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、12 mgの標題化合物を得た。LC-MS (m/z): 549 $[M+HCO_2]^-$ 。

30

【 0 3 2 7】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール の製造 (化合物BX)

【化 8 8】



40

【 0 3 2 8】

-30 °Cにおいて、(3R,4S,5S,6R)-2-(2-((ブチ-3-イニルオキシ)メチル)-4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(BW) (12 mg, 0.0238 mmol) のジクロロメタン:アセトニトリル溶液(1:1, 0.5 mL)にトリエチルシラン(16 μ L, 0.1 mmol)、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(10 μ L, 0.0789 mmol)を加えた。4時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。反応液を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

50

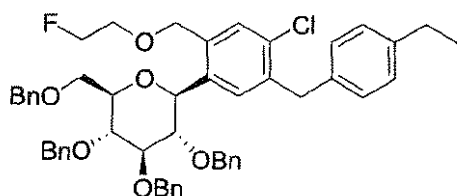
で乾燥した。この溶液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、3.5 mgの標題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.30 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS (m/z): 475 [M+H]⁺, 519 [M+HCO₂]⁻。

実施例46

【0329】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロエトキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピランの製造(中間体BY)

【化89】



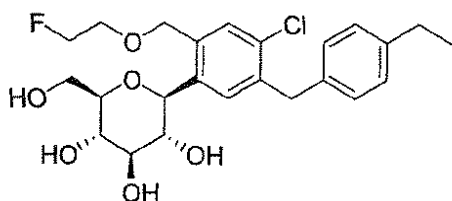
【0330】

-78 °Cにおいて、2-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)エタノール(中間体O-3)(60 mg, 0.07 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)にDAST(17 mg, 0.011 mmol)を滴下した。ゆっくり室温に戻し、3時間攪拌した。反応液をメタノール(2 mL)でクエンチし、乾燥するまで減圧濃縮し、残渣を分取TLCにより精製し、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロエトキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体BY)(30 mg, 0.07 mmol, 収率49.9%)を得た。

【0331】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エチルベンジル)-2-((2-フルオロエトキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物BZ)

【化90】



【0332】

化合物BZは、中間体BYから、実施例6に記載した方法と類似の脱ベンジル化により製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (s, 4H), 4.81 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 7.8 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.8 Hz, 3H); MS (m/z) (ESI⁺) 469 [M+1]⁺, 486 [M+18]⁺, (ESI⁻) 513 [M+45]⁻。

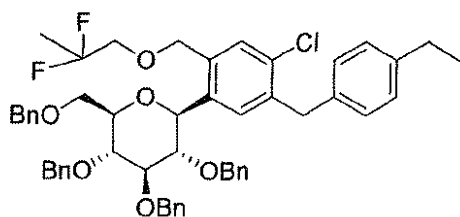
実施例47

【0333】

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒ

ドロ-2H-ピランの製造(中間体CA)

【化91】



【0334】

10

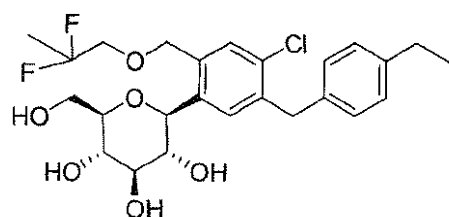
-78 °Cにおいて、1-(5-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジルオキシ)プロパン-2-オン(中間体T-1)(60 mg, 0.07 mmol)ジクロロメタン溶液(6 mL)にDAST (1.22 mL, 0.18 mmol)を滴下した。反応溶液をゆっくり室温に戻し、3時間撹拌した。反応液をメタノール(2 mL)でクエンチし、減圧濃縮し、残渣を分取TLCにより精製し、(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(中間体CA)(42 mg, 0.048 mmol, 収率68.1%)を得た。

【0335】

20

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-2-((2,2-ジフルオロプロポキシ)メチル)-5-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物CB)の製造(化合物CB)

【化92】



30

【0336】

化合物CBは、中間体CAから、実施例6に記載した方法と類似の脱ベンジル化により製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 7.8 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 18.4 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.8 Hz, 3H); MS (m/z) (ESI)⁺ 518 [M+18]⁺, (ESI)⁻ 545 [M+45]⁻。

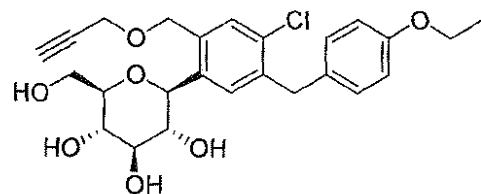
実施例48

【0337】

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物CC)の製造(化合物CC)

40

【化93】



【0338】

15 において、(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エトキシ

50

ベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート(実施例1および実施例5に記載の方法と類似の方法により調整した。251 mg, 0.39 mmol)のテトラヒドロフラン:メタノール:水溶液(2:3:1, 6.0 mL)に水酸化リチウム水和物(19.7 mg, 0.47 mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、反応の終了をHPLCで確認した。反応液を濃縮し、残渣を20 mLの酢酸エチルに溶解した。有機層を食塩水(20 mL)および5% KHSO₄の食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル:メタノール = 8:80:1, R_f = 0.45)により精製し、白色固体として156 mgの標題化合物を得た(収率84% ; HPLCによる純度99.2%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.86 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 1.36 (t, J=6.8 Hz, 3H) ; LC-MS (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻].

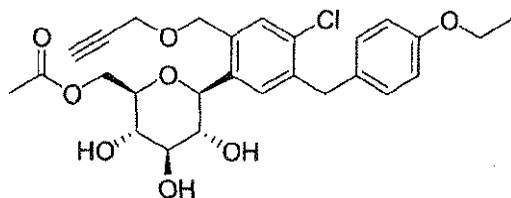
10

実施例49

【0339】

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテートの製造(化合物CD)

【化94】



20

【0340】

15 において、(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(4-クロロ-5-(4-エトキシベンジル)-2-((プロピ-2-イニルオキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリアセテート(実施例1および実施例5に記載の方法と類似の方法により調整した。251 mg, 0.39 mmol)のテトラヒドロフラン:メタノール:水溶液(2:3:1, 6.0 mL)に水酸化リチウム水和物(16.4 mg, 0.39 mmol)を加え、室温で5時間攪拌後、反応の終了をHPLCで確認した。反応液を濃縮し、残渣を20 mLの酢酸エチルに溶解した。有機層を食塩水(20 mL)および5% KHSO₄の食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル:メタノール = 8:80:1, R_f = 0.45)により精製し、白色固体として160 mgの標題化合物を得た(収率79.2% ; HPLCによる純度99.1%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H) ; LC-MS (m/z) 519 [(M+1)⁺], 563 [(M+45)⁻].

30

40

実施例50

【0341】

本発明の化合物のSGLT阻害剤効果は、以下の手順により測定した。

【0342】

ヒトSGLT2発現ベクターの製造

【0343】

全長のヒトSGLT2 (GenScript Corporation)を発現するcDNAクローンを、pEAK15発現ベクターのHind IIIおよびNot I領域でサブクローンした。cDNAの導入によって生成したクローンは制限分析により確認された。

50

【 0 3 4 4 】

ヒトSGLT2を安定的に発現する細胞株の製造

【 0 3 4 5 】

プラスミド含有ヒトSGLT2をNsi Iにより直線化し、アガロースゲル電気泳動により精製した。Lipofectamine 2000 Transfection 試薬 (Invitrogen Corporation)を用いて、DNAをHEK293.ETN細胞に導入し、10% ウシ胎児血清(FBS)を含む、Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)を37℃、5% CO₂存在下において、24時間培養した。形質転換体は、2週間ピューロマイシン(Invitrogen Corporation)を培地に与え、選別されたピューロマイシン耐性細胞を回収し、新しい96-wellプレートに撒き(1つのwellに1つの細胞)、細胞が融合するまで培養した。以下に示す方法で行われるメチル- α -D-[U-¹⁴C]グルコピラノシドの取り込みアッセイの際、ピューロマイシン耐性クローンを測定することにより、SGLT2活性を評価した。バックグラウンドに対して最も高い取り込みを示したものは、メチル- α -D-[U-¹⁴C]グルコピラノシドであった。

10

【 0 3 4 6 】

ヒトSGLT1発現細胞の製造

【 0 3 4 7 】

pDream2.1の発現細胞における全長のヒトhuman SGLT1 cDNAは、GenScript Corporationから得られ、Escherichia coli株のDH5 α を用いて、アンピシリン含有のLuria-Bertani(LB)培地で増殖させた。プラスミドDNAは、QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc.)を用いて単離できる。ヒトSGLT1発現プラスミドDNAをLipofectamine 2000 Transfection 試薬を用いて、当該製造業者のプロトコルに従い、COS-7細胞(American Type Culture Collection)に導入した。導入された細胞は、-80℃でDMEM含有10%ジメチルスルホキシド(DMSO)において保存した。

20

【 0 3 4 8 】

メチル- α -D-[U-¹⁴C]グルコピラノシド取り込みアッセイ

【 0 3 4 9 】

アッセイの48時間前に、37℃で5% CO₂した培養したDMEM含有10% FBS (100 μ Lの培地を含む各wellごとに 1x10⁵ 細胞)中、SGLT1またはSGLT2の発現細胞を96-well ScintiPlate (PerkinElmer, Inc.)に撒いた。細胞は、150 μ Lのナトリウム含有緩衝液(137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 10 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン/N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-エタンスルホン酸(137 mM N-メチル-グルタミン, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 10 mM Tris/Hepes, pH 7.2) [Tris/Hepes], pH 7.2)または、ナトリウム非含有緩衝液によって洗浄した。試料は、ナトリウム含有または、ナトリウム非含有緩衝液に50 μ Lともに40 μ Ci/mL メチル- α -D-[U-¹⁴C]グルコピラノシド (Amersham Biosciences/GE Healthcare)を含み、各wellごとに、25%ヒト血清が含まれているもの(記号に()がついている)と含まれていないもの(記号に()がついていない)に分けられる。37℃で培養され、2時間(SGLT1アッセイ)または1.5時間(SGLT2アッセイ)培養した。細胞は、2回、150 μ Lの洗浄用緩衝液(137 mM N-methylglucamine, 10 mM Tris/Hepes, pH 7.2)で洗浄し、TopCountシンチレーションカウンター(PerkinElmer, Inc.)によって、メチル- α -D-[U-¹⁴C]グルコピラノシドの取り込みが定量された。ナトリウム依存性、グルコピラノシドの取り込みは、ナトリウム依存性緩衝液を用いた取り込みから、非依存性緩衝液の取り込みを差し引けばよい(3回の平均値)。

30

40

【表 2】

Table 1		
化合物	IC ₅₀ [*]	
	SGLT2	SGLT1
I	+	+++
K	+	+++
L	+	+++
M	+	+++
N	+	+++
O	+	++
R	+	+++
S	+	+++
T	+	++
W	+	+++
AD	+	+++
AG	+	++
AH	+	++
AI	+	+++
AK	+	+++
AL	+	+++
AM	+	+++
AN	+	++
AO	+	+++
AW	+	+++
AX	(+)	(+++)
AY	+	+++
AZ	+	+++
BA	(+)	(+++)
BB	(+)	(+++)
BC	(+)	(+++)
BD	+	+++
BF	(+)	(+++)
BG	(+)	(+++)
BH	(+)	(++)
BO	(+)	(+++)
BQ	(+)	(+++)
BS	(+)	(+++)
BZ	+	+++
CB	+	+++
CC	(+)	(+++)
CD	(+)	(+++)

*キー:
 + <1 μM
 ++ 1 μM - 10 μM
 +++ >10 μM

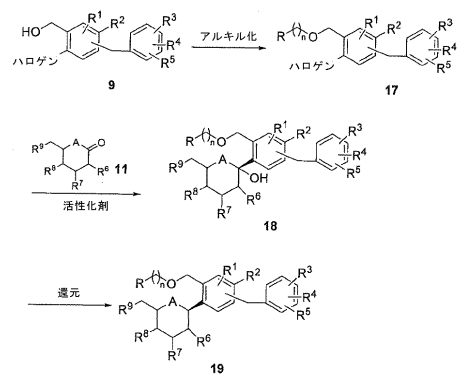
() は、25%ヒト血清中で培養したことを示す。

図1-8は、本発明の化合物の一般的な製造方法を示す。

図9-15は、実施例の化合物のより詳細な製造方法を示す。

【 図 2 】

Figure 2

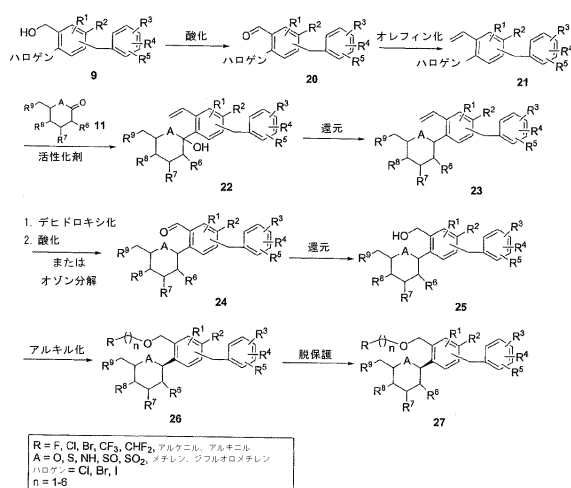


アルキル = C₁-C₃ アルキル
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, アルケニル、アルキニル
A = O, S, NH, SO, SO₂, メチレン、ジワルオロメチレン
ハロゲン = Cl, Br, I
n = 1-6

R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, アルケニル, アルキニル
A = O, S, NH, SO, SO₂, メチレン, ジフルオロメチレン
ハロゲン = Cl, Br, I
n = 1-6

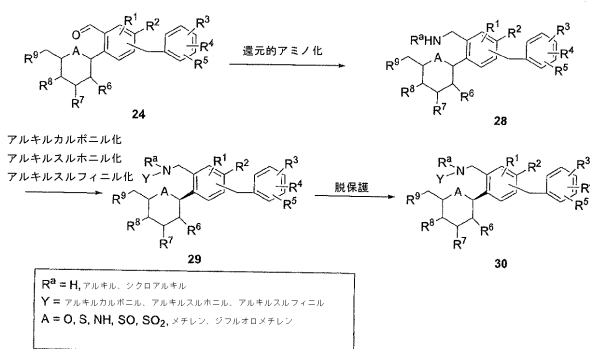
【図 3】

Figure 3



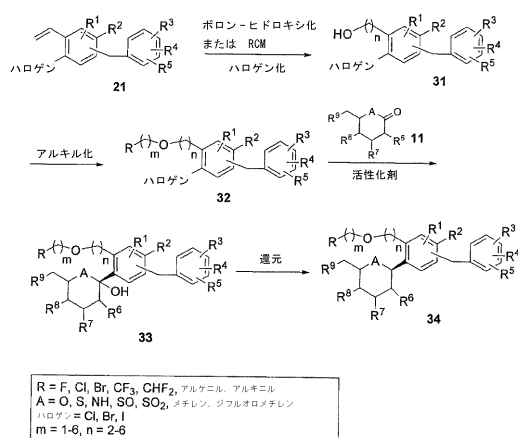
【図 4】

Figure 4



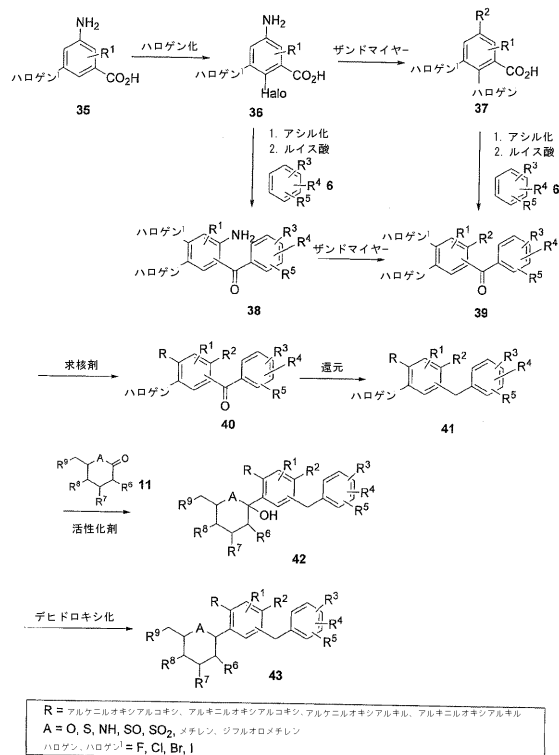
【図 5】

Figure 5

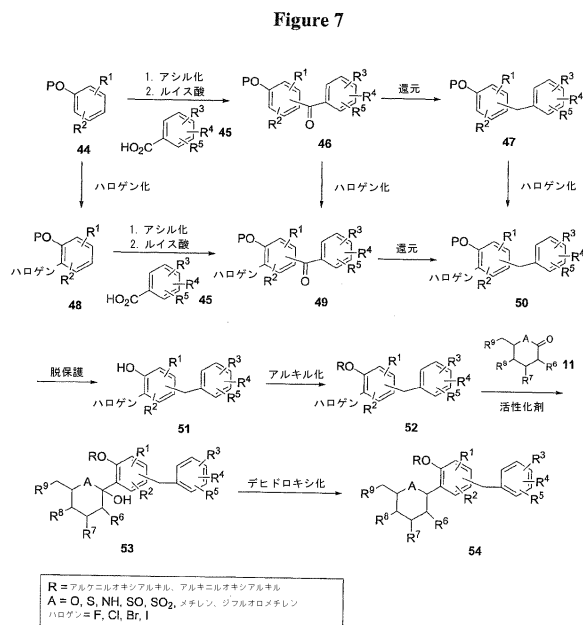


【図 6】

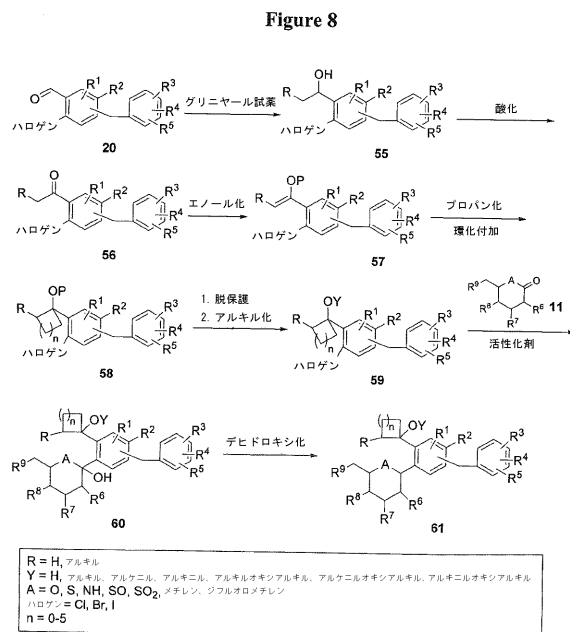
Figure 6



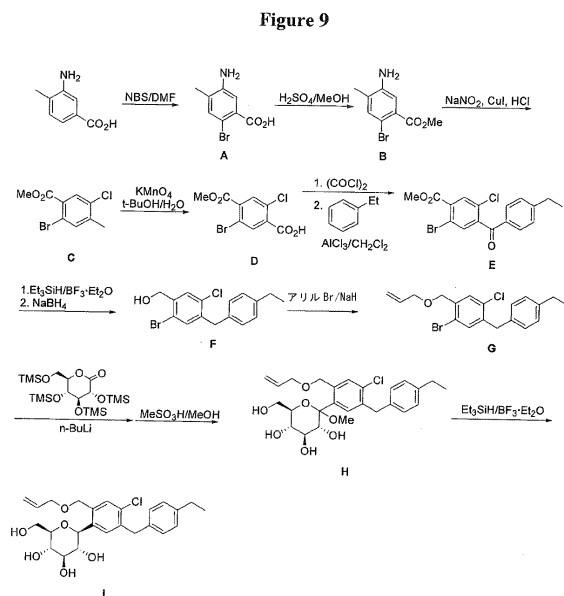
【図 7】



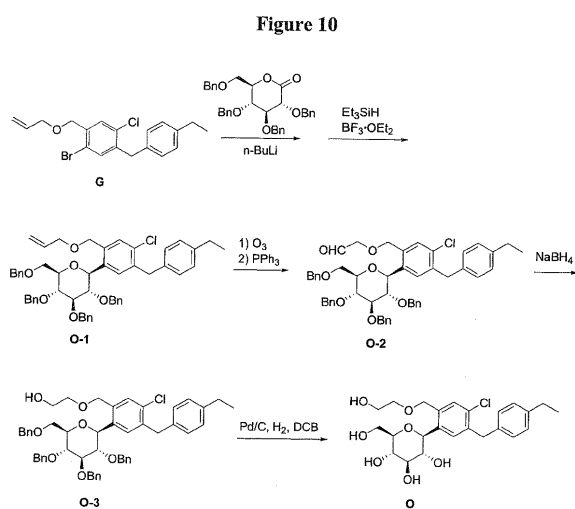
【図 8】



【図 9】

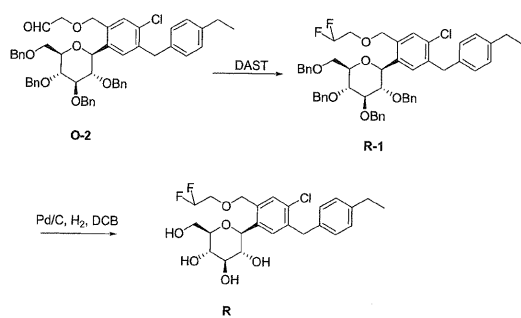


【図 10】



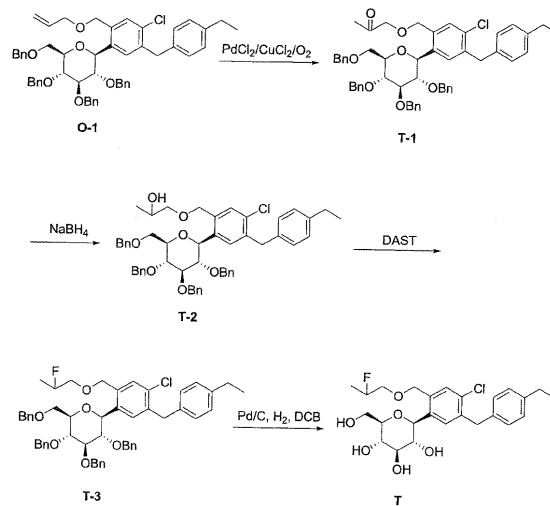
【 図 1 1 】

Figure 11



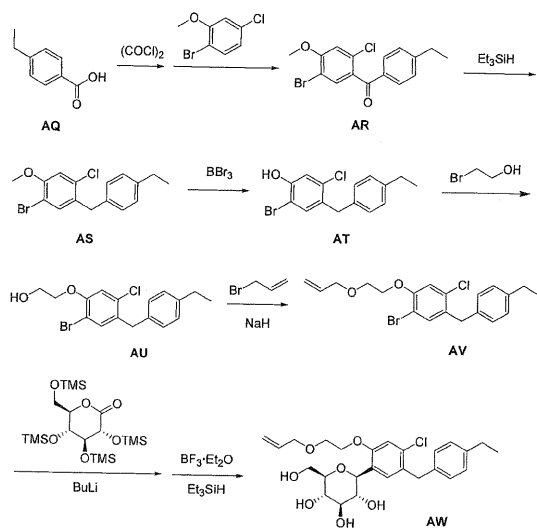
【 図 1 2 】

Figure 12



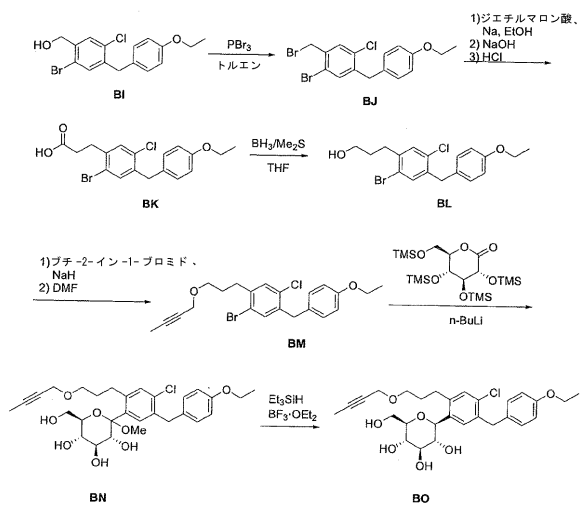
【 図 1 3 】

Figure 13



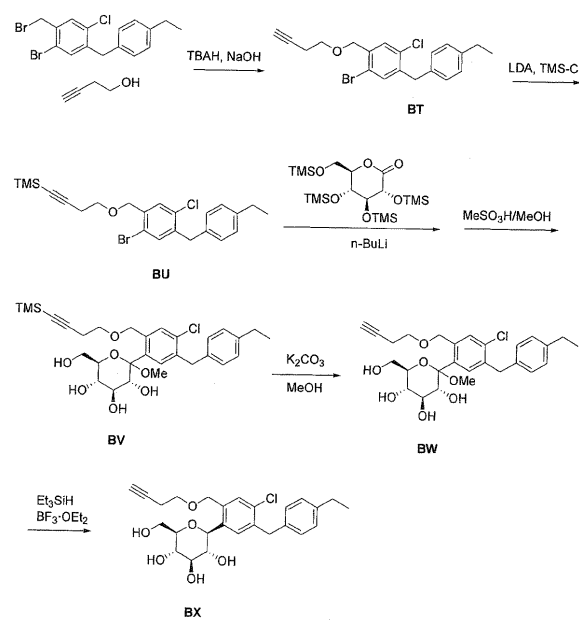
【 図 1 4 】

Figure 14



【 図 15 】

Figure 15



フロントページの続き

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| (51)Int.Cl. | F I |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 K 31/351 (2006.01) | A 6 1 K 31/351 |
| C 0 7 D 407/12 (2006.01) | C 0 7 D 407/12 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
- (72)発明者 ユアンウェイ・チェン
アメリカ合衆国 0 6 4 7 3 コネチカット州ノース・ヘイブン、ブルー・リッジ・レイン 1 5 番
- (72)発明者 フェン・ヤン
アメリカ合衆国 0 7 6 5 7 ニュージャージー州リッジフィールド、セカンド・フロアー、エリザベス・ストリート 8 5 0 番
- (72)発明者 シウ・バイファ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 0 シャンハイ、ブドン・ニュー・エリア、イースト・フアシア・ロード 1 1 5 2 番、ナンバー 9 ビルディング、ルーム 5 0 2
- (72)発明者 リュ・ビンファ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、セカンド・ジャンジアン・トムソン・ガーデン、チェンファイ・ロード 8 2 5 番、ビルディング 4 2、ルーム 1 3 0 3
- (72)発明者 ブライアン・シード
アメリカ合衆国 0 2 1 1 4 マサチューセッツ州ボストン、アパートメント 2 ジェイ、ホーゾン・ブレイス 2 番
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・ハッド
アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア州サンディエゴ、ベイサイド・レイン 2 9 7 7 番
- (72)発明者 チェン・ファウェイ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 6 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、ドンル・ロード 2 0 0 番、ナンバー 4、ルーム 9 0 1
- (72)発明者 ツェリン・シェン
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、フランクリン・ドライブ 8 2 番
- (72)発明者 シウ・ミン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 6 シャンハイ、ミンハン、バオチェン・ロード、1 5 8 ノン、ナンバー 1 4、ルーム 9 0 2
- (72)発明者 ワン・ツォンナ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、チュアンシャ・タウン、シンデ・ロード 7 8 5 番、ビルディング 3 番、ルーム 3 0 1
- (72)発明者 ドゥ・ジヤン
中華人民共和国 2 0 1 8 0 0 シャンハイ、ジアディン・ディストリクト、チンヘ・ロード 4 2 0 番、ビルディング 4 9、ルーム 1 0 2
- (72)発明者 ジャン・リリ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 4 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、ワンバン・シティ・ガーデン、ロンヤン・ロード 1 8 8 0 番、ビルディング 3 3、ルーム 6 0 2
- (72)発明者 シウ・グ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、リュエミン・ガーデン、グアンラン・ロード 1 1 5 5 番、ビルディング 3 6、ルーム 3 0 1
- (72)発明者 ウ・ユエリン
中華人民共和国 2 0 0 1 2 7 シャンハイ、ブドン・ニュー・ディストリクト、サウス・ブドン・ロード 2 1 6 9 番、ルーム 5 0 2

- (56)参考文献 国際公開第2004/080990(WO,A1)
国際公開第2006/073197(WO,A1)
特開2004-359630(JP,A)
国際公開第2005/092877(WO,A1)
国際公開第2006/011469(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)