

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5264183号
(P5264183)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月10日 (2013. 5. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 309/10	(2006. 01)	C O 7 D 309/10	C S P
C O 7 D 405/10	(2006. 01)	C O 7 D 405/10	
C O 7 D 409/10	(2006. 01)	C O 7 D 409/10	
C O 7 D 413/10	(2006. 01)	C O 7 D 413/10	
C O 7 D 417/10	(2006. 01)	C O 7 D 417/10	

請求項の数 8 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-556593 (P2007-556593)
(86) (22) 出願日	平成18年2月20日 (2006. 2. 20)
(65) 公表番号	特表2008-531520 (P2008-531520A)
(43) 公表日	平成20年8月14日 (2008. 8. 14)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/060098
(87) 国際公開番号	W02006/089872
(87) 国際公開日	平成18年8月31日 (2006. 8. 31)
審査請求日	平成21年2月19日 (2009. 2. 19)
(31) 優先権主張番号	05003871.0
(32) 優先日	平成17年2月23日 (2005. 2. 23)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

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

最終頁に続く

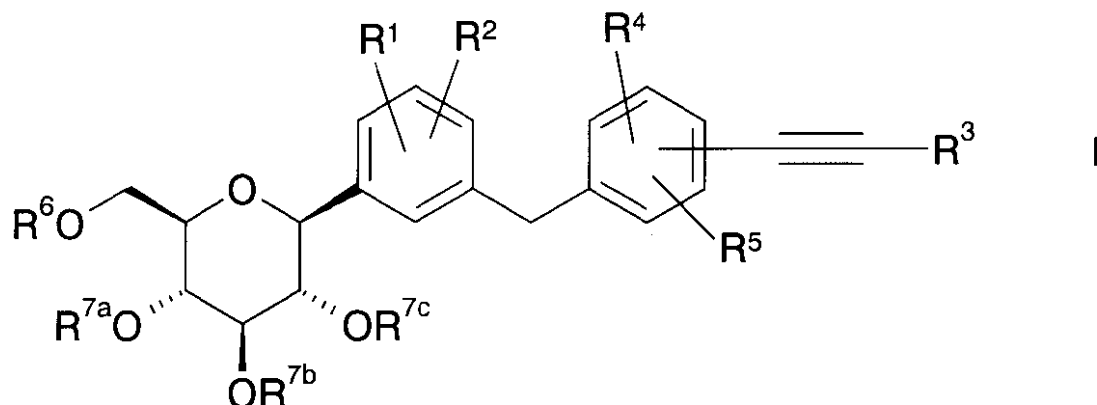
(54) 【発明の名称】 グルコピラノシル置換 ((ヘテロ) アリールエチニル-ベンジル) -ベンゼン誘導体及びナトリウム依存性グルコース共輸送体2 (SGLT2) インヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式Iのグルコピラノシル置換 ((ヘテロ) アリールエチニル-ベンジル) -ベンゼン誘導体、その互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物又はそれらの塩：

【化 1】



{ 式中、

R¹は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル基、C₂₋₆-アルキニル基、C₁₋₄-アルコキシ基、C₂₋₄-アルケニル-C₁₋₄-アルコキシ基、C₂₋₄-アルキニル-C₁₋₄-アルコキ

シ基、1~3フッ素原子により置換されているメチル基、1~5フッ素原子により置換されているエチル基、1~3フッ素原子により置換されているメトキシ基、1~5フッ素原子により置換されているエトキシ基、ヒドロキシ基又は C_{1-3} -アルコキシ基により置換されている C_{1-4} -アルキル基、ヒドロキシ基又は C_{1-3} -アルコキシ基により置換されている C_{2-4} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニル基、 C_{3-7} -シクロアルキル基、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ基、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ基、 C_{5-7} -シクロアルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 C_{5-6} -シクロアルキル基においてメチレン基は0により置換されていてもよく；

R^2 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ基、 C_{1-4} -アルキル基、 C_{1-4} -アルコキシ基、シアノ基又はニトロ基を示し、アルキル基又はアルコキシ基はフッ素により一置換又は多置換されていてもよく、

R^3 は、アリール基又は5員又は6員の単環ヘテロアリール基又は8員、9員又は10員の二環ヘテロアリール基を示し、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSからなる群より独立して選ばれる1~4ヘテロ原子を有し、前記ヘテロアリール基は、単環又は二環の芳香環系の部分として1又は2カルボニル基を有していてもよく；

ヘテロアリール環系のN原子は酸化されて、対応するN-オキシドを形成していてもよく；前記アリール基及びヘテロアリール基中の1以上のメチン基は、置換基 $L1$ で互いに独立して置換されていてもよく；

前記ヘテロアリール基中の1以上のイミノ基は、置換基 R^N で互いに独立して置換されていてもよく；

R^4 、 R^5 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、又は1~3フッ素原子により置換されているメチル基又はメトキシ基を互いに独立して示し、

$L1$ は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-3} -アルキル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、 C_{1-3} -アルキル-アミノ基及びジ(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基から選ばれ；

R^N は、互いに独立して、 C_{1-3} -アルキル基から選ばれ；

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は、互いに独立して、水素、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル基、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル基、アリールカルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル基から選ばれる意味を有し、アリール基は、同一又は異なる基 $L1$ により互いに独立して一置換又は二置換されていてもよく；

前記定義において述べたアリール基は、定義のように置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を意味し；

特に規定しない限り、前記アルキル基は直鎖又は分岐鎖であってもよい}。

【請求項2】

基 R^3 が、アリール基であるか、又は5員又は6員単環ヘテロアリール基であり、用語「5員又は6員単環ヘテロアリール基」は、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピリジル基又はテトラゾリル基、又は

ピロリル基、フラニル基、チエニル基又はピリジル基(1又は2のメチン基は、各場合において窒素原子により置換されている)を示し、

前記ヘテロアリール基は、芳香環系の部分として1又は2のカルボニル基を保持していてもよく；

ヘテロアリール環系のN原子は酸化され、対応するN-オキシドを形成していてもよく；

前記フェニル又は前記ヘテロアリール基中の1以上のメチン基が、置換基 $L1$ で互いに独立して置換されていてもよく；

前記ヘテロアリール基中の1以上のイミノ基が、置換基 R^N で互いに独立して置換されていてもよく；

$L1$ 及び R^N が、請求項1に定義の通りである、請求項1に記載のグルコピラノシル置換(ヘテロ)アリールエチニル-ベンゼン誘導体。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

基 R^1 が、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル基、 C_{1-4} -アルコキシ基、1~3フッ素原子により置換されているメチル基、1~3フッ素原子により置換されているメトキシ基、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ基又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ基(C_{5-6} -シクロアルキル基において、メチレン基はOにより置換されていてもよい)を示す、請求項 1 又は 2 に記載のグルコピラノシル置換(ヘテロ)アリールエチニル-ベンゼン誘導体。

【請求項 4】

基 R^2 が、水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基、エトキシ基又は1~3フッ素原子により置換されているメチル基を示す、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のグルコピラノシルベンゼン誘導体。

10

【請求項 5】

基 R^4 及び/又は R^5 が、互いに独立して、水素又はフッ素を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体。

【請求項 6】

基 R^6 が、水素、(C_{1-8} -アルキル)オキシカルボニル基、 C_{1-8} -アルキルカルボニル基又はベンゾイル基を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体。

【請求項 7】

基 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が、水素を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体。

20

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の、無機酸又は有機酸との生理学的に許容され得る塩。

【発明の詳細な説明】

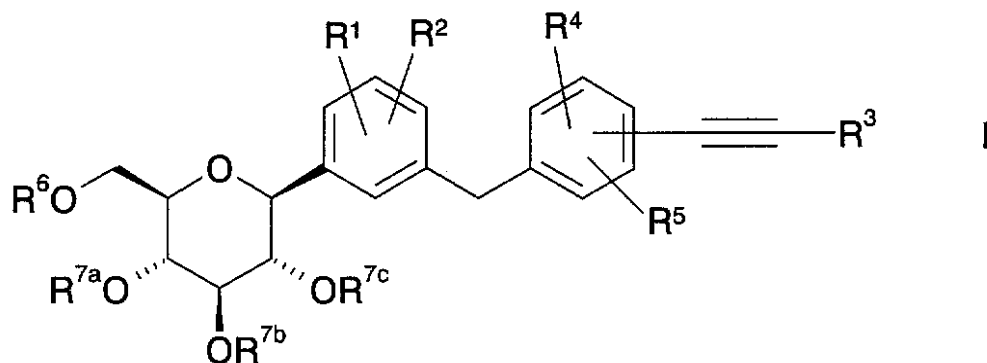
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式Iで表されるグルコピラノシル置換((ヘテロ)アリールエチニル-ベンジル)-ベンゼン誘導体、その互変異性体、立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩に関する：

【化 1】

30



40

(式中、 $R^1 \sim R^6$ 及び R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は下記定義の通りである)。さらに、本発明は、本発明の一般式Iの化合物を含む医薬組成物、並びに代謝疾患の治療用の医薬組成物を製造するための本発明による化合物の使用に関する。さらに、本発明は、本発明の医薬組成物並びに化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

文献には、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に阻害作用を有する化合物が、疾患、具体的には糖尿病の治療のために提案されている。

グルコピラノシルオキシ置換芳香族基及びそれらの製造及びSGLT2インヒビターとして

50

のそれらの考えられる作用は、公開された国際出願WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/08 3066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/0529 02、WO 2004/052903及びUS出願US 2003/0114390から公知である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

(発明の目的)

本発明の目的は、新規ピラノシルオキシ置換ベンゼン誘導体、具体的には、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、具体的にはSGLT2に活性なものを見い出すことである。本発明のさらなる目的は、インビトロ及び/又はインビボでナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に非常に良好な阻害作用を有し、及び/又は非常に良好な薬理学的特性及び/又は薬物動態学的特性及び/又は物理化学的特性を有するピラノシルオキシ置換ベンゼン誘導体を発見することである。

10

本発明のさらなる目的は、代謝疾患、特に糖尿病の予防及び/又は治療に適する新規医薬組成物を提供することである。

また、本発明は、本発明による化合物の製造方法を提供すること企図している。

本発明の他の目的は、以上及び以下の記載より、直接当業者に明らかになると考えられる。

【課題を解決するための手段】

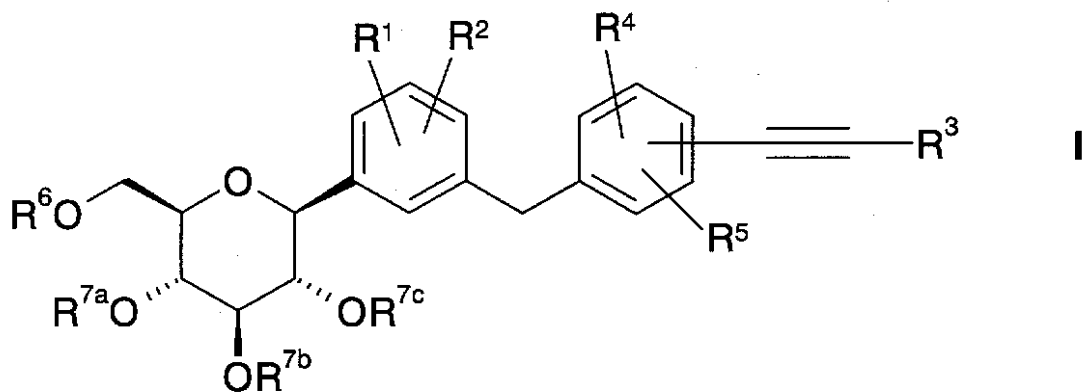
【0004】

20

(発明の課題)

第一の態様において、本発明は、一般式Iのグルコピラノシルオキシ置換((ヘテロ)アリールエチニル-ベンジル)-ベンゼン誘導体、互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩に関する：

【化2】



30

【0005】

(式中、

R¹は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル基、C₂₋₆-アルキニル基、C₁₋₄-アルコキシ基、C₂₋₄-アルケニル-C₁₋₄-アルコキシ基、C₂₋₄-アルキニル-C₁₋₄-アルコキシ基、1~3フッ素原子により置換されているメチル基、1~5フッ素原子により置換されているエチル基、1~3フッ素原子により置換されているメトキシ基、1~5フッ素原子により置換されているエトキシ基、ヒドロキシ基又はC₁₋₃-アルコキシ基により置換されているC₁₋₄-アルキル基、ヒドロキシ基又はC₁₋₃-アルコキシ基により置換されているC₂₋₄-アルコキシ基、C₂₋₆-アルケニル基、C₃₋₇-シクロアルキル基、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル基、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ基、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ基、C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し、C₅₋₆-シクロアルキル基においてメチレン基はOにより置換されていてもよい；

40

R²は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ基、C₁₋₄-アルキル基、C₁₋₄-アルコキシ基、シアノ基又はニトロ基を示し、アルキル基又はアルコキシ基はフッ素により一置換又は

50

多置換されていてもよく、

R³は、アリール基又は5員又は6員の単環ヘテロアリール基又は8員、9員又は10員の二環ヘテロアリール基を示し、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSからなる群より独立して選ばれる1~4ヘテロ原子を有し、前記ヘテロアリール基は、単環又は二環の芳香環系の一部として1又は2カルボニル基を有していてもよく；

ヘテロアリール環系のN原子は酸化されて、対応するN-オキシドを形成していてもよく；

前記アリール基及びヘテロアリール基中の1以上のメチン基は、置換基L¹で互いに独立して置換されていてもよく；

前記ヘテロアリール基中の1以上のイミノ基は、置換基R^Nで互いに独立して置換されていてもよく；

R⁴、R⁵は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₃-アルキル基、C₁₋₃-アルコキシ基、又は1~3フッ素原子により置換されているメチル基又はメトキシ基を互いに独立して示し、

L¹は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₃-アルキル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₃-アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アミノ基、C₁₋₃-アルキル-アミノ基及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基から選ばれ；

R^Nは、互いに独立して、C₁₋₃-アルキル基から選ばれ；

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は、互いに独立して、水素、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル基、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル基、アリールカルボニル基及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニル基から選ばれる意味を有し、アリール基は、同一又は異なる基L¹により互いに独立して一置換又は二置換されていてもよく；

前記定義において述べたアリール基は、定義のように置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を意味し；

特に規定しない限り、前記アルキル基は直鎖又は分岐鎖であってもよい。

【0006】

本発明の一般式Iの化合物及び生理学的に許容され得るそれらの塩は、価値ある薬理学的特性、具体的には、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2への阻害作用を有する。さらに、本発明による化合物は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT1に対する阻害作用を有していてもよい。SGLT1に対する考えられる阻害作用と比較すると、本発明による化合物は、SGLT2を選択的に好ましく阻害する。さらに、本発明による化合物は、好都合な物理化学的特性、具体的には結晶化への良好な傾向を示す。

また、本発明は、本発明による化合物の無機酸又は有機酸との生理学的に許容され得る塩に関する。

【0007】

また、本発明は、本発明による少なくとも一つの化合物又は本発明による生理学的に許容され得る塩を、所望により一つ以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む、医薬組成物に関する。

また、本発明は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2の阻害により影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を製造するための、本発明による少なくとも一つの化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩の一つの使用に関する。

【0008】

また、本発明は、代謝疾患の治療に適した医薬組成物を製造するための、本発明による少なくとも一つの化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩の一つの使用に関する。

また、本発明は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2の阻害用医薬組成物を製造するための、本発明による少なくとも一つの化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩の一つの使用に関する。

さらに、本発明は、本発明による化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩の一つを、非化学的方法により一つ以上の不活性担体及び/又は希釈剤に導入することを特徴と

10

20

30

40

50

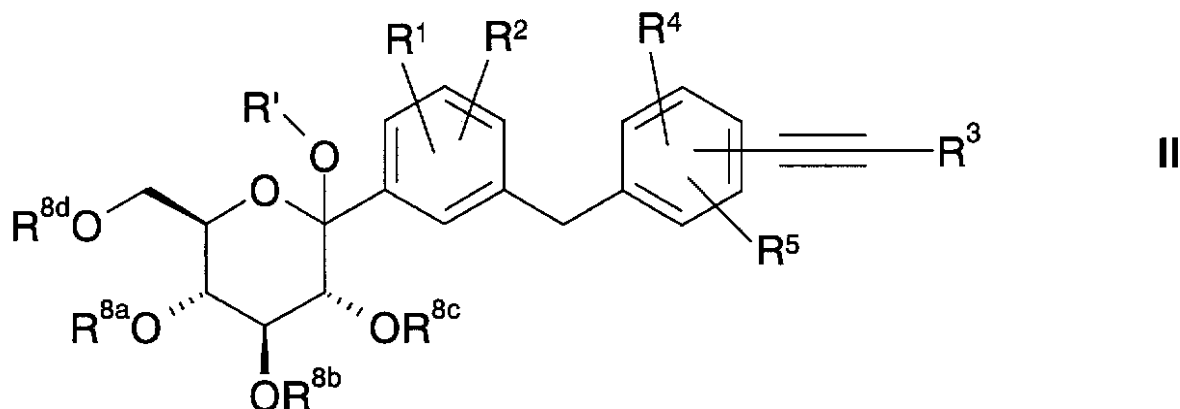
する、本発明による医薬組成物の製造方法に関する。

また、本発明は、以下のことを特徴とする、本発明による一般式Iの化合物の製造方法に関する：

- a) 以上及び以下に定義する一般式Iの化合物を製造するために、
一般式IIの化合物をルイス酸又はブレンステッド酸の存在下、還元剤と反応させ、一方
で存在する保護基を同時に又はその後に切断させるか；又は

【0009】

【化3】



10

20

(式中、

R'は、H、C₁₋₄-アルキル基、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル基、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル基、アリールカルボニル基及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニル基を示し、ここでアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は、互いに独立して、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}について示す以上及び以下に示す意味の一つを有し、それらはベンジル基又はR^aR^bR^cSi基又はケタール基又はアセタール基、具体的にはアルキリデン基又はアリールアルキリデンケタール基又はアセタール基を示し、各場合、二つの隣接基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は環状ケタール基又はアセタール基又は1,2-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,2-ジ(C₁₋₃-アルキル)-エチレン橋を形成していてもよく、前記エチレン橋は、二つの酸素原子及びピラノース環の二つの関連炭素原子と共に、置換ジオキサン環、具体的には2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、また、アルキル基、アリール基及び/又はベンジル基は、ハロゲン又はC₁₋₃-アルコキシにより一置換又は多置換されていてもよく、またベンジル基は、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基により置換されていてもよく；

30

R^a、R^b、R^cは、互いに独立して、C₁₋₄-アルキル基、アリール基又はアリール-C₁₋₃-アルキル基を示し、アリール基又はアルキル基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく；

前記基の定義において述べたアリール基は、フェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し；

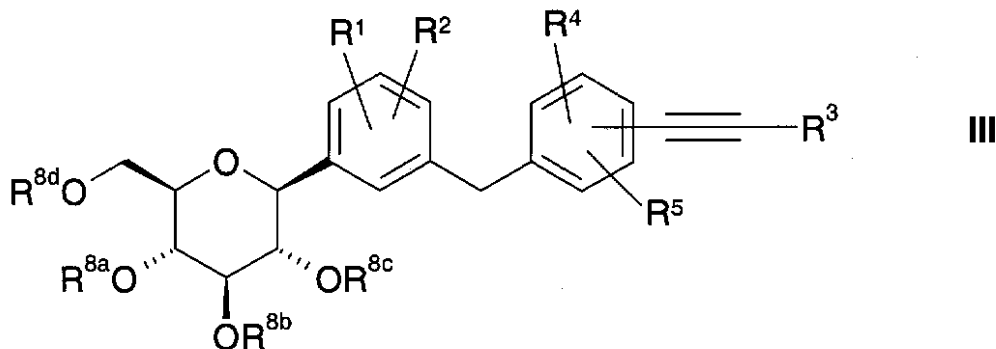
40

R¹～R⁵及びR⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は以上及び以下に定義の通りである)

- b) 一般式Iの化合物(式中、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素を示す)を製造するために、
一般式IIIの化合物を加水分解し、

【0010】

【化4】



10

(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び $R^1 \sim R^5$ は、以上及び以下に定義の通りであるが、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} の少なくとも一つは、水素を示さない)

必要に応じて、このようにして得られた一般式Iの化合物(式中 R^6 は、水素原子を示す)を、アシル化により、一般式Iの対応するアシル化合物に変換し、及び/又は必要に応じて、前記反応中に使用したいずれかの保護基を切断し、及び/又は必要に応じて、このようにして得られた一般式Iの化合物をその立体異性体に分割し、及び/又は

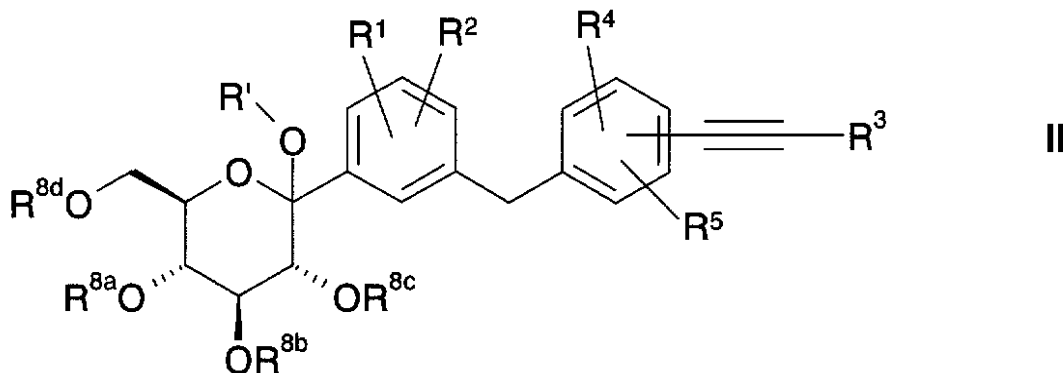
必要に応じて、このようにして得られた一般式Iの化合物をそれらの塩、具体的には生理学的に許容され得るそれらの塩に、特に医薬用に変換する。

20

【0011】

さらに、本発明は、一般式IIの化合物の製造方法に関する；

【化5】



30

[式中、

R' は、H、 C_{1-4} -アルキル基、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル基、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル基、アリールカルボニル基及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル基を示し、ここでアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は、互いに独立して、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} について示す意味の一つを有し、それらはベンジル基又は $R^a R^b R^c Si$ 基又はケタール基又はアセタール基を示し、各場合、二つの隣接基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状ケタール基又はアセタール基を形成してもよい、又はピラノース環の二つの関連酸素原子と共に、置換2,3-オキシジオキサン環、具体的には2,3-ジメチル-2,3-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成していてもよく、また、アルキル基、アリール基及び/又はベンジル基は、ハロゲン又は C_{1-3} -アルコキシ基により一置換又は多置換されていてもよく、またベンジル基は、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基により置換されていてもよく；

40

R^a 、 R^b 、 R^c は、互いに独立して、 C_{1-4} -アルキル基、アリール基又はアリール- C_{1-3} -アルキル基を示し、アルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく；

50

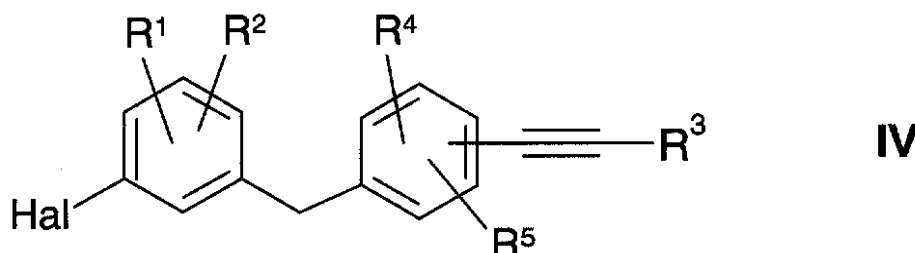
前記基の定義において述べたアリール基は、フェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し；

$R^1 \sim R^5$ 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は以上及び以下に定義の通りであり、

有機金属化合物(V)(ハロゲン-金属交換により又は一般式IVのハロゲン-ベンジルベンゼン化合物の炭素-ハロゲン結合において金属を挿入することにより得られてもよい)

【0012】

【化6】

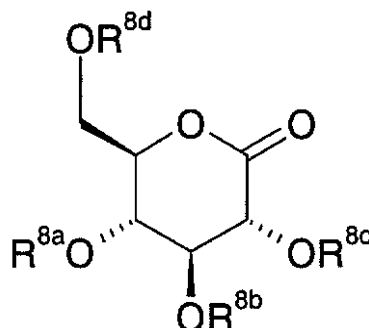


10

(式中、Halは、Cl、Br及びIを示し、 $R^1 \sim R^5$ は、以上及び以下に定義の通りであり、所望によりその後金属交換(transmetallation)されてもよい)を一般式VIのグルコノラクトンに加え

【0013】

【化7】



20

(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は以上及び以下に定義の通りである)

30

その後、得られた付加物を、好ましくは原位置で、水又はアルコール $R'-OH$ と(R' は所望により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキルを示す)、酸、例えば、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸、酢酸又は塩化アンモニウムの存在下で反応させ、また所望により水との反応において得られる生成物(式中 R' はHを示す)を、その後の反応において、アシル化剤、例えば対応する酸塩化物又は無水物で、一般式II{式中、 R' は(C_{1-18} -アルキル)カルボニル基、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル基を示す(明記したように置換されていてもよい)}の生成物に変換する。]

挙げた中間体生成物、特に、一般式IV、一般式II及び一般式IIIの生成物は、また、本発明の目的物である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

(発明の詳細な説明)

特に規定しない限り、基、残基及び置換基、具体的には $R^1 \sim R^5$ 、 $L1$ 、 R^N 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は、以上及び以下に定義の通りである。

例えば $L1$ 及び/又は R^N のように、化合物中に、残基、置換基又は基が何度も発生する場合、それらは同一又は異なる意味を有していてもよい。

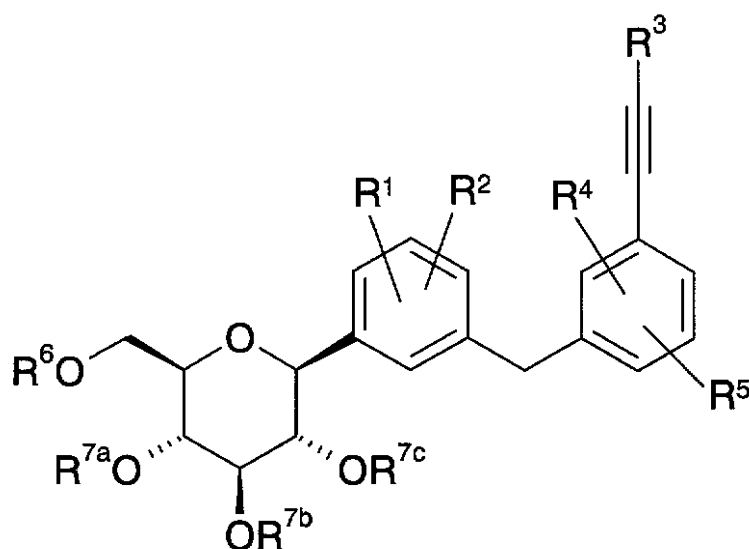
本発明による化合物の個々の基及び置換基の幾つかの好ましい意味を以下に示す。

基-C C- R^3 は、-CH₂-橋に対してメタ位又はパラ位にあるのが好ましく、そのため以下の一般式I.1及びI.2、特に一般式I.2の化合物が好ましい：

50

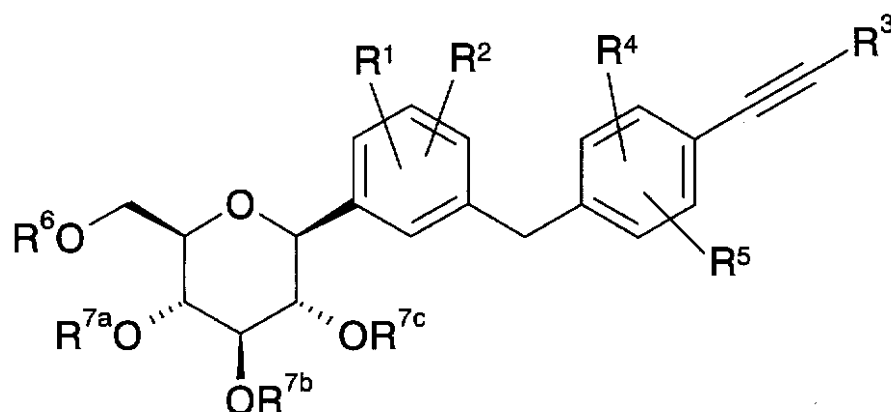
【 0 0 1 5 】

【 化 8 】



I.1

10



I.2

20

【 0 0 1 6 】

30

基 R^1 は好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル基、 C_{1-4} -アルコキシ基、1~3フッ素原子により置換されているメチル基、1~3フッ素原子により置換されているメトキシ基、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ基又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ基(C_{5-6} -シクロアルキル基において、メチレン基は0により置換されていてもよい)を示す。

R^1 の特に好ましい意味は、水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基及びテトラヒドロピラン-4-イル-オキシ基；特にメチル基及び塩素である。

基 R^2 の好ましい意味は、水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基、エトキシ基及び1~3フッ素原子により置換されているメチル基である。

【 0 0 1 7 】

40

基 R^2 の特に好ましい意味は、水素、フッ素、メトキシ基、エトキシ基及びメチル基、特に水素である。

基 R^3 の定義に使用される用語「アリール」は、フェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基(一つ以上の置換基 $L1$ で置換されていてもよい)を示す。

基 R^3 の定義に使用される用語「5員又は6員単環ヘテロアリール基は、ピロリル基、フランニル基、チエニル基、ピリジル基又はテトラゾリル基、又はピロリル基、フランニル基、チエニル基又はピリジル基(1又は2のメチン基は、各場合において窒素原子により置換されている)を示し、

前記ヘテロアリール基は、芳香環系の部分として1又は2のカルボニル基を保持していてもよく；

50

ヘテロアリーール環系のN原子は酸化され、対応するN-オキシドを形成していてもよく；
 1以上のメチン基は、置換基L1で互いに独立して置換されていてもよく；
 1以上のイミノ基は、置換基R^Nで互いに独立して置換されていてもよい。

【0018】

基R³の定義に使用される用語「8員、9員又は10員の二環ヘテロアリーール基」は、好ましくは、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基、又は
 インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基(1~3メチン基は、各場合において窒素原子により置換されている)を示し；
 前記ヘテロアリーール基は、芳香環系の部分として1又は2のカルボニル基を有していてもよく；

10

ヘテロアリーール環系のN原子は酸化され、対応するN-オキシドを形成していてもよく；
 1以上のメチン基は、置換基L1で、互いに独立して置換されていてもよく；
 1以上のイミノ基は、置換基R^Nで、互いに独立して置換されていてもよい。

芳香環系の部分として1又は2カルボニル基を保持するヘテロアリーール基において、各カルボニル基は、好ましくは、所望により置換されていてもよいイミノ基-NH-と直接結合し、従って-NH-CO-基を形成するか、又はエテニレン橋により所望により置換されていてもよいイミノ基-NH-と結合し、従って-NH-CH=CH-CO-基を形成する。

好ましくは、基R³は、前記のように、所望により置換されていてもよいアリーール基又は所望により置換されていてもよい5員又は6員単環ヘテロアリーール基を示す。

20

【0019】

より好ましくは、基R³は、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、N-オキシ-ピリジル基、N-オキシ-ピリダジニル基、N-オキシ-ピラジニル基、N-オキシ-ピリミジニル基、フラニル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル基、1,4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル基、1,2,3,6-テトラヒドロ-3,6-ジオキソ-ピリダジニル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル基、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-ピリミジニル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル又は1,2,3,4-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-ピラジニル基を示し、

30

前記フェニル基又は前記ヘテロアリーール基中の1以上のメチン基は、互いに独立して、置換基L1で置換されていてもよく；

前記ヘテロアリーール基中の1以上のイミノ基は、互いに独立して、置換基R^Nで置換されていてもよい。

【0020】

さらに好ましくは、基R³は、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、[1,2,4]オキサジアゾリル基、1H-[1,2,4]トリアゾリル基、2H-テトラゾリル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル基又は1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-ピリミジニル基を示し、

40

前記フェニル基又は前記ヘテロアリーール基中の1以上のメチン基は、互いに独立して、置換基L1で置換されていてもよく；

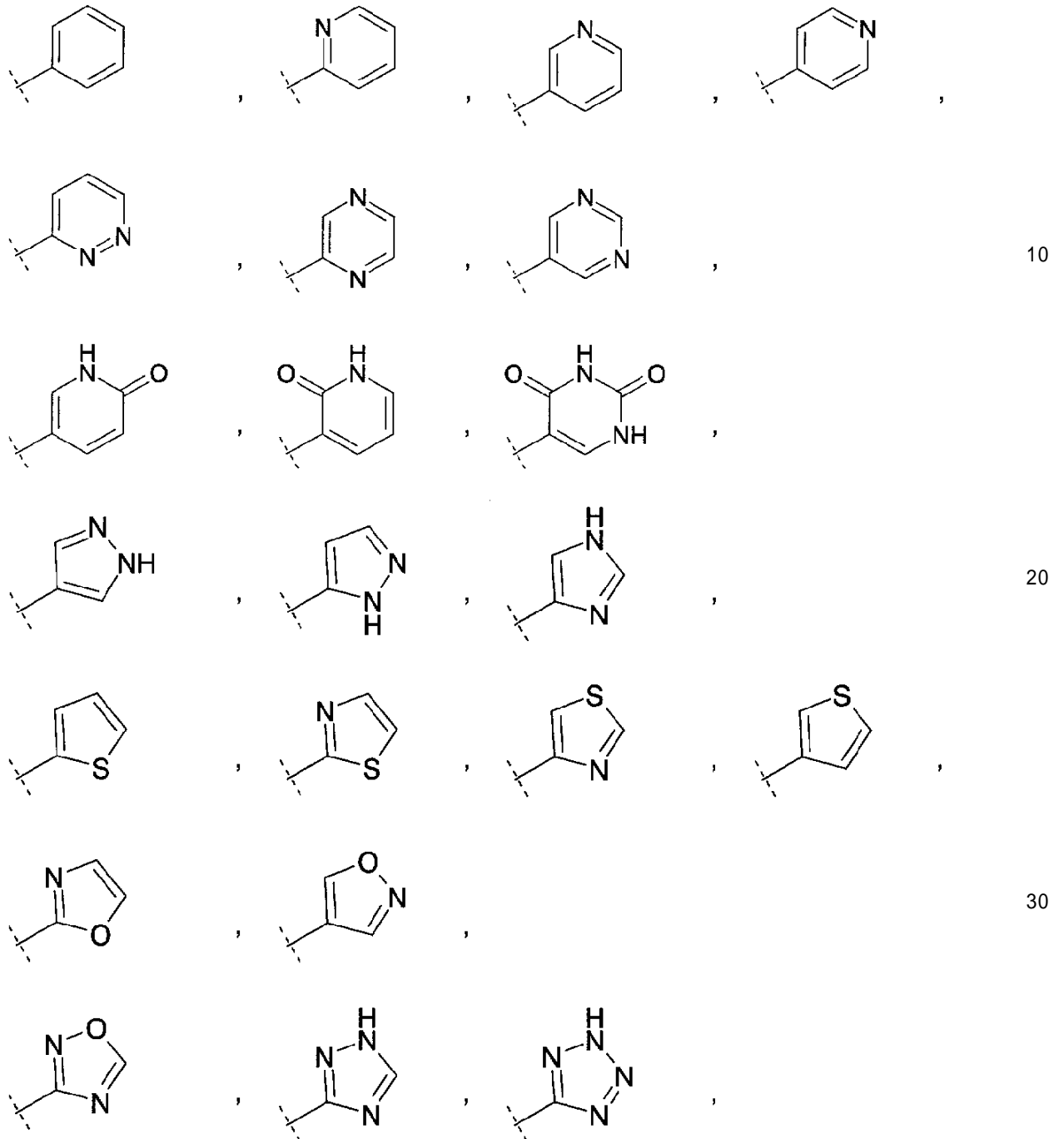
前記ヘテロアリーール基中の1以上のイミノ基は、互いに独立して、置換基R^Nで置換されていてもよい。

最も好ましくは、基R³は、表A中に示す部分式から選ばれ、

表A

【0021】

【表 1】



【0022】

表中、前記のように、全ての互変異性体型が含まれ；

1以上のメチン基は、互いに独立して、置換基L1で置換されていてもよく；好ましくは、メチン基は不飽和であるか又は1のメチン基がL1で置換されており；

1以上のイミノ基は、互いに独立して、置換基R^Nで置換されていてもよい。

基L1の好ましい意味は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₃-アルキル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₃-アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基から選ばれる。

基L1の特に好ましい意味は、フッ素、塩素、ヒドロキシ基、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基及びジメチルアミノ基、特にメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基及びジメチルアミノ基から選ばれる。

40

50

【 0 0 2 3 】

基 R^N の好ましい意味は、互いに独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基及びi-プロピル基；最も好ましくはメチル基及びエチル基から選ばれる。

基 R^4 の好ましい意味は、水素及びフッ素、特に水素である。

基 R^5 の好ましい意味は、水素及びフッ素、特に水素である。

好ましくは、基 R^6 は、本発明により、水素、(C_{1-8} -アルキル)オキシカルボニル基、 C_{1-8} -アルキルカルボニル基又はベンゾイル基、特に水素又は(C_{1-6} -アルキル)オキシカルボニル基又は C_{1-6} -アルキルカルボニル基、特に好ましくは水素、メチルカルボニル基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基、最も好ましくは水素を示す。

置換基 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は、好ましくは、互いに独立して、水素、(C_{1-8} -アルキル)オキシカルボニル基、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル基又はベンゾイル基、特に水素又は(C_{1-6} -アルキル)オキシカルボニル基又は(C_{1-8} -アルキル)カルボニル基、特に好ましくは、水素、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルカルボニル基又はエチルカルボニル基を表す。最も好ましくは、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は水素を表す。

10

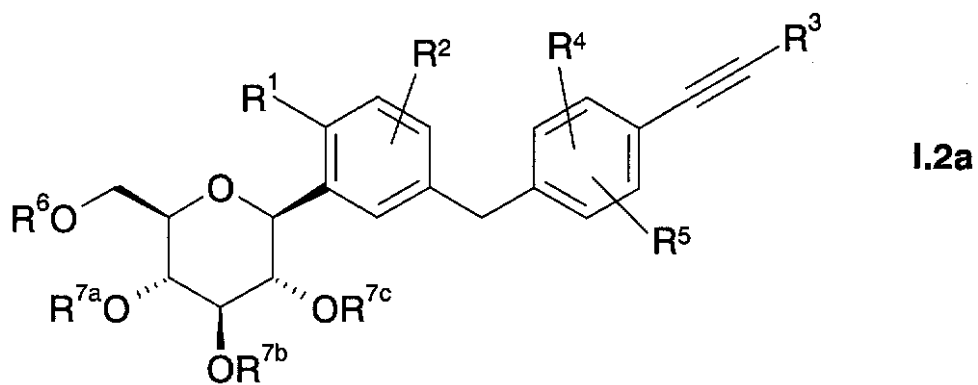
本発明による R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} が、水素以外の意味、例えば、 C_{1-8} -アルキルカルボニル基を表す一般式Iの化合物は、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} が水素を示す一般式Iの化合物の合成用中間体生成物として好適である。

一般式Iの特に好ましい化合物は、一般式I.2a~I.2d、特にI.2cから選ばれ、互変異性体、立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩を含む：

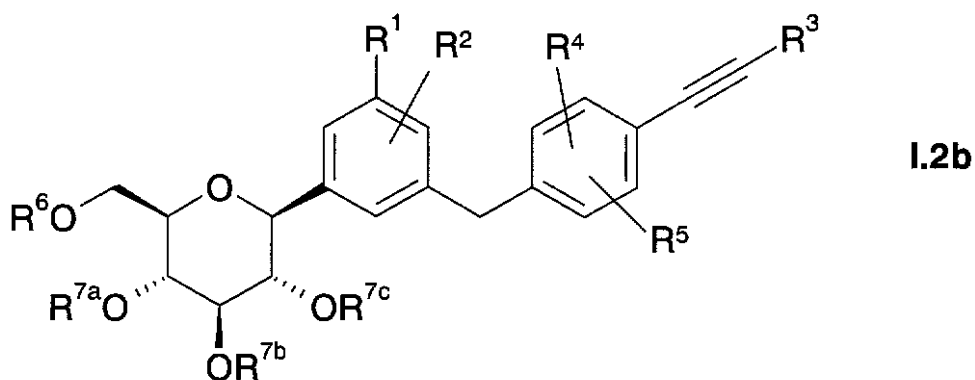
【 0 0 2 4 】

20

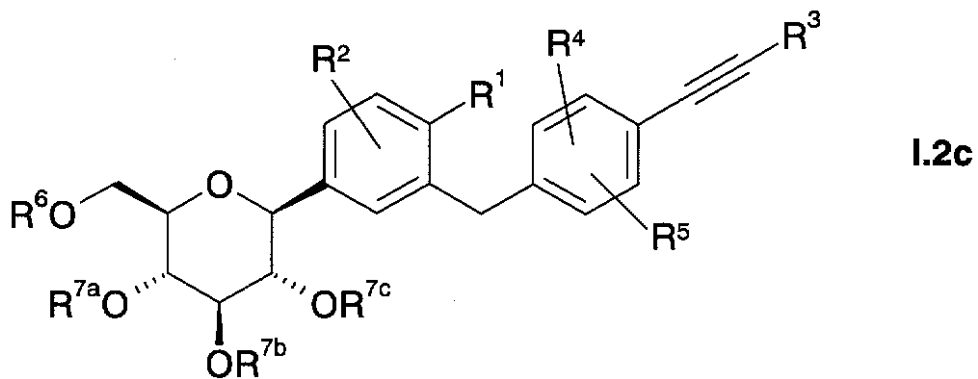
【化 9】



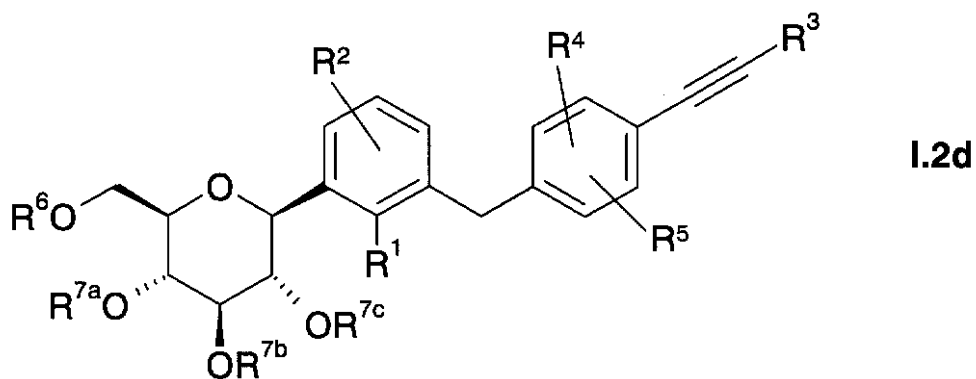
10



20



30



40

【 0 0 2 5 】

{ 式中、基 $R^1 \sim R^6$ 及び R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が前記の意味の一つ、具体的には好ましいものとして示した所定の意味の一つを有し；特に、 R^1 は、水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル基、 C_{1-4} -アルコキシ基、1~3フッ素原

50

子により置換されているメチル基、1~3フッ素原子により置換されているメトキシ基、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ(C_{5-6} -シクロアルキル基において、メチレン基は0により置換されていてもよい)を示すが； R^1 は、特に好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシ基を示し；

R^2 は、水素、フッ素、メトキシ基、エトキシ基又はメチル基、特に水素を示し；

R^3 は、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、N-オキシ-ピリジル基、N-オキシ-ピリダジニル基、N-オキシ-ピラジニル基、N-オキシ-ピリミジニル基、フラニル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル基、1,4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル基、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル基、1,2,3,6-テトラヒドロ-3,6-ジオキソ-ピリダジニル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル基、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-ピリミジニル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル基及び1,2,3,4-テトラヒドロ-2,3-ジオキソ-ピラジニル基からなる群より選ばれ；特に前記表Aに示す部分式から選ばれ；

1以上のメチン基は、置換基 L^1 で互いに独立して置換されていてもよく；

1以上のイミノ基は、置換基 R^N で互いに独立して置換されていてもよく；

R^4 は、水素又はフッ素、特に水素を示し；

R^5 は、水素又はフッ素、特に水素を示し；

L^1 は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-3} -アルキル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びジ(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基から選ばれ；特に、フッ素、塩素、ヒドロキシ基、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ及びジメチルアミノから選ばれ；最も好ましくは、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ及びジメチルアミノ基から選ばれ；

R^N は、互いに独立して、 C_{1-3} -アルキル基；特にメチル基及びエチル基から選ばれ；

R^6 は、水素、(C_{1-6} -アルキル)オキシカルボニル基、(C_{1-6} -アルキル)カルボニル又はベンゾイル基、特に、水素、メチルカルボニル基、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル基、最も好ましくは水素を示し；

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は、互いに独立して、水素、(C_{1-6} -アルキル)オキシカルボニル基、(C_{1-8} -アルキル)カルボニル基又はベンゾイル基、特に水素、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルカルボニル基又はエチルカルボニル基、特に好ましくは水素を表す。}

【0026】

前記態様の変形として、他の好ましい化合物は、置換基-C-C- R^3 を持つフェニル基が、水素とは異なる少なくとも一つの他の置換基 R^4 及び/又は R^5 を有するものである。この変形によると、特に好ましい化合物は、フッ素を表す置換基 R^4 を有するものである。

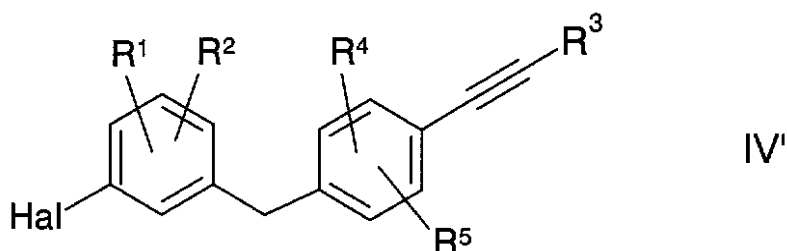
以下の実験セクションに明記する一般式Iの化合物及びそれらの誘導体(式中、 R^6 は水素以外の本発明による意味を有し、特に、 R^6 は、エトキシカルボニル基又はメトキシカルボニル基を示す)、それらの立体異性体及びそれらの混合物は、本発明の他の変形により好ましい。

本発明の方法において、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、好ましいものとして前記の意味を有する。さらに、 R' は、好ましくはH、 C_{1-3} -アルキル基又はベンジル基、特に、H、エチル基又はメチル基を示す。基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキルカルボニル基又はベンジル基、特にH、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基又はベンジル基を好ましく示す。

また、本発明は、一般式IV、具体的には一般式IV'の化合物に関する；

【0027】

【化 1 0】

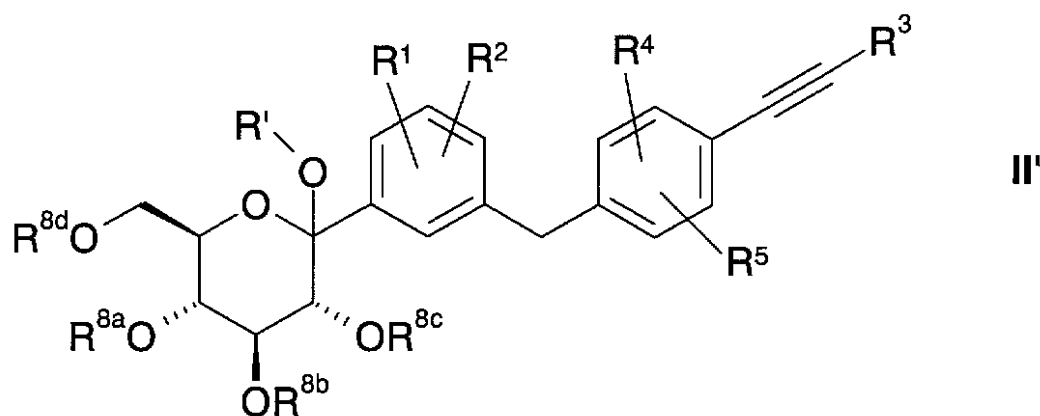


(式中、Halは、塩素、臭素又はヨウ素を示し、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本発明の化合物の合成において中間体生成物又は出発材料として前記定義の通りである。特に好ましくは、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、以下の式I.2a～I.2dに示す意味を有する。)

また、本発明は、一般式II、特に一般式II'の化合物に関する：

【0028】

【化 1 1】



(式中、 R^1 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、以上及び以下に定義の通りであり、特に R^1 は水素、 C_{1-3} -アルキル基又はベンジル基、特に、H、エチル基又はメチル基を示し；基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 及び R^{8d} は、互いに独立してH、 C_{1-4} -アルキルカルボニル基又はベンジル基、特にH、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基又はベンジル基を表し、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本発明の化合物の合成における中間体生成物又は出発材料として以上に定義の通りである。特に好ましくは、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、以下の一般式I.2a～I.2dに示す意味を有する。)

【0029】

本発明による化合物を記載するために以上及び以下に使用する用語をより厳密に定義する。

用語ハロゲンは、F、Cl、Br及びI、特にF、Cl及びBrからなる群より選ばれる原子を示す。

用語 C_{1-n} -アルキル(式中、nは1～18の値であってもよい)は、炭素数1～nの飽和、分岐又は非分岐の炭化水素基を示す。そのような基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、iso-ペンチル基、neo-ペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、iso-ヘキシル基等である。

用語 C_{2-n} -アルキニル(式中nは3～6である)は、炭素数2～nであり、C-C三重結合を含む分岐又は非分岐の炭化水素基を示す。そのような基の例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。特に規定しない限り、アルキニル基は、1位において炭素原子を介して分子の残基に連結している。従って

10

20

30

40

50

、用語、例えば、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基等は、用語1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基等に相当する。また、これは C_{2-n} -アルケニル基に同様に適用される。

【0030】

用語 C_{1-n} -アルコキシは、 C_{1-n} -アルキル-O基（式中 C_{1-n} -アルキルは前記定義の通りである）を示す。そのような基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソ-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソ-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、イソ-ペントキシ基、ネオ-ペントキシ基、*tert*-ペントキシ基、*n*-ヘキソキシ基、イソ-ヘキソキシ基等を示す。

用語 C_{1-n} -アルキルカルボニルは、 C_{1-n} -アルキル-C(=O)基（式中、 C_{1-n} -アルキルは前記定義の通りである）を示す。そのような基の例としては、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、イソ-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、イソ-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*tert*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、イソ-ペンチルカルボニル基、ネオ-ペンチルカルボニル基、*tert*-ペンチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、イソ-ヘキシルカルボニル基等を示す。

【0031】

用語 C_{3-n} -シクロアルキルは、炭素数3~*n*の飽和一、二、三又はスピロ炭素環式基を示す。そのような基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロドデシル基、ビスシクロ[3.2.1]オクチル基、スピロ[4.5]デシル基、ノルピニル基、ノルボニル基、ノルカリール(*norcaryl*)基、アダマンチル基等が挙げられる。好ましくは、用語 C_{3-7} -シクロアルキルは、飽和単環基を示す。

用語 C_{5-n} -シクロアルケニルは、前記定義のような、少なくとも一つの不飽和C=C二重結合をさらに有する C_{5-n} -シクロアルキルを示す。

用語 C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルは、 C_{3-n} -シクロアルキルが前記定義の通りである C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基を示す。

用語トリ-(C_{1-4} -アルキル)シリルは、同一又は2又は3の異なるアルキル基を有するシリル基を含む。

用語ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノは、同一か又は2つの異なるアルキル基を有するアミノ基を含む。

用語アリールは、好ましくはナフチル又はフェニル、より好ましくはフェニルを示す。

【0032】

環式基、例えばフェニル環の置換基の結合が環式基の中心に向かって示されている、以上又は以下に使用される構造式の一般名は、特に規定しない限り、置換基がH原子を保持する環式基のいずれかの自由な位置に結合してもよいことを示す。

本発明の化合物は、原則として、公知の合成方法を使用して得てもよい。好ましくは、化合物は、より詳細に以下に記載する本発明の以下の方法により得られる。

本発明の一般式IIのグルコース誘導体は、有機金属化合物の形態にある所望のベンジルベンゼン化合物を付加することにより、D-グルコノラクトン又はそれらの誘導体から合成してもよい(スキーム1)。

【0033】

10

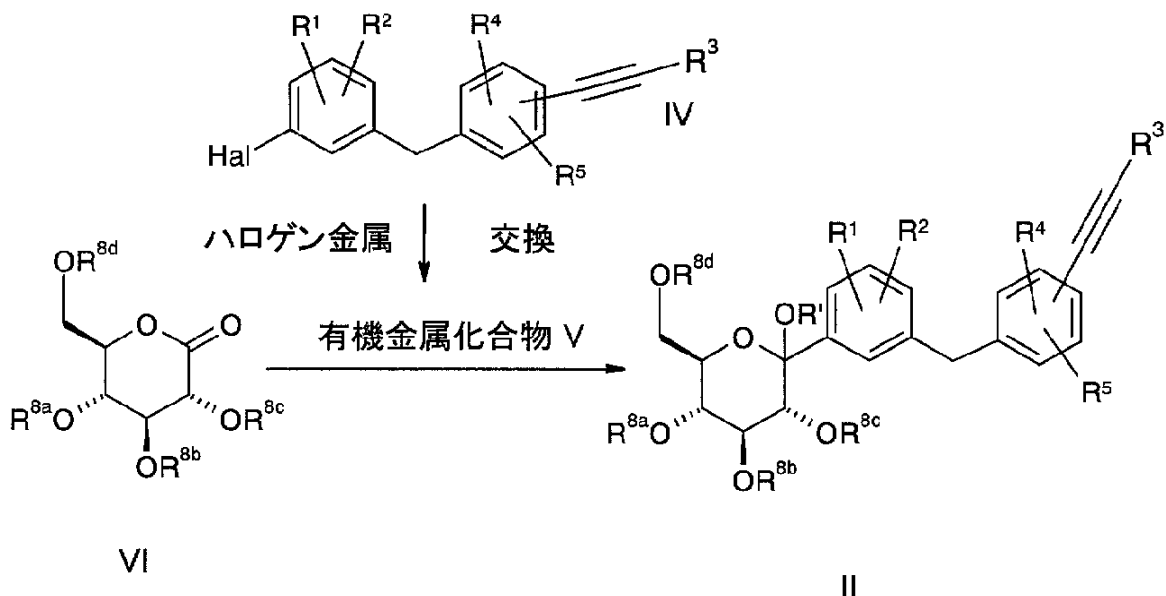
20

30

40

【化 1 2】

スキーム1: 有機金属化合物のグルゴノラクトンへの付加



【0034】

スキーム 1 による反応は、一般式 IV (式中、Hal は塩素、臭素又はヨウ素を示す) のハロゲン化ベンジルベンゼン化合物から出発して好ましく行われる。ハロ芳香族化合物 IV から出発して、対応する有機金属化合物 (V) は、所謂ハロゲン-金属交換反応の手法又は炭素-ハロゲン結合に金属を挿入することのいずれかにより製造してもよい。臭素又はヨウ素置換芳香族基でのハロゲン-金属交換は、例えば、有機リチウム化合物、例えば、*n*-、*sec*-又は *tert*-ブチルリチウムで行われ、それにより対応するリチウム化芳香族基を生成する。類似のマグネシウム化合物は、また、好適なグリニャール試薬、例えばイソプロピルマグネシウム臭化物又はジイソプロピルマグネシウムで、ハロゲン-金属交換により生成してもよい。反応は、0 ~ -100 °C、好ましくは -10 ~ -80 °C で、不活性溶媒又はそれらの混合物、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン又は塩化メチレン中で行われる。このようにして得られるマグネシウム又はリチウム化合物は、所望により、金属塩、例えば、三塩化セリウムで金属交換され、付加に好適な他の有機金属化合物 (V) を形成してもよい。また、有機金属化合物 (V) は、ハロ芳香族化合物 IV の炭素-ハロゲン結合に、金属を挿入することにより製造してもよい。金属、例えば、リチウム又はマグネシウムは、このために好適である。一般式 VI のグルコノラクトン又はそれらの誘導体への、有機金属化合物 V の付加は、0 ~ -100 °C、好ましくは -30 ~ -80 °C で、不活性溶媒又はそれらの混合物中で好ましく行われ、一般式 II の化合物が得られる。リチウム化及び/又はカップリング反応は、低温を避けるため、例えば、WO 2004/076470 に記載の方法と同様にマイクロリアクター及び/又はマイクロミキサーにおいて行われてもよい。好適に保護されたグルコノラクトンへの金属化フェニル基の付加のための好適な溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、トルエン、塩化メチレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物である。付加反応は、いずれかのさらなるアジュバントなしに、ルイス酸、例えば、BF₃・OEt₂ 又は Me₃SiCl の存在下で緩やかな反応カップリングパートナーの場合において行われてもよい (M. Schosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, チェスター/ニューヨーク/ブリスベン/トロント/シンガポール、1994 年を参照されたい)。基 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 及び R^{8d} の好ましい定義は、ベンジル、置換ベンジル、トリアルキルシリルであり、特に好ましくはトリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル及びベンジルである。R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 及び R^{8d} からなる群の二つの隣接基が共に結合しているならば、これら二つの基は、好ましくは、ベンジリデンアセタール、4-メトキシベンジリデ

ンアセタール、イソプロピルケタールの一部であるか、又はピラノース環の隣接酸素原子でブタンの2位及び3位により結合している2,3-ジメトキシ-ブチレン基を構成する。基R'は、好ましくは、水素又はC₁₋₄-アルキル、特に好ましくは水素、メチル又はエチルを示す。基R'は、グルコノラクトンVIへの有機金属化合物V又はそれらの誘導体の付加後に挿入される。

【0035】

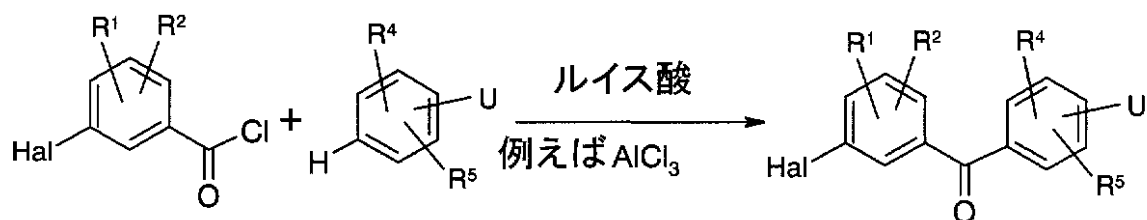
このため、反応溶液は、アルコール、例えば、メタノール又はエタノール又は水で、酸、例えば、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸又は塩酸の存在下で処理される。

一般式IVのハロ芳香族化合物の合成は、有機化学における標準的な変換又は有機合成の専門的な文献から少なくとも公知の方法を使用して行われてもよい(特に、J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 第4版、John Wiley & Sons、チチェスター/ニューヨーク/ブリスベン/トロント/シンガポール、1992年及びそこに記載の文献を参照されたい)。より具体的には、芳香族化合物の合成用の遷移金属及び有機金属化合物の使用は、異なるモノグラフに詳説されている(例えば、L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag、ベルリン/ハイデルベルグ、1998年; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons、チチェスター/ニューヨーク/ブリスベン/トロント/シンガポール、1994年; P. J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH、ワインハイム、1997年及びそこに示される文献を参照されたい)。以下に記載の合成計画を、例えば、これを立証するために提供する。

【0036】

【化13】

スキーム2: ジアリールケトンの合成



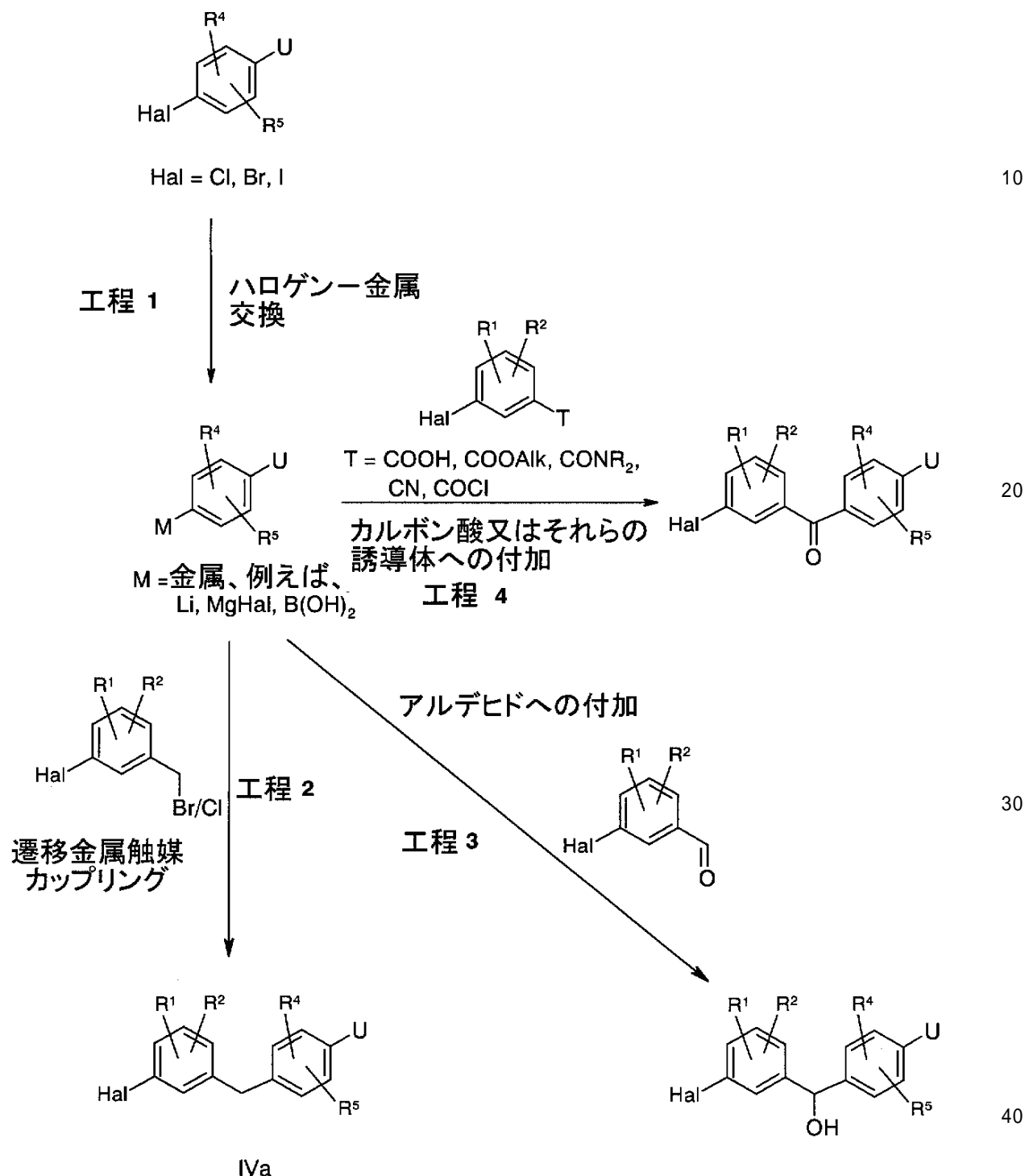
【0037】

スキーム2は、ベンゾイルクロライド及び第二の芳香族基から出発して、フリーデル-クラフトアシル化条件又はそれらの変法を適用し、一般式IV及びIVaのハロ芳香族化合物の合成に使用してもよい、前駆体化合物の調製を示している。第二の芳香族化合物は、ハロゲン、例えば、塩素、臭素、ヨウ素から選択される置換基U又は、その後ハロゲン原子又はプソイドハロゲン基、例えば、トリフルオロメタンスルホネート又はアルキン単位に変換されてもよい基を保持している。この古典的な反応は、広範囲な基質範囲を有し、触媒又は化学量で使用される触媒、例えば、AlCl₃、FeCl₃、ヨウ素、鉄、ZnCl₂、硫酸又はトリフルオロメタンスルホン酸の存在下で一般的に行われる。塩化ベンゾイルの代わりに、対応するカルボン酸、無水物、エステル又はベンゾニトリルも同様に使用してもよい。その反応は、優先的に、塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン及び1,2-ジクロロエタン中、-30~120 °Cで、好ましくは30~100 °Cで行われる。しかし、溶媒非含有反応又はマイクローウェーブオープン中の反応も可能である。

【0038】

【化 1 4】

スキーム3: ジアリールメタン及びそれらの可能な前駆体化合物の合成



【0039】

スキーム3において、用語「Alk」は、 C_{1-3} -アルキルを示し、各置換基Rは、H、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシからなる群より互いに独立して選ばれ、残りの基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は前記定義の通りである。スキーム3は、アルキニル残基、ハロゲン原子、例えば塩素、臭素、ヨウ素、プソイドハロゲン基、例えば、トリフルオロメタンスルホネート又は残基、例えばシリル基又はマスク又は保護されたフロミル(fromyl)基からなる群より選ばれる残基Uを保持する金属化フェニル基であって、その後ハロゲン原子、プソイドハロゲン基、又はアルキン単位に変換可能なものから出発して、ジアリールメタン及び可能なそれらの

10

20

30

40

50

前駆体化合物の合成を描写している。リチウム又はマグネシウム置換芳香族化合物は、塩素化、臭素化又はヨウ素化された芳香族(aromats)から、ハロゲン-金属交換反応により、例えばブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムハロゲン化物又はジイソプロピルマグネシウムで、又はハロゲン-炭素結合への基本的な金属の挿入により合成してもよい。対応するホウ素置換化合物、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はジアルキルアリアルボランは、これらの金属フェニル基から、ホウ素求電子剤、例えば、ボロン酸エステル又はそれらの誘導体との反応により到達可能である。さらに、ボリル化(borylated)芳香族化合物は、また、対応するハロゲン化又はプソイドハロゲン化前駆体及びジボロン又はボラン化合物から、遷移金属、例えば、パラジウム、触媒反応により製造してもよい(例えばTetrahedron Lett. 2003年、4895~4898頁、及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。リチウム又はマグネシウム置換フェニル化合物を、ベンズアルデヒド(工程3)及び安息香酸又はそれらの誘導体(工程4)、例えば、安息香酸エステル、ベンズアミド、例えば、Weinreb型、ベンゾニトリル、又は塩化ベンゾリルに加える。これらの反応は、第一に、さらなる遷移金属触媒又は他の金属、例えば、セリウム又は亜鉛への遷移金属化なしに行ってもよく；時々、後者の代替物の使用が好都合である。アリアルボロン酸を、各ジアリアルメタノールを供給するロジウム触媒により、ベンズアルデヒドに加えることができる(例えば、Adv.Synth. Catal.2001年、343~350頁及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。さらに、アリアルボロン酸、それらのエステル、ジアルキルアリアルボラン又はアリアルトリフルオロボレート、遷移金属、例えば、パラジウム、複合体又はジアリアルケトンを送達するそれらの塩により介在される塩化ベンゾイルと結合させてもよい。金属フェニル基は、ジアリアルメタンを供給するベンジル求電子剤、例えばベンジル塩化物、臭化物又はヨウ化物と反応させることができる。リチウム又はマグネシウム誘導体化フェニル化合物は、好ましく反応するが、遷移金属、例えば、銅、鉄又はパラジウムの存在が常に必要なわけではない(例えば、Org.Lett.2001年、3、2871~2874頁及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。リチウム又はマグネシウムから、例えば、ホウ素、スズ、シリコン又は亜鉛への金属交換は、例えば、それぞれ、対応する芳香族ボロン酸、スタナン(stannanes)、シラン又は亜鉛化合物であって、ベンジル求電子剤、例えばベンジルハロゲン化物、ホスフェート、スルホネート又はカルボン酸エステルとカップリングを行ってもよいものを供給する。その反応は、遷移金属、例えば、パラジウム、ニッケル、ロジウム、銅又は鉄の存在下で行われる(Tetrahedron Lett. 2004年、8225~8228頁及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。

【 0 0 4 0 】

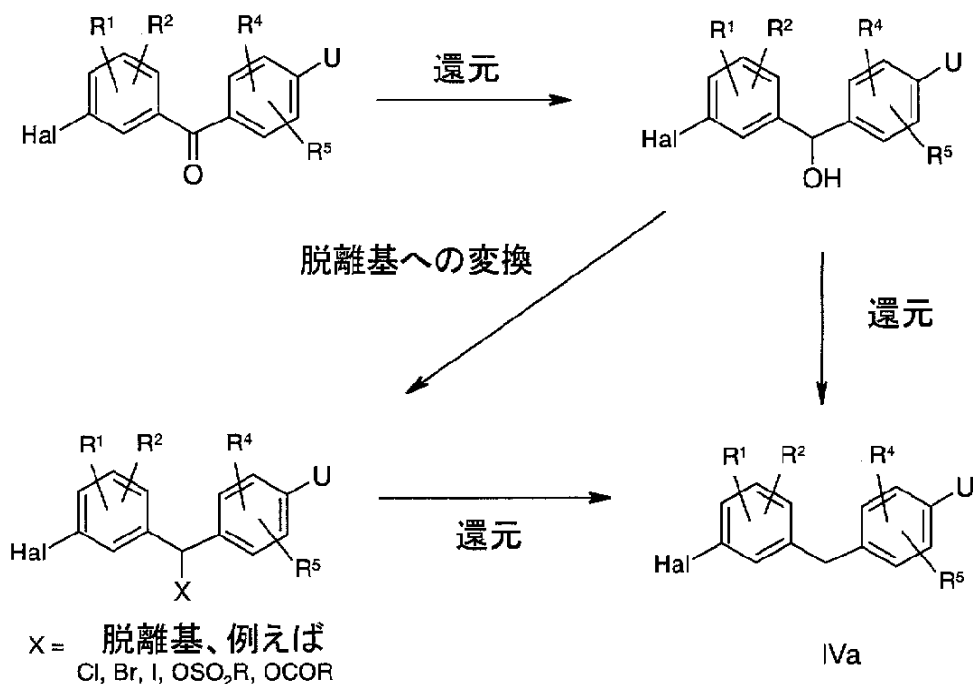
10

20

30

【化 15】

スキーム4: ジアリールケトン及びジアリールメタノールのジアリールメタンへの還元



【0041】

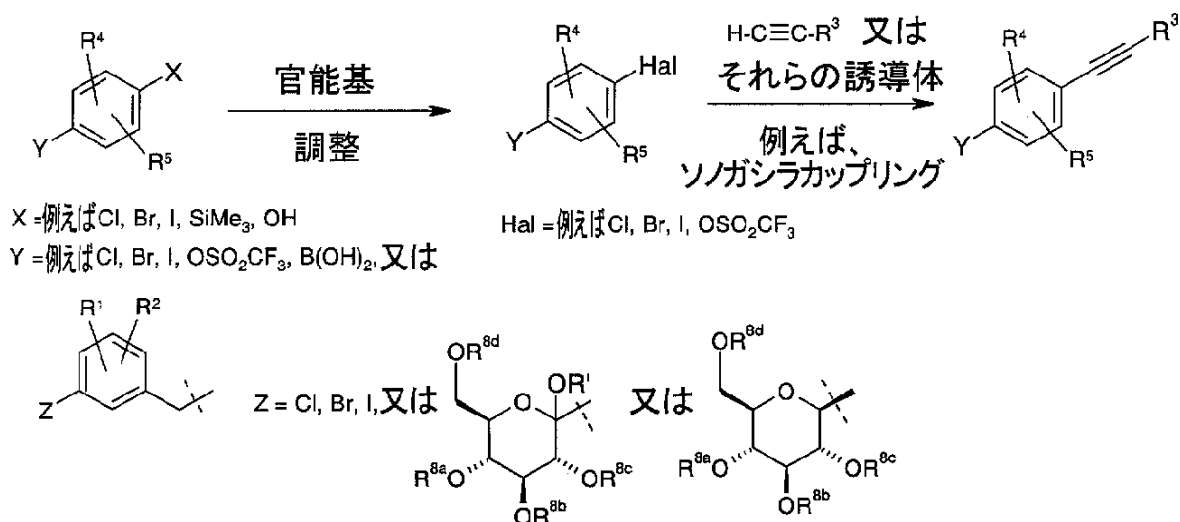
スキーム4において、置換基Rは、 C_{1-3} -アルキル又はアリールを示し、残りの置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ は、前記定義の通りである。ジアリールケトン又はジアリールメタノールから出発して、ジアリールメタンは、一つ又は二つの反応工程で到達可能である(Uは、アルキニル残基、ハロゲン原子、例えば塩素、臭素、ヨウ素、プソイドハロゲン基、例えばトリフルオロメタンスルホネート又は残基、例えば、シリル基又はマスク又は保護されたホルミル基であって、その後ハロゲン原子、プソイドハロゲン基又はアルキン単位に変換可能なものを含む基から選ばれる)。ジアリールケトンは、二工程において、対応するジフェニルメタノールにより、又は一工程において、ジアリールメタンに還元してもよい。二工程の変形において、ケトンは、還元剤、例えば、金属水素化物、例えば、 NaBH_4 、 LiAlH_4 又は iBu_2AlH で還元され、アルコールを形成する。得られるアルコールは、ルイス酸、例えば $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、トリフルオロ酢酸、 InCl_3 又は AlCl_3 の存在下、還元剤、例えば、 Et_3SiH 、 NaBH_4 又は Ph_2SiClH で、所望のジフェニルメタンに変換可能である。ジフェニルメタンを得るためにケトンから出発する一工程プロセスは、シラン、例えば Et_3SiH 、ボロヒドリド(borohydrid)、例えば NaBH_4 又は水素化アルミニウム、例えば LiAlH_4 で、ルイス酸、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム又は InCl_3 の存在下で行ってもよい。その反応は、溶媒、例えばハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トルエン又はアセトニトリル中、 $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $20 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で好ましく行われる。遷移金属触媒、例えば木炭上のPdの存在下の水素での還元は、他の可能な合成方法である。Wolff-Kishner又はそれらの変形による還元も可能である。ケトンは、ヒドラジン又はそれらの誘導体、例えば、1,2-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドラジンで、ヒドラゾンに先ず変換され、それは強塩基性反応条件及び加熱下で壊され、ジフェニルメタン及び窒素を形成する。その反応は、一反応工程又はヒドラゾン又はそれらの誘導体の単離後に二分離反応工程で行われてもよい。好適な塩基としては、溶媒、例えば、エチレングリコール、トルエン、DMSO、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール又はt-ブタノール中の、例えば、KOH、NaOH又はKOtBuが挙げられ；溶媒非含有反応も可能である。その反応は、 $20 \sim 250^\circ\text{C}$ 、好ましくは $80 \sim 200^\circ\text{C}$ の温度で行ってもよい。Wolff-

Kishner還元、塩基性条件に変わるものは、酸性条件下で行われるクレメンセン還元であり、それをここで使用してもよい。ジアリールメタノール中のアルコール基は、まず、脱離基、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、アセテート、ホスフェート又はスルフェートに変換されてもよく；ジアリールメタンを形成するためのその後の還元工程は、有機化学文献に広く記載されている。

【0042】

【化16】

スキーム5: アルキン成分の導入

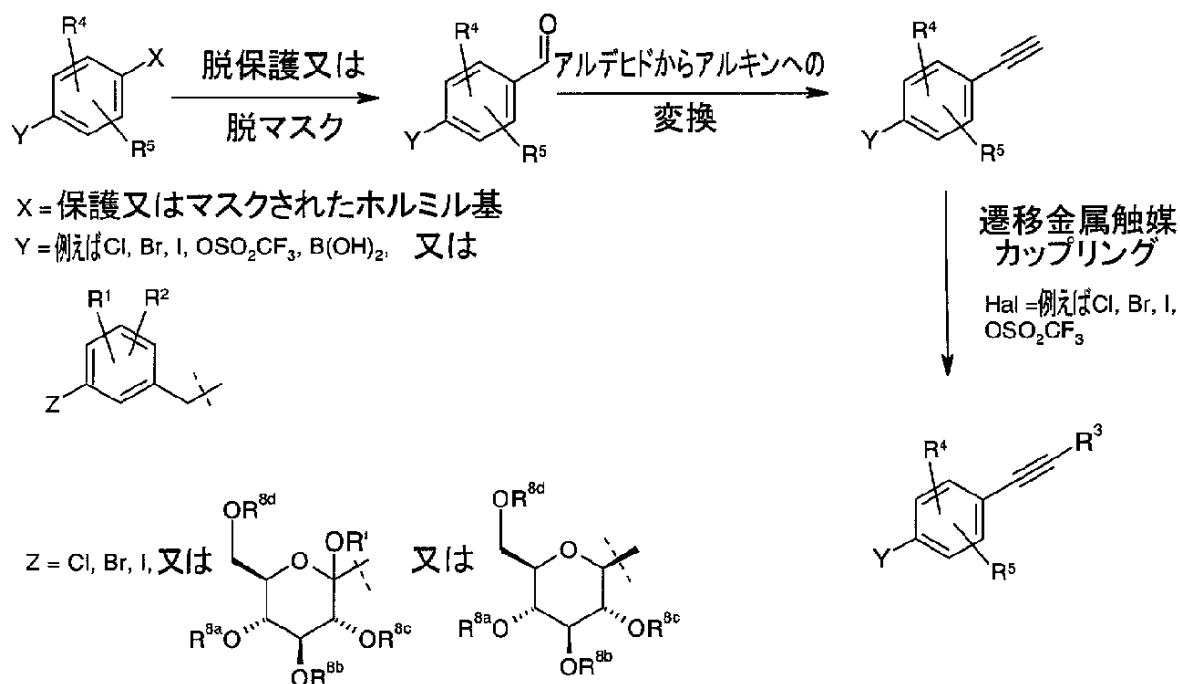


【0043】

スキーム5は、標的分子の合成の様々な段階での末端(peripheral)フェニル基へのアルキン残基の付着のための可能な経路を示している。アルキンは、ハロゲン化又はプソイドハロゲン化フェニル基での末端アルキンの遷移金属介在カップリング反応を介して優先的に導入される。この変換を行うための最も一般的なカップリングプロトコールの一つは、所謂ソノガシラカップリング反応である。その反応は、不活性ガス条件下での銅及びパラジウム触媒の使用を含む。多くの代替方法が公知であり、それには金属アセチリド、例えば、亜鉛アセチリド、アルキニルスタンナン又はアルキニルシランの使用が含まれ、それは、カップリングパートナーの付加前に、末端アルキンから製造されてもよい(P.J.Stang、F. Diederich、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions、Wiley-VCH、ワインハイム、1997年；Angew.Chem.Int.Ed.2003年、42、1566～1568頁及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。ハロゲン化又はプソイドハロゲン化芳香族化合物は、公知の方法により到達可能である。ハロゲン求電子剤での求電子芳香族置換は、ベンゼン環上の水素原子又はシリル基をハロゲンに変える。塩素、臭素又はヨウ素に関するシリル基の置換は、アルキン付加物用のハロゲンの遅い段階での導入に誘因性のこの種の誘導体化ベンゼンを製造する非常に緩和な条件下で行うことができる。フェノールから出発して、対応するプソイドハロゲン化ベンゼン化合物は、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物での、例えば、スルホニル化により到達可能である。全てのこれらの合成は、有機化学文献中に広く詳説されている。

【0044】

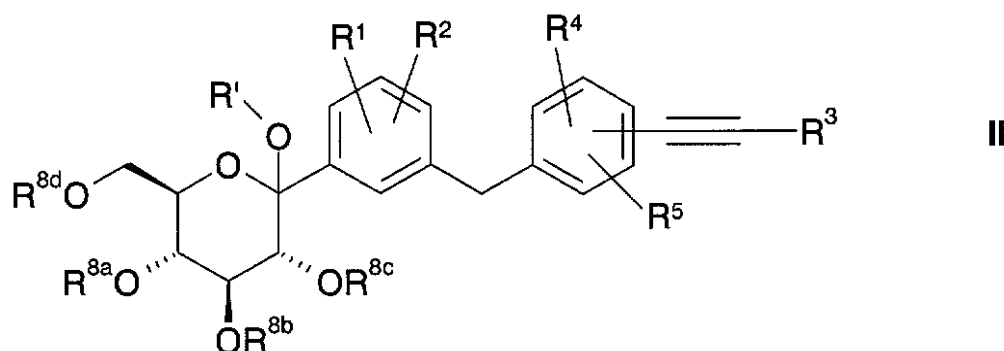
スキーム6: アルデヒドからのアルキン成分の導入



アルキン基の代替導入は、アルデヒドから出発する合成法である(スキーム6)。アルデヒドそれ自体は、例えば、保護又はマスクされ得る。アルデヒド基に関する一般的な保護基はアセタールであるが、他の保護基を同様に使用してもよい(T.W.Greene、P.G.M.Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Johon Wiley&Sons、Inc.、ニューヨーク、1999年を参照されたい)。アルデヒド基に関して好適なマスクは、例えばオレフィン及びチアゾールである。アルデヒドを、一工程又は二工程方法によりアルキンに変換することができる。最も頻繁に使用される方法としては、Corey-Fuchs、Witting-Horner-Emmons及びGilbert-Seyferthの反応及びそれらの変法が挙げられる(J.Org.Chem.2000年、1889~1891頁；J.Am.Chem.Soc.2002年、11600~11601頁；Synlett 1996年、521~522頁及びそこに記載の参考文献を参照されたい)。基R³は、遷移金属触媒化カップリングにより末端アルキンに最終的に付加される。

一般式Iの化合物を製造するために、本発明による方法a)において、一般式IIの化合物を、ルイス酸又はブレンステッド酸の存在下で、還元剤と反応させる：

【化 1 8】



(式中、 R' 、 $R^1 \sim R^5$ は前記定義の通りであり、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は、前記定義の通りであり、互いに独立して、例えば、アセチル、ピ

パロイル、ベンゾイル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、ベンジル又は置換ベンジルを表し、又は各場合において二つの隣接基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は、ベンジリデンアセタール又はイソプロピリデンケタール又は2,3-ジメトキシ-ブチレン基を形成し、ピラノース環の酸素原子に、ブチレン基の2位及び3位を介して結合し、それらと置換ジオキサンを形成し、それらは前記定義のように得られてもよい。

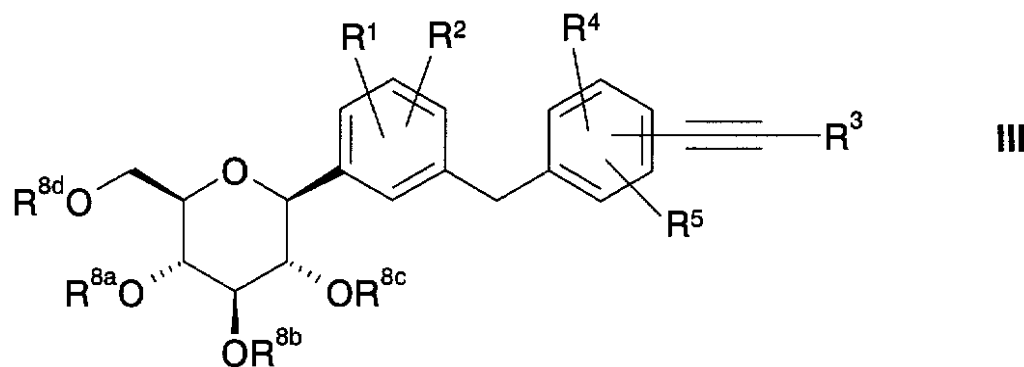
【0047】

反応用の好適な還元剤としては、例えば、シラン、例えばトリエチル、トリプロピル、トリイソプロピル又はジフェニルシラン、ホウ化水素ナトリウム、シアノホウ化水素ナトリウム、ホウ化水素亜鉛、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又はヨウ化サマリウムが挙げられる。還元は、好適なブレンステッド酸、例えば塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸、又はルイス酸、例えば、三フッ化ボロンエーテル化合物、トリメチルシリルトリフレート、四塩化チタン、四塩化スズ、スカンジウムトリフレート又はヨウ化亜鉛の非存在下又は存在下で行われる。還元剤及び酸により、反応は、溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、水又はそれらの混合物中、 $-60 \sim 120$ で行ってもよい。一つの特に好適な試薬のコンビネーションは、例えば、トリエチルシラン及びボロントリフルオライドエーテル化合物からなり、それは、 $-60 \sim 60$ の温度で、アセトニトリル又はジクロロメタン中、都合よく使用される。さらに、水素は、遷移金属触媒、例えば木炭上のパラジウム又はラネーニッケルの存在下、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、水又は酢酸中、記載の変換のために使用してもよい。

或いは、本発明による工程b)による一般式Iの化合物を製造するために、一般式IIIの化合物において、保護基を切断する：

【0048】

【化19】



(式中、式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記定義の通りであり、 $R^{8a} \sim R^{8d}$ は、前記定義の保護基の一つ、例えば、アシル基、アリールメチル基、アセタール基、ケタール基又はシリル基を示し、それらは、例えば、前記のような一般式IIの化合物から還元により得られてもよい。)

【0049】

使用されるアシル保護基は、例えば、加水分解的に、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水、又はジオキサン/水中、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸の存在下、又はアルカリ金属塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム又は非プロトン性に、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下、 $0 \sim 120$ 、好ましくは $10 \sim 100$ で切断される。トリフルオロアセチル基は、好ましくは、例えば、塩酸で、所望により、溶媒、例えば、酢酸の存在下、 $50 \sim 120$ で処理することにより、又は、所望により、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン又はメタノールの存在下、 $0 \sim 50$ で水酸化ナトリウム溶液で処理することにより切断される。

使用されるアセタール又はケタール保護基は、例えば、加水分解的に、水性溶媒中、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸の存在下、又は非プロトン性、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下、0~120、好ましくは10~100で切断される。

【0050】

トリメチルシリル基は、例えば、水、水性溶媒混合物又は低級アルコール、例えば、メタノール又はエタノール中、塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム又はナトリウムメトキシドの存在下で切断される。

水性又はアルコール性溶媒中、酸、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸が好適である。有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンにおける切断に関して、また、フッ化物試薬、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムを使用することが適している。

10

ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、都合よくは、水素化分解的に、例えば、水素で、触媒、例えばパラジウム/木炭の存在下、好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中、所望により、酸、例えば、塩酸の添加で、0~100、好ましくは、20~60の周囲温度で、水素圧1~7バール、好ましくは3~5バールで切断される。しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、トリフルオロ酢酸中、アニソールの存在下で切断される。

tert.ブチル基又はtert.ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、酸、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸で処理することにより、又はヨードトリメチルシランで処理することにより、所望により、溶媒、例えば塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルを使用して切断される。

20

【0051】

前記反応において、存在するいずれかの反応基、例えば、エチニル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基は、反応後に再び切断される従来の保護基により反応中に保護されてもよい。

例えば、エチニル基の保護基は、トリメチルシリル基又はトリイソプロピル基であってもよい。2-ヒドロキシ-2-イソプロピル(2-hydroxisoprop-2-yl)基を、保護基として使用してもよい。

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル基、アセチル基、トリチル基、ベンジル基又はテトラヒドロピラニル基であってもよい。

30

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基に関する保護基は、例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、エトキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基又は2,4-ジメトキシベンジル基であってもよい。

【0052】

さらに、得られる一般式Iの化合物は、前記のようにそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割されてもよい。従って、例えば、シス/トランス混合物は、それらのシス及びトランス異性体に分割されてもよく、少なくとも一つの光学活性炭素原子を有する化合物は、それらのエナンチオマーに分離されてもよい。

40

従って、例えば、シス/トランス混合物は、それらのシス及びトランス異性体にクロマトグラフィーにより分割されてもよく、ラセミ体として生じる、得られる一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法により(Allinger N.L.及びElieil E.L.、「Topics in Stereochemistry」、第6巻、Wiley Interscience、1971年を参照されたい)、それらの光学鏡像体に分離されてもよく、少なくとも2の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物は、それら自体公知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶により、物理-化学的差異をベースとして、それらのジアステレオマーに分割してもよく、また、これらの化合物がラセミ体において得られるならば、それらは、前記のようにエナンチオマーにその後分割されてもよい。

【0053】

50

エナンチオマーは、好ましくは、キラル相のカラム分離により又は光学活性溶媒からの再結晶化により、又は塩又は誘導体、例えば、ラセミ化合物とのエステル又はアミド、具体的にはそれらの酸及び活性化誘導体又はアルコールを形成する光学活性物質との反応により、及びこのようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物を、例えば、それらの溶解性の差異に基づいて分離することにより分離されるが、遊離鏡像体は、純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から、好適な薬剤の作用により遊離されてもよい。一般的な使用において光学活性酸は、例えば、酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-体及びL-体である。光学活性アルコールは、例えば、(+)又は(-)-メントールであってもよく、また、アミド中の光学活性アシル基は、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってもよい。

10

さらに、一般式Iの化合物は、それらの塩に、特に医薬用に、無機酸又は有機酸との生理学的に許容され得る塩に変換してもよい。この目的に使用してもよい酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

さらに、得られる化合物は、混合物に、例えば、アミノ酸、具体的には -アミノ酸、例えばプロリン又はフェニルアラニンとの1:1又は1:2混合物に変換してもよく、それらは、特に好ましい特性、例えば高結晶性を有していてもよい。

【0054】

本発明による化合物は、以下の例に記載する方法を使用して都合よく得られ、それらは、また、WO98/31697、WO01/27128、WO02/083066、WO03/099836及びWO2004/063209に記載の方法から、当業者に公知の方法で、この目的のために組み合わせられてもよい。

20

既に述べたように、本発明による一般式Iの化合物及び生理学的に許容され得るそれらの塩は、価値ある薬理学的特性、具体的には、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、好ましくはSGLT2への阻害作用を有する。

新規化合物の生物学的特性を以下のように研究することができる：

SGLT-2活性を阻害する物質の能力は、CHO-KE細胞系(ATCC No.CCL 61)又は代替のHEK293細胞系(ATCC No.CRL-1573)において、試験設備において示してもよく、それは、発現ベクターpZeoSV(Invitrogen、EMBL受託番号L36849)で安定して形質移入され、ヒトナトリウムグルコース共輸送体2(Genbank、Acc.No.NM_003041)(CHO-hSGLT2又はHEK-hSGLT2)のコード配列用cDNAを含む。これらの細胞系は、¹⁴C-標識 -メチル-グルコピラノサイド(¹⁴C-AMG、Amersham)を、ナトリウム依存様式において細胞の内部に輸送する。

30

【0055】

SGLT-2アッセイを以下のように行う：

CHO-hSGLT2細胞を、Ham's F12培地(BioWhittaker)において、10%ウシ胎児血清及び250 µg/ml ゼオシン(zeocin)(Invitrogen)で培養し、HEK293-hSGLT2細胞を、DMEM培地において、10%胎児ウシ血清及び250 µg/ml ゼオシン(Invitrogen)で培養する。細胞を、PBSで2回洗い、その後、トリプシン/EDTAで処理することにより培養フラスコからはがす。細胞培養培地の添加後、細胞を遠心分離し、培養培地中で再懸濁し、Casy細胞カウンタで計数する。その後、穴当たり40,000細胞を、ポリ-D-リジンでコートした白色、96穴プレートに播種し、37 °C、5%CO₂で一晩インキュベートする。細胞をアッセイバッファー250 µl(Hanks Balanced Salt Solution、137mM NaCl、5.4mM KCl、2.8mM CaCl₂、1.2mM MgSO₄及び10 mM HEPES(pH 7.4)、50 µg/ml ゲンタマイシン)で二回洗う。その後、アッセイバッファー250 µl及び試験化合物5 µlを各穴に加え、プレートをインキュベータ中でさらに15分間インキュベートする。10%DMSO 5 µlをネガティブコントロールとして使用する。各穴に¹⁴C-AMG(0.05 µCi)5 µlを加えることにより、反応を開始する。37 °C、5%CO₂での2時間のインキュベーションの後、細胞を、PBS(20 °C)250 µlで再び洗い、その後、0.1N NaOH(37 °C、5分)25 µlの添加により溶解させる。MicroScint20(Packard)200 µlを各穴に加え、インキュベーションを37 °Cで20分間さらに続ける。このインキュベーションの後、吸収した¹⁴C-AMG放射能を、Topcount(Packard)において、¹⁴Cシンチレーションプログラムを使用して

40

50

測定する。

ヒトSGLT1に対する選択性を測定するために、hSGLT2 cDNAの代わりに、hSGLT1に関するcDNAがCHO-K1又はHEK293細胞において発現するような、同様の試験を構成する。

本発明による一般式Iの化合物は、例えば、1000nM未満、具体的には200nM未満、最も好ましくは50nM未満のEC50値を有していてもよい。

【0056】

SGLT活性を阻害する能力の点から、本発明による一般式Iの化合物及び対応する医薬的に許容され得るそれらの塩は、SGLT活性、特にSGLT-2活性の阻害により影響されるかも知れない全ての状態又は疾患の治療及び/又は予防処置に、理論的に適している。従って、本発明による化合物は、疾患、特に代謝疾患又は状態、例えば1型及び2型の真性糖尿病、糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎障害又は神経障害、糖尿病性足疾患(diabetic foot)、潰瘍、マクロ血管障害(macroangiopathies))、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝性疾患、インスリン耐性、メタボリックシンドローム、異なる起源の異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、高血圧、慢性心疾患、浮腫及び高尿酸血症の予防又は治療に特に適している。さらに、本発明による化合物は、過体重、肥満(I型、II型及び/又はIII型糖尿病を含む)、内臓肥満及び/又は腹部肥満の予防又は治療に特に適している。これらの物質は、また、細胞変性、例えば、膵臓細胞のアポトーシス又はネクローシスの予防に適している。また、その物質は、膵臓細胞の機能の向上又は修復、及び膵臓細胞の数及び大きさの増加に適している。また、本発明による化合物は、利尿薬又は降圧薬として使用され、また急性腎不全の予防及び治療に適しているかも知れない。

【0057】

特に、本発明による化合物、生理学的に許容され得るそれらの塩は、糖尿病、具体的には1型及び2型の真性糖尿病及び/又は糖尿病性合併症の予防又は治療に適している。

治療又は予防に関して、対応する活性を得るために要求される量は、通常、投与されるべき化合物、患者、疾患又は状態の性質及び重大性及び投与方法及び頻度に依存し、また、患者のドクターが決定する。好都合には、その量は、静脈内経路で1~100mg、好ましくは1~30mgであり、経口経路で、1日1~4回投与で、各場合1~1000mg、好ましくは1~100mgであってもよい。このため、本発明により製造される一般式Iの化合物は、所望により他の活性物質と一緒に、一つ以上の不活性な従来の担体及び/又は希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば硬い脂肪又は好適なそれらの混合物と一緒に配合され、従来のガレヌス製剤、例えば裸錠又は被覆錠、カプセル、粉末、懸濁剤又は坐剤を製造してもよい。

【0058】

本発明による化合物は、また、他の活性物質と共に、特に、前記疾患及び状態の治療及び/又は予防に使用してもよい。そのようなコンビネーションに適している他の活性物質としては、前記症候の一つに関して本発明によるSGLTアンタゴニストの治療効果を増強するもの及び/又は本発明によるSGLTアンタゴニストの量を減らせるものが挙げられる。そのようなコンビネーションに適した治療剤としては、例えば、抗糖尿病薬、例えばメトホルミン、スルホニル尿素類(例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド)、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン類(ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、PPAR-ガンマアゴニスト(例えば、GI 262570)及びアンタゴニスト、PPAR- α モジュレータ(例えばKRP 297)、 α -グルコシダーゼインヒビター(例えば、アカルボース、ボグリボース)、DPP-IVインヒビター(例えば、LAF237、MK-431)、 β -2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリンアナログ、GLP-1、GLP-1アナログ(例えば、エキセンジン(exendin)-4)又はアミリンが挙げられる。また、そのリストは、プロテインチロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓中の調節解除されたグルコース生成に影響する物質、例えば、グルコ

ース-6-ホスファターゼ又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゼンホスホリラーゼ、グルカゴンレセプターアンタゴニスト及びホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成キナーゼ又はピルベートデヒドロキナーゼのインヒビター、脂質低下剤、例えば、HMG-CoA-レダクターゼインヒビター(例えば、シンバスタチン、アトロバスタチン(atorvastatin))、フィブレート(例えば、ベンザフィブレート、フェノフィブレート)、ニコチン酸及びそれらの誘導体、PPAR- アゴニスト、PPAR- アゴニスト、ACATインヒビター(例えば、アバシミベ(avasimibe))又はコレステロール吸収インヒビター、例えばエゼチミベ(ezetimibe)、胆汁酸結合物質、例えば、コレステラミン、回腸の胆汁酸輸送のインヒビター、HDL-増加化合物、例えばCETPインヒビター又はABC1レギュレーター又は肥満治療用活性物質、例えばシブトラミン又はテトラヒドロリボスタチン、デキシフェンフルラミン、アキシカイン(axokine)、カンナビノイド1レセプターのアンタゴニスト、MCH-1レセプターアンタゴニスト、MC4レセプターアゴニスト、NPY5又はNPY2アンタゴニスト又は 3-アゴニスト、例えばSB-418790又はAD-9677及び5HT_{2c}レセプターのアゴニストが挙げられる。

10

【0059】

さらに、高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化症に影響する薬剤との組み合わせ、例えばA-IIアンタゴニスト又はACEインヒビター、ECEインヒビター、利尿薬、 β -ブロッカー、Ca-アンタゴニスト、中枢性降圧薬、 α -2-アドレナリンレセプターのアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、血小板凝集インヒビター及び他のもの又はそれらの組み合わせが適している。アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストの例は、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、エプロサルタンメシレート、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル(medoxomil)、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等である。アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストは、好ましくは、高血圧及び糖尿病合併症の治療又は予防に、多くの場合、ヒドロクロロチアジドのような利尿薬と合わせて使用される。

20

尿酸合成インヒビター又は尿酸排泄剤とのコンビネーションは、痛風の治療又は予防に適している。

GABAレセプターアンタゴニスト、Na-チャンネルブロッカー、トピラマット(topiramate)、プロテインキナーゼCインヒビター、進行性グリケーション最終生成物インヒビター又はアルドースリダクターゼインヒビターとのコンビネーションを、糖尿病合併症の治療又は予防に使用してもよい。

30

前記コンビネーションパートナーの量は、通常推奨される最も少ない量の1/5～通常推奨される量の1/1が有用である。

【0060】

従って、他の態様において、本発明は、本発明による化合物又はコンビネーションパートナーとしての前記活性物質の少なくとも一つと組み合わせたそのような化合物の生理学的に許容され得る塩の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTを阻害することにより影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に適する医薬組成物の製造のための使用に関する。それらは、好ましくは、代謝性疾患、具体的には前記リストの疾患又は状態の一つ、最も具体的には、糖尿病又は糖尿病合併症である。

40

本発明による化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩の、他の活性物質とのコンビネーションにおける使用は、同時に又は時間をずらして、特に短時間ずらして行ってもよい。それらが同時に投与されるならば、二つの活性物質は、一緒に患者に与えられ；一方、それらが時間をずらして使用されるならば、二つの活性物質は、12時間以内、特に6時間以内に患者に与えられる。

【0061】

その結果として、他の態様において、本発明は、本発明による化合物又はそのような化合物の生理学的に許容され得る塩及びコンビネーションパートナーとしての少なくとも一つの前記活性物質を、所望により一つ以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に含む医

50

薬組成物に関する。

従って、例えば、本発明による医薬組成物は、本発明による一般式Iの化合物又は生理学的に許容され得るそのような化合物の塩及び少なくとも一つのアンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストを、所望により一つ以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に含む。

本発明による化合物又は生理学的に許容され得るそれらの塩及びそれらと合わされるさらなる活性物質は、一つの製剤中に、例えば、錠又はカプセルに、又は別々に、二つの同じか異なる製剤、例えば所謂、キットオブパーツ(kit-of-parts)に存在してもよい。

以上及び以下のテキストにおいて、ヒドロキシル基のH原子は、構造式中の全ての場合において明確に示していない。以下の実施例は、本発明を制限することなく、本発明を説明しようとするものである。

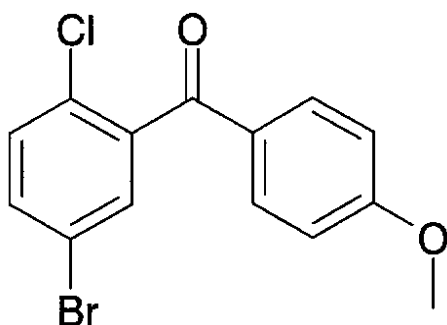
10

出発化合物の製造：

製造例 1

【0062】

【化20】



20

(5-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン

塩化オキサリル38.3mlとジメチルホルムアミド0.8mlを、ジクロロメタン500ml中の5-ブromo-2-クロロ-安息香酸100gの混合物に加えた。その反応混合物を14時間攪拌し、その後ろ過し、ロータリーエバポレータにおいて全ての希釈成分から分離した。残渣を、ジクロロメタン150ml中に溶解し、その溶液を-5℃に冷却し、アニソール46.5gを加えた。その後、三塩化アルミニウム51.5gをバッチに加え、温度が5℃を超えないようにした。溶液をさらに1時間、1～5℃で攪拌し、その後、粉碎した氷に注いだ。有機層を分離し、水層をさらに三回ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、水性1M塩酸で、1M水酸化ナトリウム溶液で2回、及び鹼水で洗った。その後、有機層を乾燥し、溶媒を除去し、残渣をエタノールから再結晶した。

30

収量：86.3g(理論値の64%)

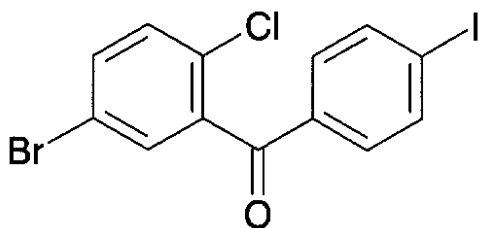
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=325/327/329(Br+Cl)[M+H]⁺

以下の化合物を製造例1と同様に得てもよい：

(1) (5-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-ヨード-フェニル)-メタノン

【0063】

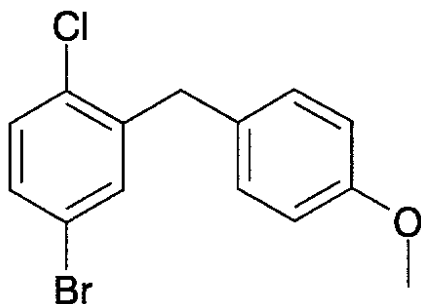
【化21】



40

製造例 II

【化 2 2】



【0064】

10

4-ブromo-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼン

ジクロロメタン75mlとアセトニトリル150ml中に(5-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン86.2gとトリエチルシラン101.5mlを含む溶液を、10℃に冷ました。その後、攪拌しながら三フッ化ホウ素エーテル化合物50.8mlを加え、温度が20℃を超えないようにした。さらにトリエチルシラン9ml及び三フッ化ホウ素エーテル化合物4.4mlを加える前に、その溶液を周囲温度で14時間攪拌した。溶液を45～50℃でさらに3時間攪拌し、その後周囲温度に冷ました。水70ml中に水酸化カリウム28gを含む溶液を加え、混合物を2時間攪拌した。その後、有機層を分離し、水層をジイソプロピルエーテルでさらに三回抽出した。合わせた有機層を2M 水酸化カリウム溶液で二回洗い、塩化ナトリウム水溶液で一回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をエタノールで洗い、60℃で乾燥した。

20

収量：50.0g(理論値の61%)

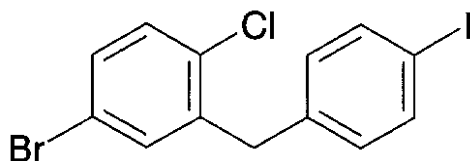
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=310/312/314(Br+Cl)[M+H]⁺

以下の化合物を製造例IIと同様に得てもよい：

(1)4-ブromo-1-クロロ-2-(4-ヨード-ベンジル)-ベンゼン

【0065】

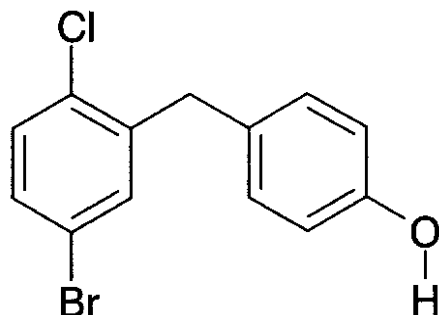
【化 2 3】



30

製造例III

【化 2 4】



40

【0066】

4-(5-ブromo-2-クロロ-ベンジル)-フェノール

ジクロロメタン150ml中に4-ブromo-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼン14.8gを含む溶液を、氷浴中で冷却した。その後、ジクロロメタン中の1M 三臭化ホウ素溶液50mlを加え、その溶液を周囲温度で2時間攪拌した。その溶液を氷浴中で再び冷却し、飽和炭酸カリウム溶液を滴下して加えた。周囲温度で、混合物を、水性1M 塩酸でpH1に調整し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに三回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリ

50

ウムで乾燥し、溶媒を完全に除去した。

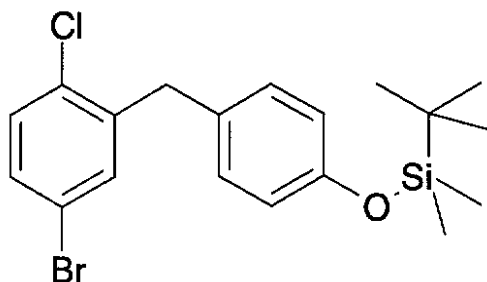
収量：13.9g(理論値の98%)

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

製造例IV

【0067】

【化25】



10

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

ジクロロメタン140ml中に4-(5-ブromo-2-クロロ-ベンジル)-フェノール13.9gを含む溶液を、氷浴中で冷却した。その後、ジクロロメタン20ml中のtert-ブチルジメチルシリルクロライド7.54gを加え、その後、トリエチルアミン9.8ml及び4-ジメチルアミノピリジン0.5gを加えた。その溶液を周囲温度で16時間攪拌し、その後、ジクロロメタン100mlで希釈した。有機層を水性1M塩酸で二回、炭酸水素ナトリウム水溶液で一回洗い、その後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルを通して濾過した(シクロヘキサン/酢酸エチル100:1)。

20

収量：16.8g(理論値の87%)

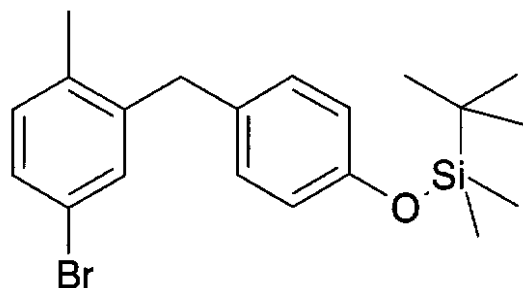
質量スペクトル(EI):m/z=410/412/414(Br+Cl)[M]⁺

以下の化合物を製造例IVと同様に得てもよい。

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

【0068】

【化26】

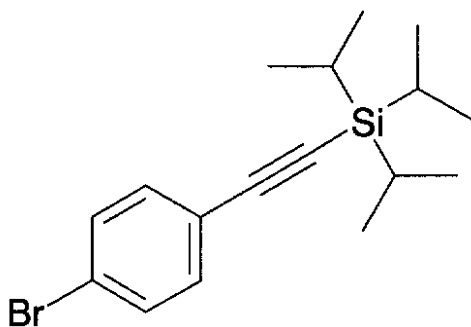


30

質量スペクトル(EI):m/z=390/392(Br)[M]⁺

製造例V

【化27】



40

【0069】

1-ブromo-4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンゼン

50

アルゴン下、トリイソプロピルアセチレン11.6ml及びトリエチルアミン14.4ml、その後ヨウ化銅0.2g及びビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物0.73gを、乾燥テトラヒドロフラン150ml中に1-ブロモ-4-ヨード-ベンゼン15.0gの酸素非含有溶液に加えた。その溶液を周囲温度で16時間攪拌し、その後、セライトによりろ過し、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ化した(シクロヘキサン)。

収量：17.4g(理論値の100%)

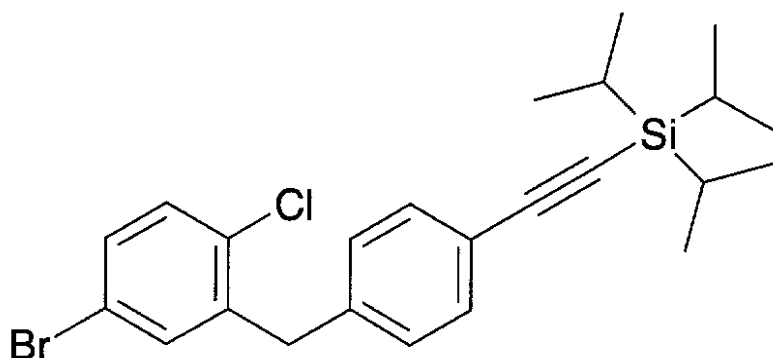
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=336/338(\text{Br})[\text{M}]^+$

以下の化合物を製造例Vと同様に得てもよい。

(1)[4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン
4-ブロモ-1-クロロ-2-(4-ヨード-ベンジル)-ベンゼンを出発材料として使用した。

【0070】

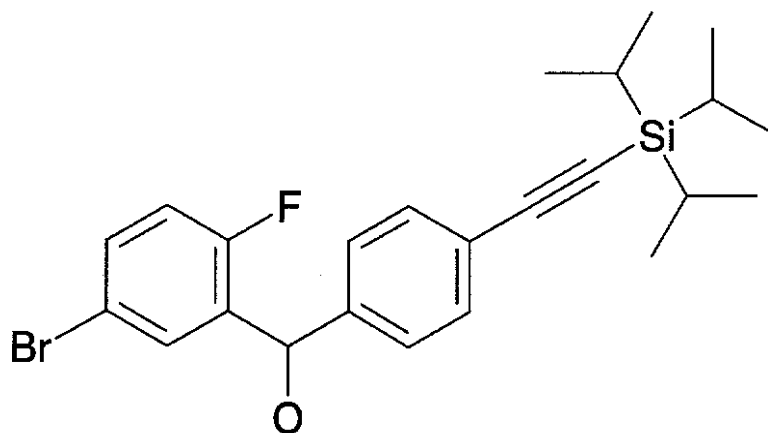
【化28】



この化合物を製造例Xにより得てもよい。

製造例VI

【化29】



【0071】

(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-{4-[トリイソプロピルシリル]-エチニル}-フェニル}-メタノール

ヘキサン中のn-ブチルリチウム1.6モル溶液33.8mlを、アルゴン下、-78℃に冷却した乾燥テトラヒドロフラン120ml中、1-ブロモ-4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンゼン17.4gの溶液に滴下して加えた。溶液を1時間、-70℃に攪拌した。その後、テトラヒドロフラン30mlに溶解した5-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド10.8gを、15分間で滴下して加えた。得られた溶液を冷却浴に静置し、周囲温度に一晩温めた。その後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィにより精製した(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1)。

収量：14.3g(理論値の60%)

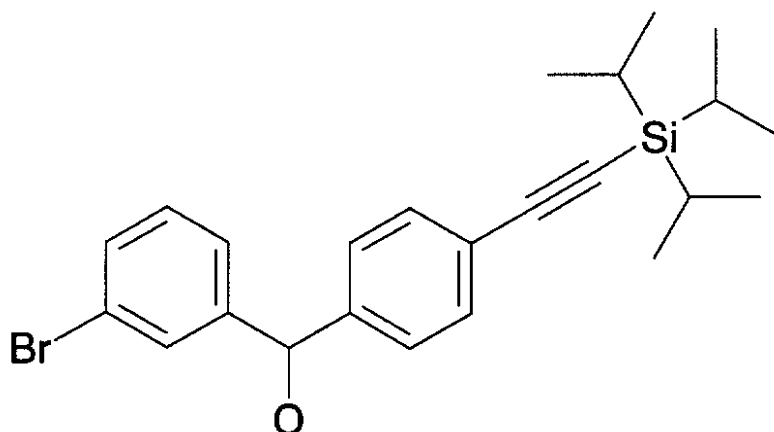
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=461/463(\text{Br})[\text{M}+\text{H}]^+$

以下の化合物を製造例VIと同様に得てもよい：

(1) (3-プロモ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノール

【0072】

【化30】

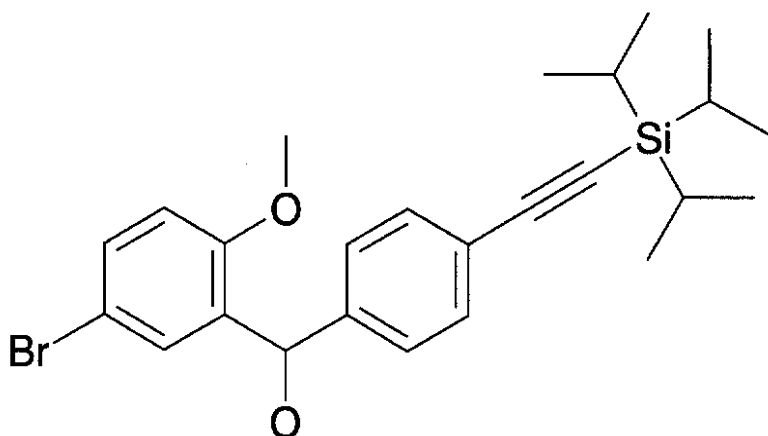


10

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=487/489(Br) [M+HCOO]⁻

(2) (5-プロモ-2-メトキシ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノール

【化31】



20

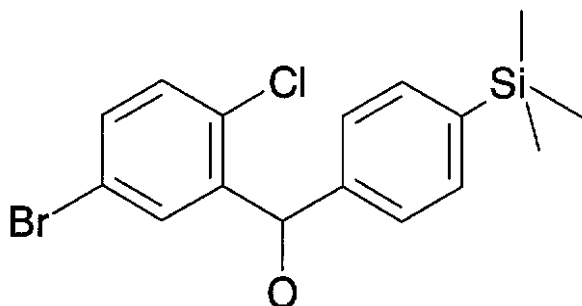
30

【0073】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=473/475(Br) [M+H]⁺

(3) (5-プロモ-2-クロロ-フェニル)-(4-トリメチルシリル-フェニル)-メタノール

【化32】

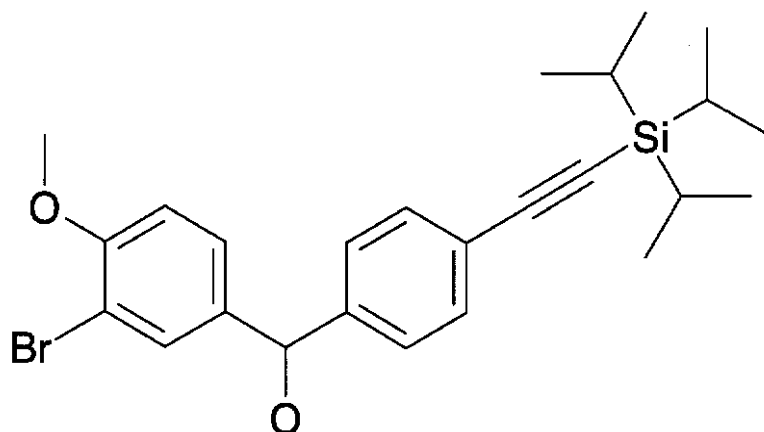


40

【0074】

(4) (3-プロモ-4-メトキシ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノール

【化 3 3】



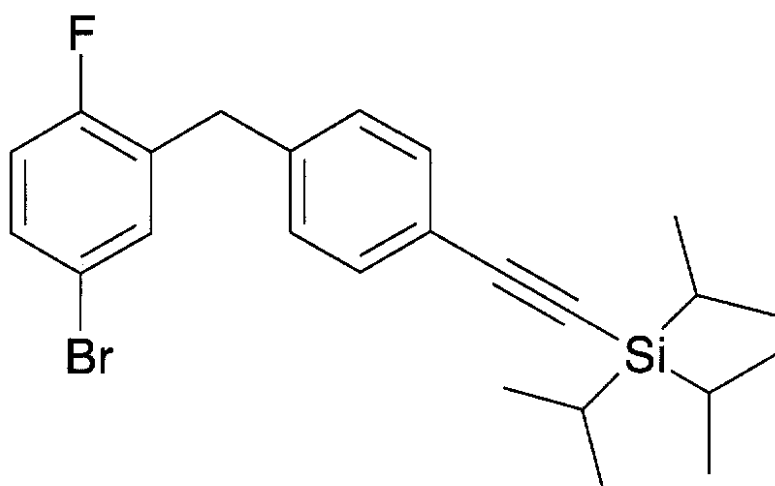
10

【 0 0 7 5】

質量スペクトル(ESI⁻):m/z=517/519(Br)[M+HCOO]⁻

製造例VII

【化 3 4】



20

30

【 0 0 7 6】

[4-(5-ブromo-2-フルオロ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

ジクロロメタン50ml中に(5-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノール5.6g及びトリエチルシラン4.1mlを含む溶液を氷浴中で冷却した。その後、トリフルオロ酢酸4.7mlをゆっくり滴下して加え、その溶液を周囲温度で4時間攪拌した。その溶液をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルを使用して精製した(シクロヘキサン)。

収量: 2.6g(理論値の48%)

40

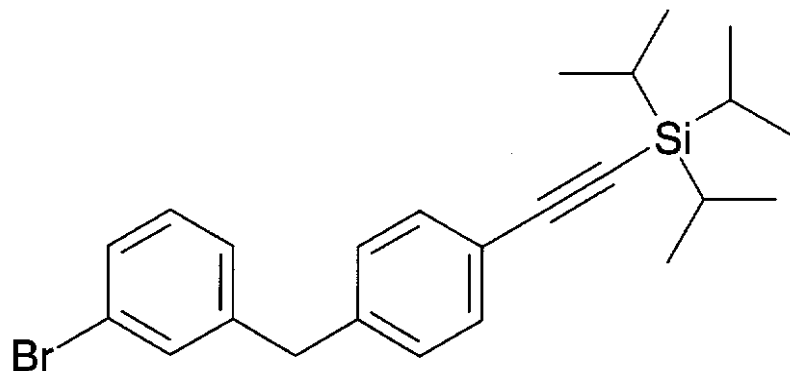
質量スペクトル(EI):m/z=445/447(Br)[M]⁺

以下の化合物を製造例VIIと同様に得てもよい:

(1)[4-(3-ブromo-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

【 0 0 7 7】

【化 3 5】



10

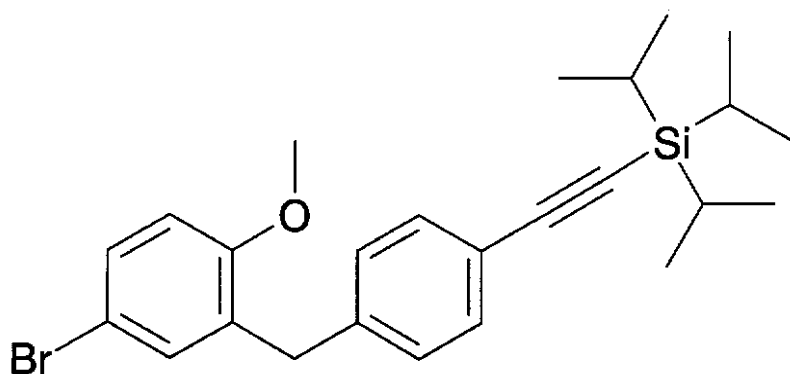
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=427/429(Br)[M+H]⁺

(2)[4-(5-プロモ-2-メトキシ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

前記方法から出発して、反応溶液を、反応が完了するまで周囲温度の変わりに氷浴中で攪拌した。

【0078】

【化 3 6】



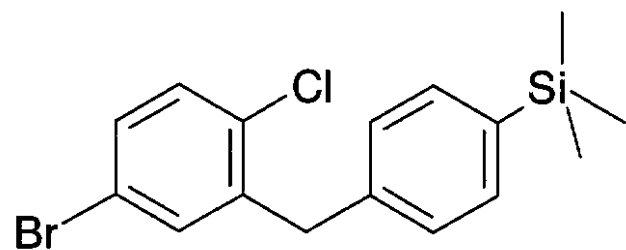
20

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=457/459(Br)[M+H]⁺

(3)[4-(5-プロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェニル]-トリメチル-シラン

【0079】

【化 3 7】



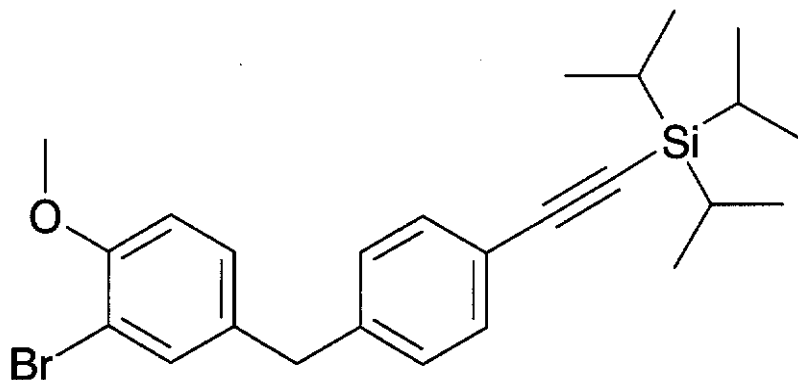
40

(4)[4-(3-プロモ-4-メトキシ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

前記方法から出発して、反応溶液を、反応が完了するまで周囲温度の変わりに氷浴中で攪拌した。

【0080】

【化 3 8】



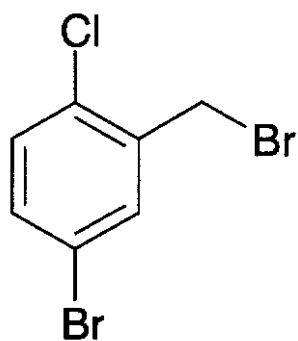
10

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=457/459(Br) [M+H]⁺

製造例VIII

【0081】

【化 3 9】



20

4-プロモ-2-プロモメチル-1-クロロ-ベンゼン

N-プロモコハク酸イミド4.0gを、5 に冷却したテトラヒドロフラン50ml中に4-プロモ-1-クロロ-2-ヒドロキシメチル-ベンゼン5.0g及びトリフェニルホスフィン5.9gを含む溶液にゆっくりと加えた。周囲温度で1時間攪拌した後、沈殿物をろ過し、溶媒を真空下で除

30

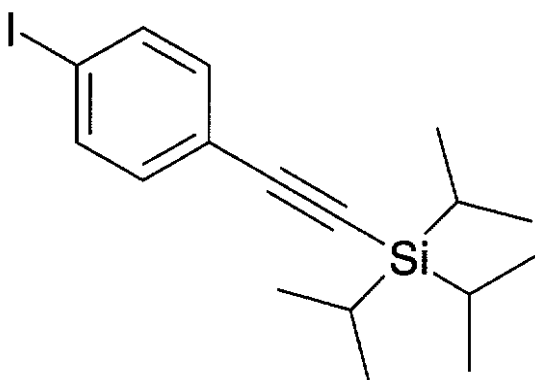
収量：4.9g(理論値の76%)

質量スペクトル(EI): m/z=282/284/286(Br+Cl) [M]⁺

製造例IX

【0082】

【化 4 0】



40

(4-ヨード-フェニルエチニル)-トリイソプロピル-シラン

アルゴン下、ヨウ化ナトリウム(乾燥)18.0g、ヨウ化銅0.6g及びN,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン0.8gを、(4-プロモ-フェニルエチニル)-トリイソプロピル-シラン

50

20.0gの溶液に加えた。溶液を攪拌しながら24時間還流し、その後周囲温度に冷ました。1%アンモニア水溶液(100ml)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルを使用して精製した(シクロヘキサン)。

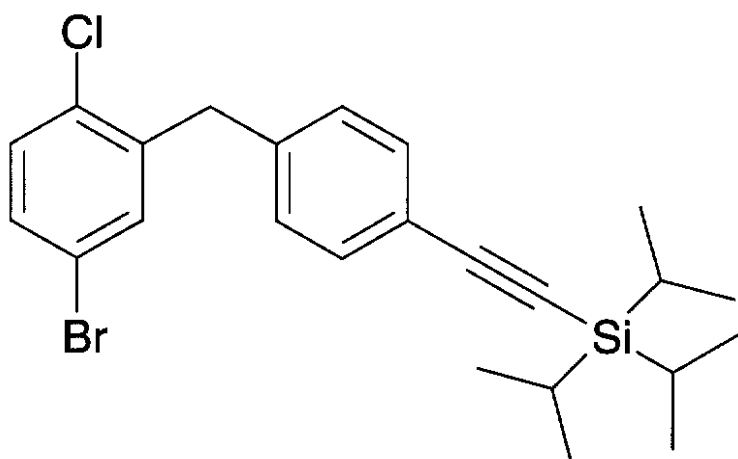
収量：21.0g(理論値の92%)

質量スペクトル(EI): $m/z=384[M]^+$

製造例X

【0083】

【化41】



10

20

[4-(5-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

アルゴン下、テトラヒドロフラン中、塩化イソプロピルマグネシウム塩化物の2M溶液を、-25℃に冷却した乾燥テトラヒドロフラン2.2ml中に(4-ヨード-フェニルエチニル)-トリイソプロピル-シラン0.50gを含む溶液に、滴下して加えた。溶液を30分間、-25℃で攪拌し、その後、テトラヒドロフラン中の $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (CuCN と LiCl を1:2で溶解することにより調製)の1M溶液0.26mlと合わせた。その後間もなく、4-ブromo-2-ブromoメチル-1-クロロベンゼン0.35gを加え、反応混合物を氷浴で-5℃にした。-5℃で6時間の攪拌後、溶液を周囲温度に温め、一晩攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム溶液と25%アンモニア溶液(9:1)の混合物を加え、得られた混合物を水に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルで精製した(シクロヘキサン)。

30

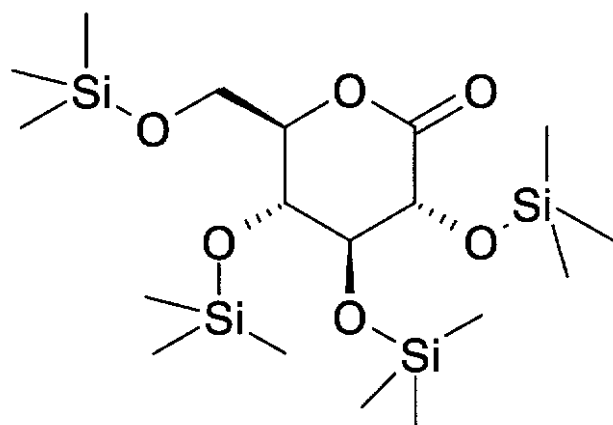
収量：0.28g(理論値の50%)

質量スペクトル(EI): $m/z=461/463/465(\text{Br}+\text{Cl})[M+\text{H}]^+$

製造例XI

【0084】

【化42】



40

50

2,3,4,6-テトラキス-0-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン

テトラヒドロフラン200ml中にD-グルコノ-1,5-ラクトン20g及びN-メチルホルホルリン98.5mlを含む溶液を、-5℃に冷却した。その後、トリメチルシリルクロライド85mlを、温度が5℃を超えないように滴下して加えた。その後、溶液を、周囲温度で1時間、35度で5時間、再び周囲温度で14時間攪拌した。トルエン300mlの添加後、溶液を氷浴中で冷却し、水500mlを、温度が10℃を超えないように加えた。その後、有機層を分離し、各場合、リン酸二水素ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で一度洗った。溶媒を除去し、残渣を、トルエンと共に沸(azeotropically)乾燥した。

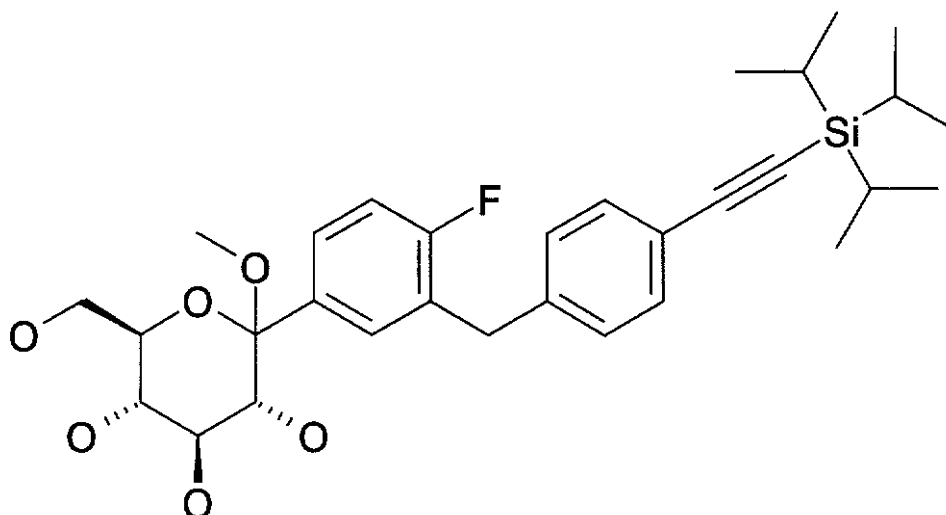
収量：52.5g(純度約90%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=467[M+H]⁺

製造例XII

【 0 0 8 5 】

【化 4 3】



1-フルオロ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリイソプロピルシリル
エチニル-ベンジル)-ベンゼン

乾燥ジエチルエーテル30ml中に[4-(5-ブromo-2-フルオロ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン4.46gを含む溶液を、アルゴン下、-80℃に冷却した。ペンタン中のtert-ブチルリチウム1.7M溶液11.8mlを、その冷却した溶液にゆっくりと滴下して加え、その後、溶液を、-80℃で45分間攪拌した。その後、-80℃に冷却したジエチルエーテル50ml中に2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン5.19gを含む溶液を、目移針を通して、この溶液に滴下して加えた。得られた溶液を、-78℃で3時間攪拌した。その後、メタノール50ml中にメタンスルホン酸1.7mlを含む溶液を加え、冷却浴を移し、その溶液を周囲温度で16時間攪拌した。その後、その溶液をエチルジイソプロピルアミンで中和し、蒸発乾固した。残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した(ジクロロメタン/メタノール50:1→4:1)。

収量：2.8g(理論値の50%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z=576 [M+NH₄]⁺

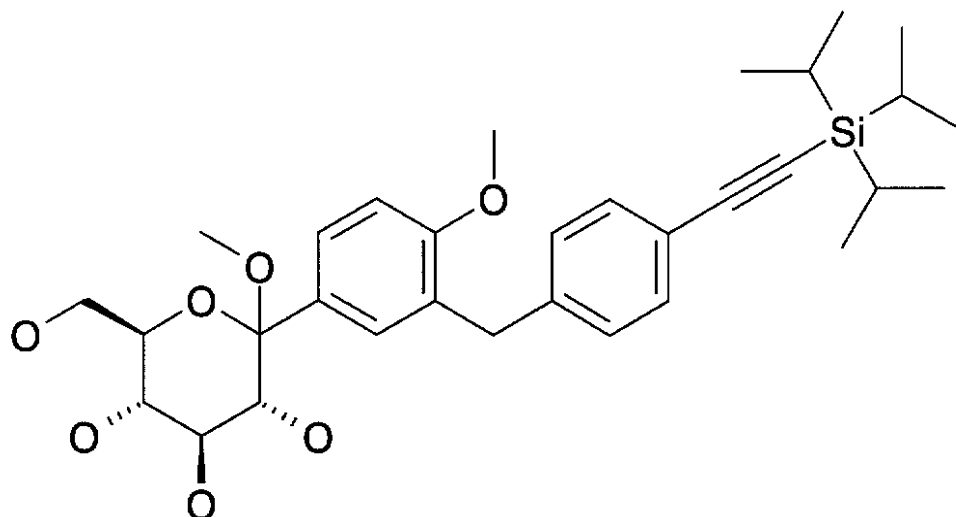
以下の化合物を製造例XIIと同様に得てもよい：

(1) 1-メトキシ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

好都合には、反応混合物を、メタンスルホン酸の代わりに酢酸水溶液でクエンチした。

【 0 0 8 6 】

【化 4 4】



10

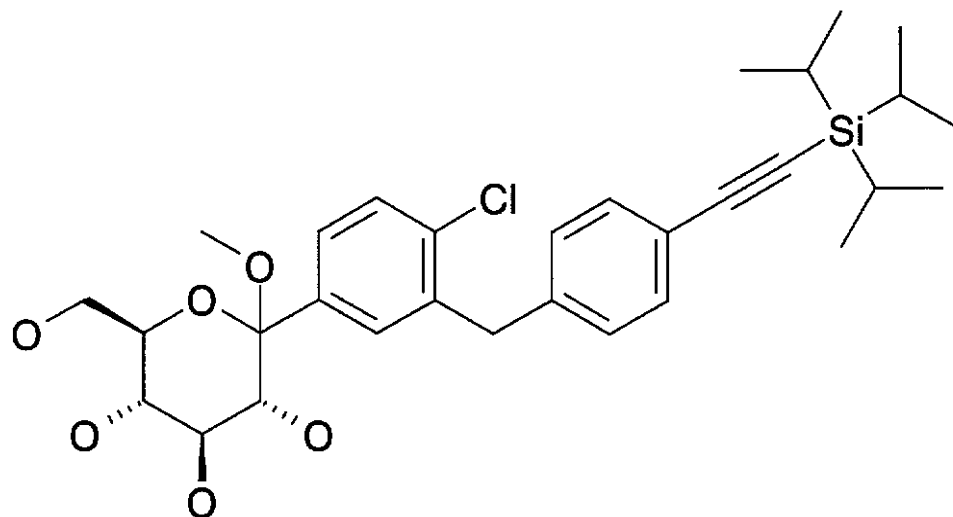
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=588[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(2)1-クロロ-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【 0 0 8 7 】

【化 4 5】

20



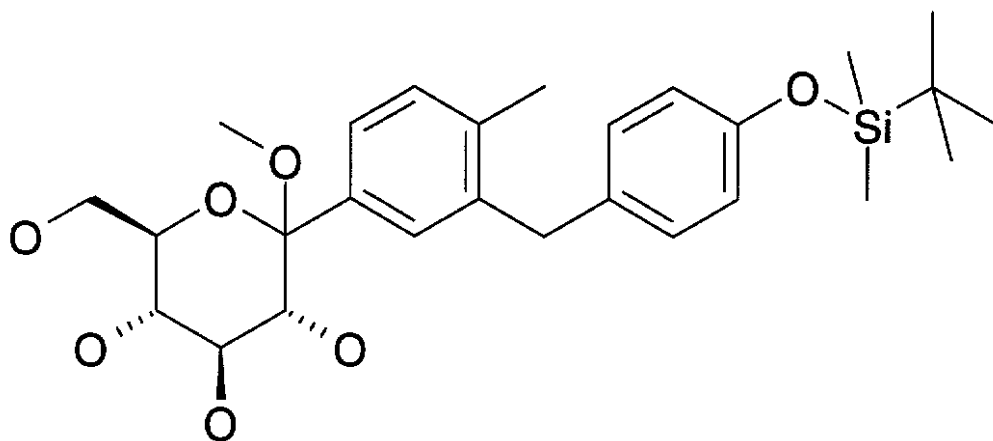
30

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=592/594[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(3)1-メチル-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 0 8 8 】

【化 4 6】



10

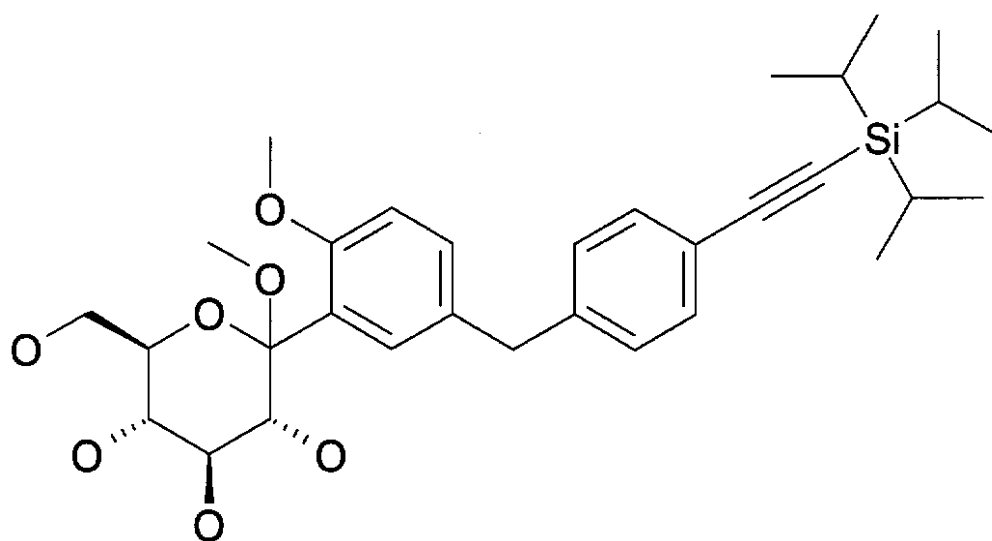
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=522[M+NH₄]⁺

(4)-1-メトキシ-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

好都合には、反応混合物を、メタンスルホン酸の代わりに酢酸水溶液でクエンチした。

【 0 0 8 9 】

【化 4 7】



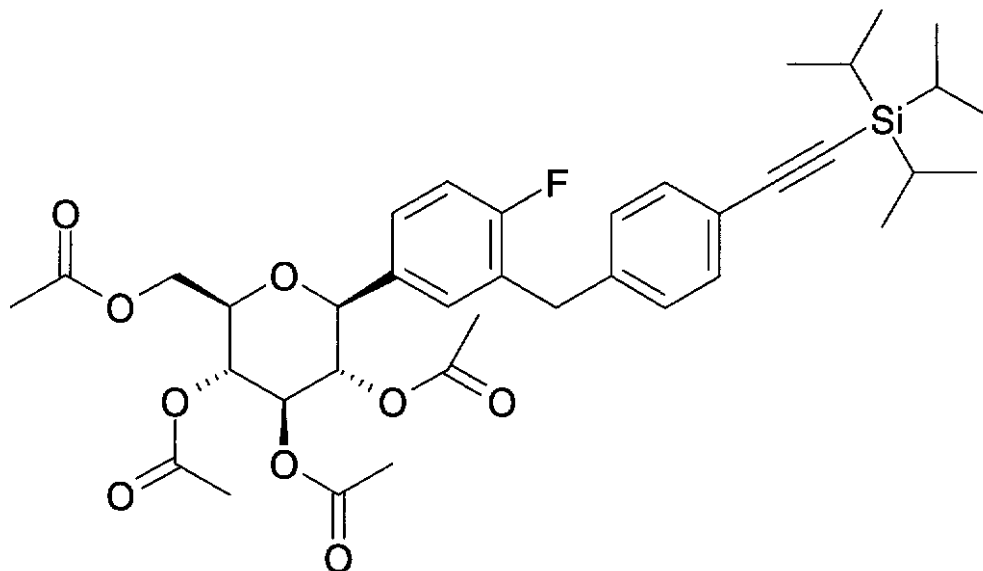
20

30

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=588[M+NH₄]⁺製造例XIII

【 0 0 9 0 】

【化 4 8】



10

1-フルオロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリ
イソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

ジクロロメタン6ml及びアセトニトリル10ml中に1-フルオロ-4-(1-メトキシD-グルコピ
ラノース-1-イル)-2-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン0.8g及び
トリエチルシラン0.5mlを含む溶液を、-10℃に冷却した。三フッ化ホウ素エーテル化合物
0.27mlを、その冷却した溶液に滴下して加えた。その後、その溶液を、氷浴中で3時間攪
拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液をその溶液に加え、その後、得られた混合物を酢酸エ
チルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、残渣をジクロロメタ
ン6mlに入れた。その後、ピリジン1.2ml、無水酢酸1.3ml及び4-ジメチルアミノピリジン8
mgを加えた。その溶液を周囲温度で1時間攪拌し、その後水と合わせた。混合物をジクロ
ロメタンで抽出し、有機層を1M塩酸で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し
た後、残渣をシリカゲルでクロマトグラフ化した(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1→1:1)。
収量：0.23g(理論値の23%)

20

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=714[M+NH₄]⁺

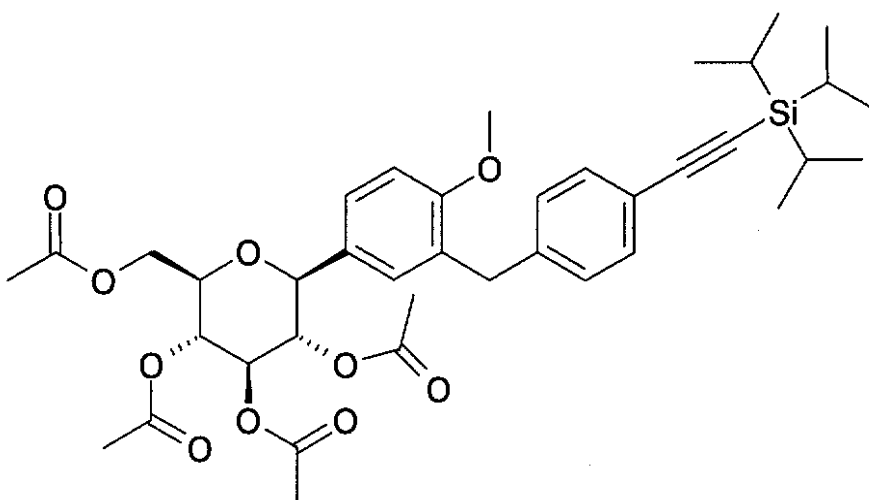
30

以下の化合物を製造例XIIIと同様に得てもよい。

(1)1-メトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリ
イソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0091】

【化 4 9】



40

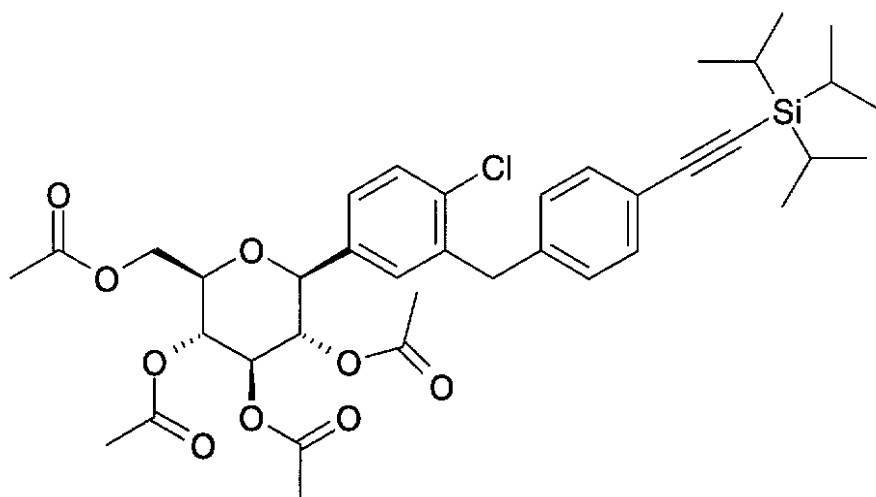
50

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=726[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(2)1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリ
イソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0092】

【化50】



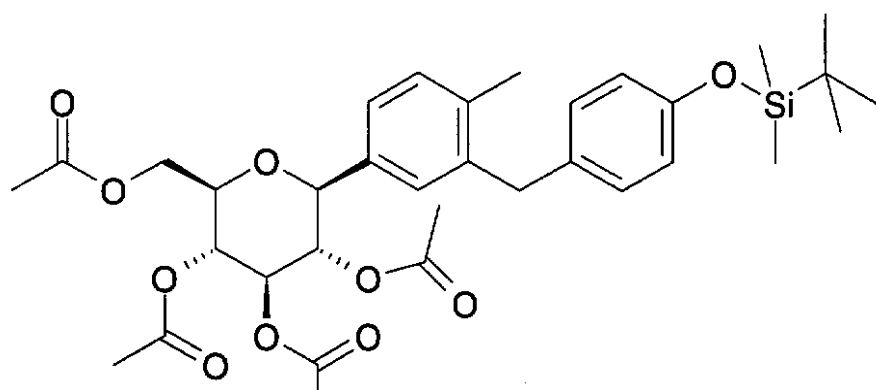
10

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=730/732(\text{Cl})[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(3)1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-
ブチルジメチルシリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

【0093】

【化51】



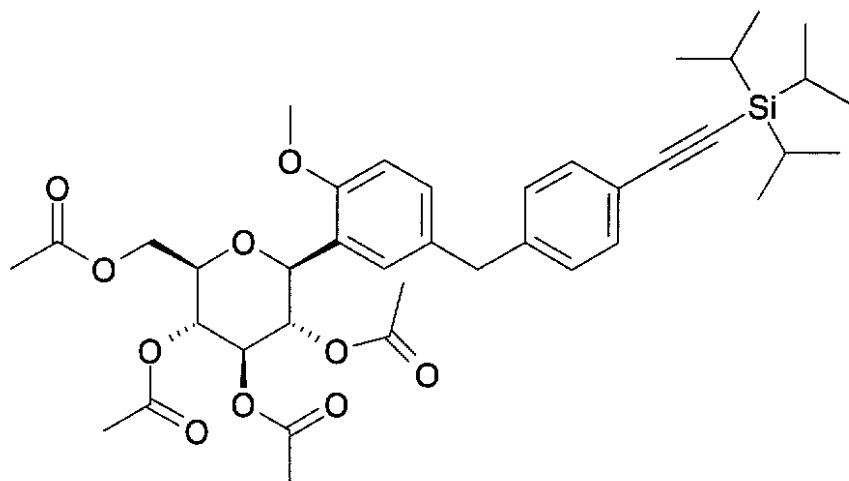
30

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=660[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(4)1-メトキシ-2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリ
イソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0094】

【化52】



10

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=726[M+NH₄]⁺

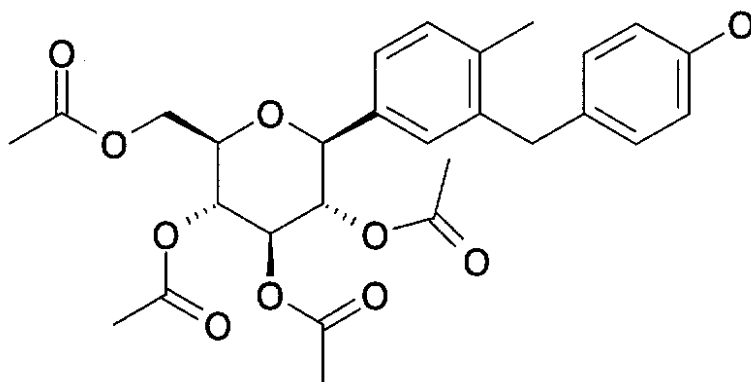
【0095】

製造例XIV

【0096】

【化53】

20



30

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

テトラヒドロフラン中にテトラブチルアンモニウムフッ化物を含む1M溶液2.02mlを、テトラヒドロフラン10ml中に1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン1.3gを含む溶液に加えた。その溶液を周囲温度で30分間攪拌し、その後酢酸エチル50ml及び水10mlを加えた。有機層を分離し、NaHCO₃水溶液で洗い、MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチル及び石油エーテルから再結晶した。

収量：0.90g(理論値の84%)

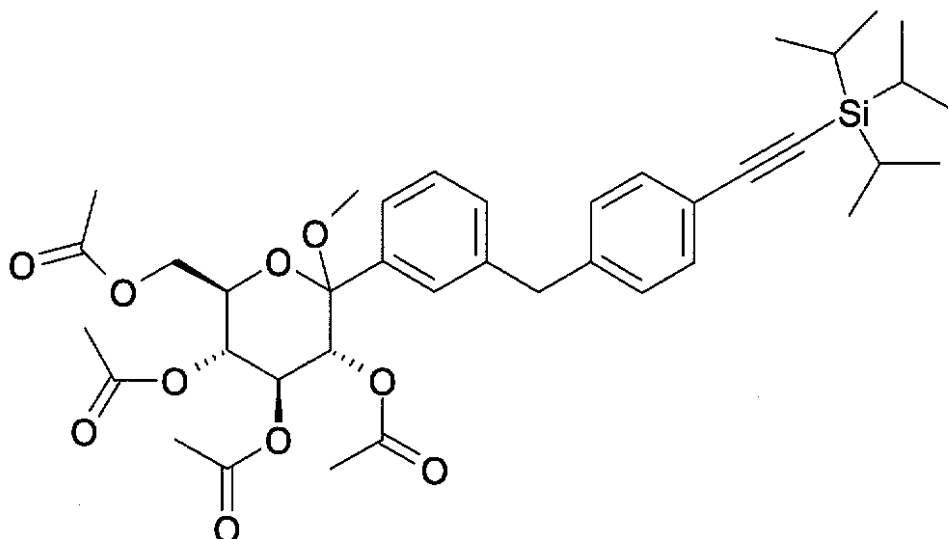
40

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=546[M+NH₄]⁺

製造例XV

【0097】

【化 5 4】



10

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-トリイソ
プロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

乾燥ジエチルエーテル20ml中に[4-(3-プロモ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソ
プロピル-シラン2.6gを含む溶液を、アルゴン下、-80 に冷却した。ペンタン中にtert-
ブチルリチウムを含む1.7M溶液7.9mlを、その冷却した溶液にゆっくり滴下して加え、そ
の後その溶液を-80 で30分間攪拌した。-80 に冷却したジエチルエーテル30ml中に2,3,
4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン3.2gを含む溶液を、目移針を通
してこの溶液に滴下して加えた。得られた溶液を-78 で2時間攪拌し、その後-80 に冷
却したジエチルエーテル10ml中に2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピ
ラノン1.0gを含む他の溶液を滴下して加えた。-78 でさらなる時間攪拌した後、メタノ
ール20ml中にメタンスルホン酸2mlを含む溶液を加え、冷却浴を除去し、その溶液を周囲
温度で16時間攪拌した。その後、その溶液をエチルジイソプロピルアミンで中和し、溶媒
を除去し、残渣をトルエン50mlに入れた。エチルジイソプロピルアミン8.5mlを加え、そ
の溶液を氷浴中で冷却した。その後、無水酢酸4.3ml及び4-ジメチルアミノピリジン0.15g
を加えた。その溶液を周囲温度で2時間攪拌し、その後炭酸水素ナトリウム水溶液と合わ
せた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
除去した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ化した(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1->1
:3)。

20

30

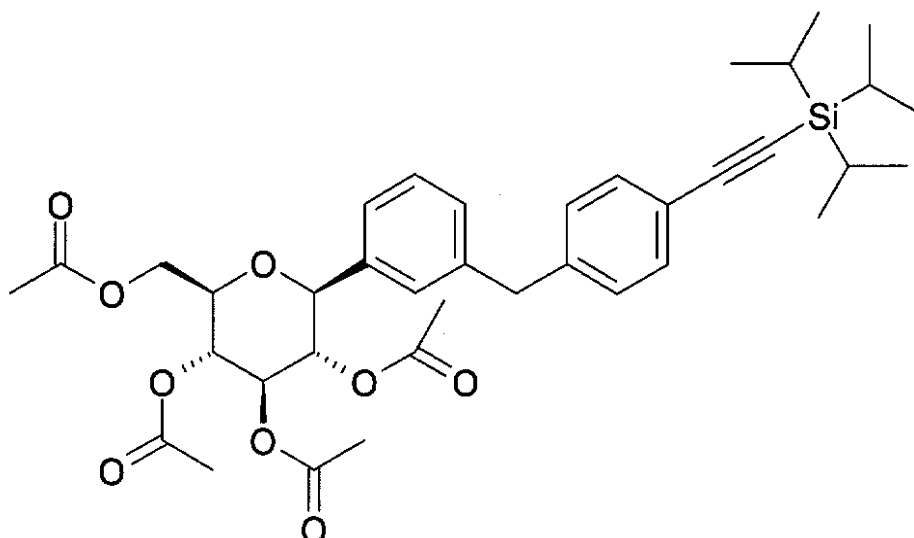
収量：2.0g(理論値の46%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=726[M+NH₄]⁺

製造例XVI

【0098】

【化 5 5】



10

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

トリエチルシラン1.2mlと三フッ化ホウ素エーテル化合物0.36mlを、アセトニトリル10ml中に1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン1.0g及び水25 μ lを含む氷冷した溶液に滴下して加えた。その後、その溶液を氷浴中で3時間、周囲温度で1時間攪拌した。その後、その溶液を氷浴中で再び冷却し、さらにトリエチルシラン1.2ml及び三フッ化ホウ素エーテル化合物0.36mlを加えた。溶液を、さらに、氷浴中で0.5時間及び周囲温度で2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液をその後、その溶液に加え、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。

20

収量：0.78g(理論値の81%)

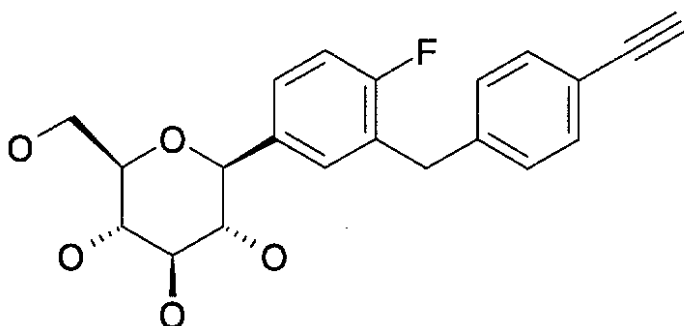
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=696[M+NH₄]⁺

製造例XVII

【0099】

30

【化 5 6】



40

1-フルオロ-4-(1-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

テトラヒドロフラン中、テトラブチルアンモニウムフッ化物1M溶液0.33mlを、テトラヒドロフラン1.5ml中に1-フルオロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン0.23gを含む溶液に加えた。その溶液を周囲温度で1時間攪拌した。その後、メタノール1ml及び4M水酸化カリウム溶液1.5mlを加え、その溶液を周囲温度でさらに1時間攪拌した。その溶液を1M塩酸で中和し、その後メタノールを蒸発した。残渣を塩化ナトリウム水溶液と合わせ、酢酸エチルで抽出した。集めた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ化した(ジクロロメタン/メタノール19:1→2:1)。

収量：0.060g(理論値の49%)

50

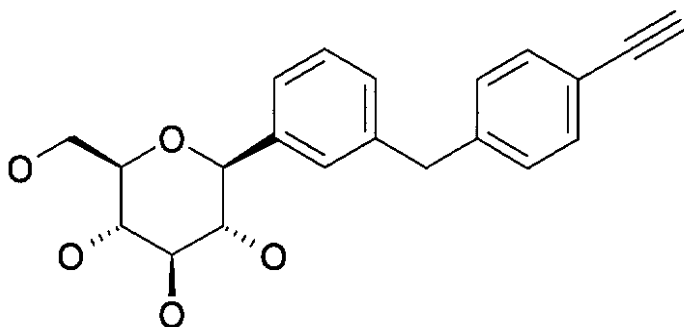
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=390[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

以下の化合物を製造例XVIIと同様に得てもよい:

(1) 1-(α -D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0100】

【化57】



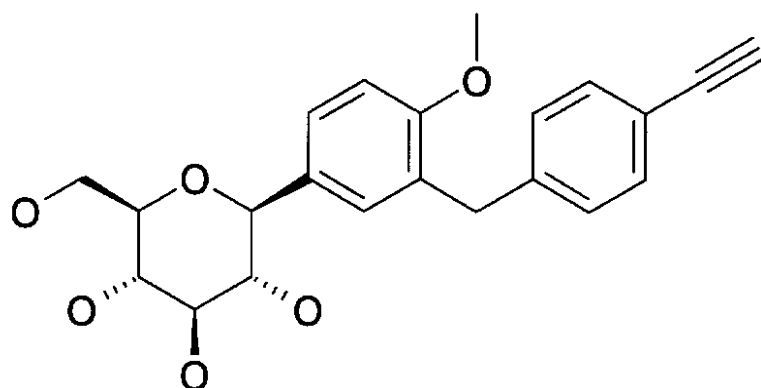
10

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=372[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(2) 1-メトキシ-4-(α -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0101】

【化58】



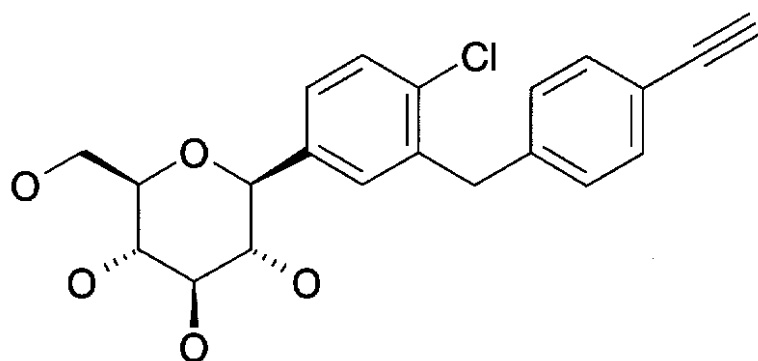
20

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=402[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(3) 1-クロロ-4-(α -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0102】

【化59】



30

40

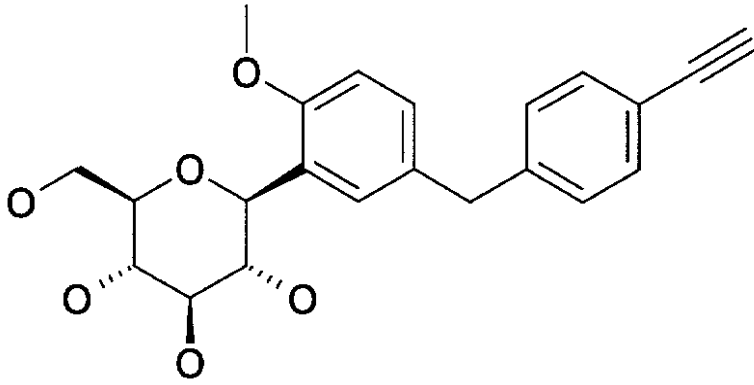
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=406/408[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

この化合物を製造例XXと同様に合成してもよい。

(4) 2-(α -D-グルコピラノース-1-イル)-1-メトキシ-4-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0103】

【化 6 0】



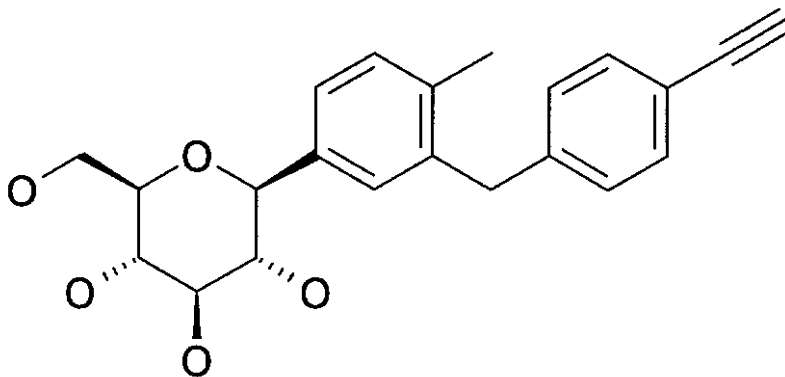
10

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=402[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(5)-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-エチニル-ベンジル)-4-メチル-ベンゼン

【 0 1 0 4】

【化 6 1】



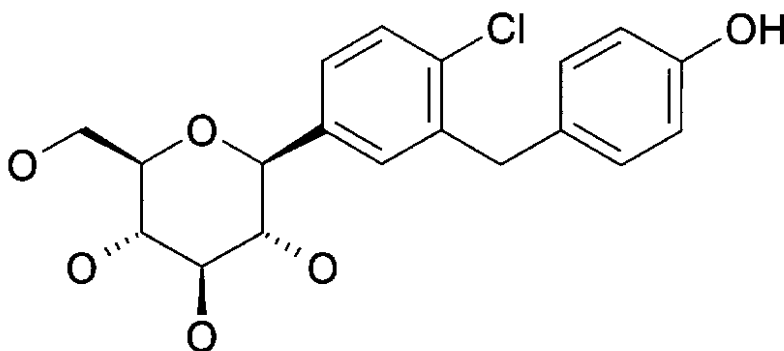
20

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=386[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 製造例XVIII

【 0 1 0 5】

30

【化 6 2】



40

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

乾燥ジエチルエーテル42ml中に[4-(5-プロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン4.0gを含む溶液を、アルゴン下、-80 に冷却した。ペンタン中にtert-ブチルリチウムを含む1.7M溶液11.6mlを、その冷却した溶液にゆっくり滴下して加え、その後、その溶液を-80 で30分間攪拌した。この溶液を、ドライアイスで冷却した目移針を通して、-80 に冷却したジエチルエーテル38ml中に2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン4.78gを含む溶液に滴下して加えた。得られた溶液を-78 で3時間攪拌した。その後、メタノール35ml中にメタンスルホン酸1.1mlを含む溶液を加え、その溶液を周囲温度で16時間攪拌した。その後、その溶液を固形炭酸水素ナト

50

リウムで中和し、酢酸エチルを加え、メタノールをエーテルと共に除去した。炭酸水素ナトリウム水溶液を、酢酸エチルで四回抽出した残りの溶液に加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をアセトニトリル30ml及びジクロロメタン30mlに溶解し、その溶液を-10℃に冷却した。トリエチルシラン4.4mlの添加後、三フッ化ホウ素エーテル化合物2.6mlを、温度が-5℃を超えないようにして滴下して加えた。添加が完了した後、その溶液を-5℃~-10℃でさらに5時間攪拌し、その後、炭酸水素ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。有機層を分離し、水相を酢酸エチルで四回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルを使用して精製した。その後得られた生成物は、ジクロロメタン中の無水酢酸及びピリジンでヒドロキシ基の全体的なアセチル化により、純粋なβ-アノマーに変換され得るβ/αの約6:1混合物であり、その生成物はエタノール中で再結晶化される。このようにして得られた生成物は、4M 水酸化カリウム溶液中のメタノール中での反応により表題の化合物に変換される。

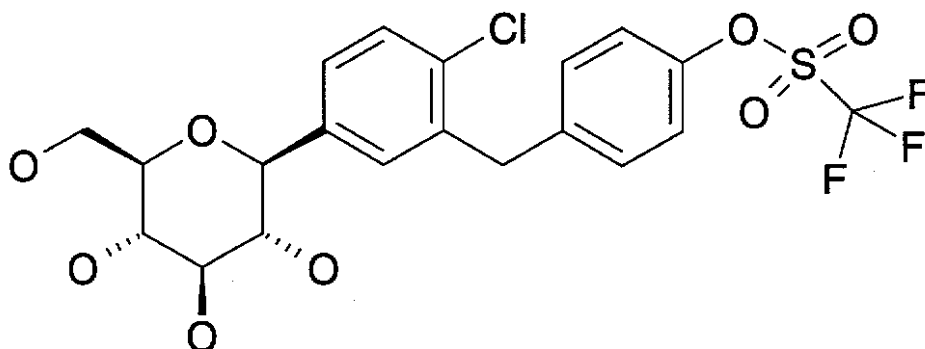
収量：1.6g(理論値の46%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=398/400(Cl)⁺[M+H]⁺

製造例XIX

【0106】

【化63】



1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

乾燥ジクロロメタン10ml中に1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン0.38g、トリエチルアミン0.21ml及びN,N-ビス-(トリフルオロメタンスルホニル)-アニリン0.39gを含む溶液に、4-ジメチルアミノピリジン10mgを加えた。その溶液を周囲温度で4時間攪拌し、その後、塩化ナトリウム水溶液と合わせた。それを酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣を、シリカゲルでクロマトグラフ化した(ジクロロメタン/メタノール1:0→4:1)。

収量：0.33g(理論値の64%)

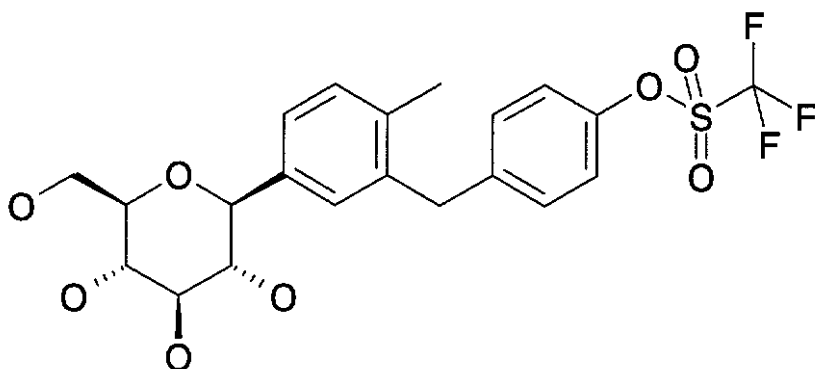
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=530/532[M+NH₄]⁺

以下の化合物を製造例XIXと同様に得てもよい：

(1)1-メチル-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

【0107】

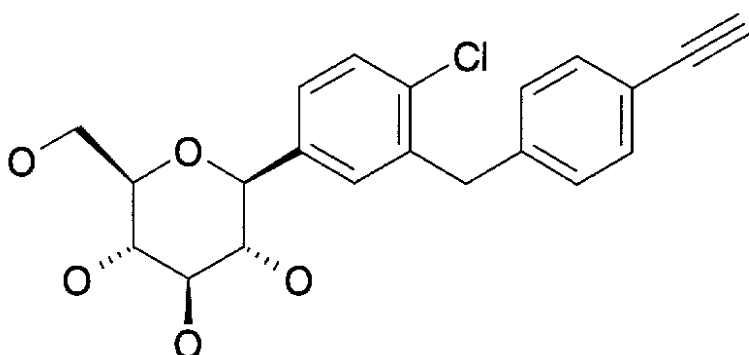
【化 6 4】



10

製造例XX

【化 6 5】



20

【 0 1 0 8 】

1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン

ヨウ化銅25mg、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物44mg、トリエチルアミン0.30ml及び最終的にトリメチルシリルアセチレン0.14mlを、アルゴン下で、ジメチルホルムアミド3ml中に1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン0.32gを含む溶液に加えた。そのフラスコをきっちりと密封し、90℃で8時間攪拌した。その後、さらにビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物25mg及びトリメチルシリルアセチレン0.1mlを加え、その溶液を90℃でさらに10時間攪拌した。その後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合物を酢酸エチルで三回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をメタノール5ml中に溶解し、炭酸カリウム0.12gと合わせた。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、その後、1M塩酸で中和した。その後、メタノールを蒸発させ、残渣を塩化ナトリウム水溶液と合わせ、酢酸エチルで抽出した。回収した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ化した(ジクロロメタン/メタノール1:0→5:1)。

30

収量：0.095g(理論値の40%)

40

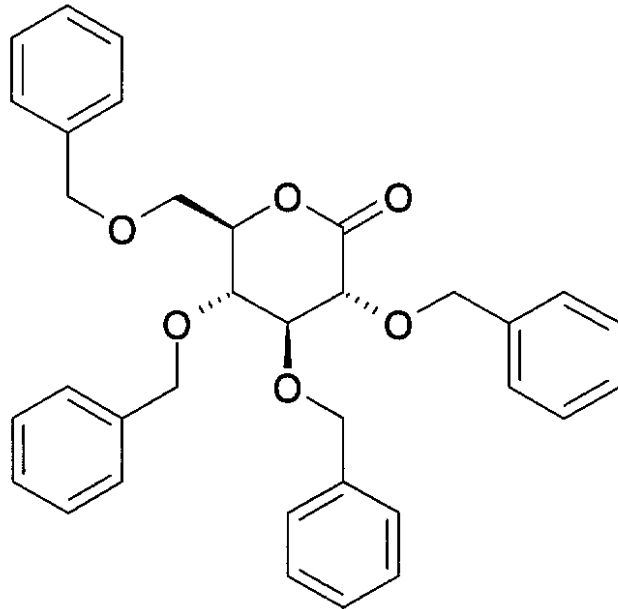
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=406/408(Cl)[M+NH₄]⁺

この化合物を製造例XVIIにより得てもよい。

製造例XXI

【 0 1 0 9 】

【化 6 6】



10

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノン

新たに活性化した分子篩4 4g及びN-メチルホルホルリン-N-オキシド3.3gを、ジクロロメタン140ml中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース10.0gを含む溶液に加えた。過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム0.3gを加える前に、その溶液を周囲温度で20分間攪拌した。周囲温度で2時間攪拌した後、その溶液をジクロロメタンで希釈し、セライトにより濾過した。ろ液をチオ硫酸ナトリウム水溶液及び水で洗い、その後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ化した(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1)。

20

収量：8.2g(理論値の82%)

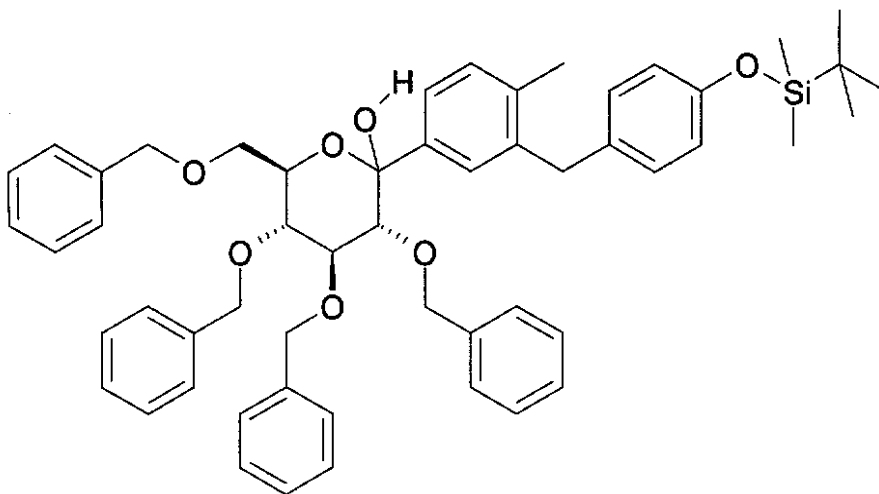
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=539[\text{M}+\text{H}]^+$

製造例XXII

【 0 1 1 0 】

30

【化 6 7】



40

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

乾燥テトラヒドロフラン3ml中に[4-(5-ブロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン0.34gを含む溶液を、アルゴン下、-80 で冷却した。ヘキサン中にn-ブチルリチウムを含む1.6M溶液0.54mlを、その冷却した溶液に滴下して加え、その溶

50

液を-78℃で1.5時間攪拌した。 -80℃に冷却したテトラヒドロフラン2.5ml中に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノン0.43gを含む溶液を、目移針によりこの溶液に、滴下して加えた。得られた溶液を-78℃で5時間攪拌した。その反応物を、テトラヒドロフラン1ml中に酢酸0.1mlを含む溶液でクエンチし、周囲温度に温めた。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで四回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィにより精製した(シクロヘキサン/酢酸エチル15:1->4:1)。

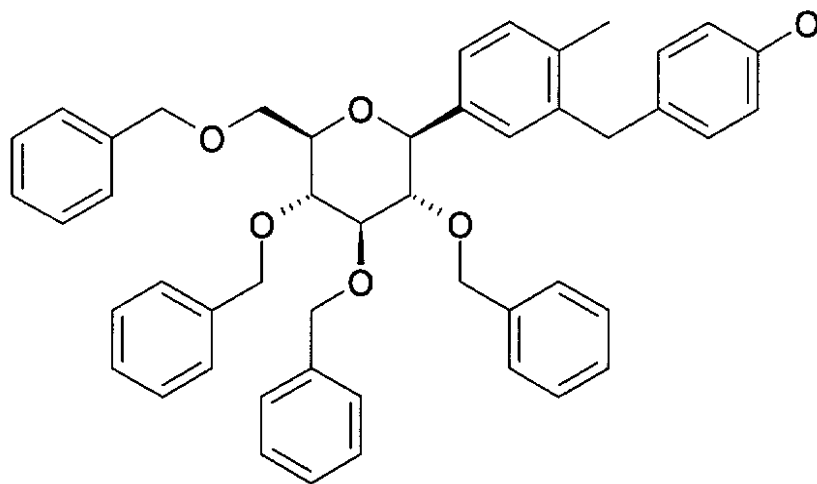
収量：0.48g(純度約88%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=868[M+H]⁺

製造例XXIII

【0111】

【化68】



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

乾燥アセトニトリル3.5ml中に1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-ヒドロキシ-D-グルコピラノシル)-3-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン0.48g(純度約88%)を含む溶液を、アルゴン下、-40℃に冷却した。トリイソプロピルシラン0.13ml及び三フッ化ホウ素エーテル化合物0.08mlを、その冷却した溶液に滴下して加えた。その溶液を、さらにトリイソプロピルシラン0.02ml及び三フッ化ホウ素エーテル化合物0.01mlを加える前に、-35℃で3時間攪拌した。 -40℃でさらに2時間後、水性炭酸カリウムを加え、その溶液を周囲温度で1時間攪拌した。その後、それを水で希釈し、酢酸エチルで四回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルによりクロマトグラフィ化した(シクロヘキサン/酢酸エチル10:1->4:1)。

収量：0.24g(理論値の68%)。質量スペクトル(ESI⁺):m/z=738[M+NH₄]⁺

【0112】

製造例XXIV

【0113】

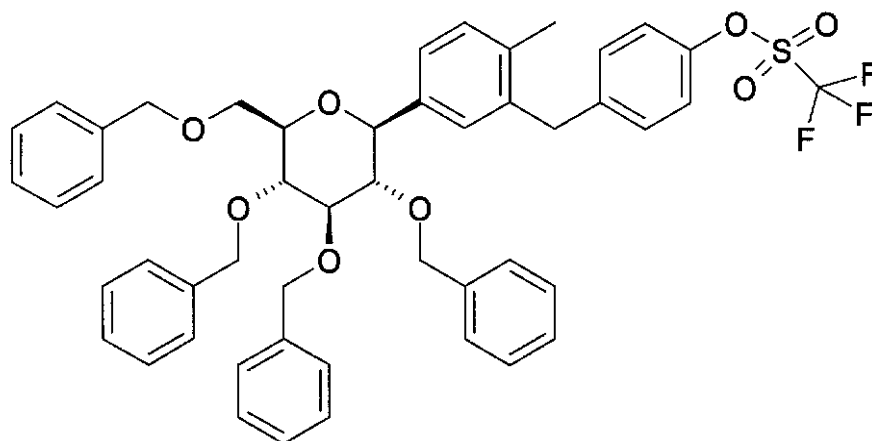
10

20

30

40

【化 6 9】



10

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン

乾燥ジクロロメタン4.5ml中に1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-メチル-ベンゼン0.62gを含む溶液を、アルゴン下、-10℃に冷却した。ジクロロメタン0.5ml中にピリジン0.14ml及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.3gを含む溶液を、その冷却した溶液に加えた。炭酸水素ナトリウム水溶液を加える前に、その溶液を-5~-10℃で0.5時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで三回抽出し、合わせた有機層を水性1M塩酸で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ化した(シクロヘキサン/酢酸エチル15:1→7:1)。

20

収量：0.62g(理論値の84%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=853[M+H]⁺

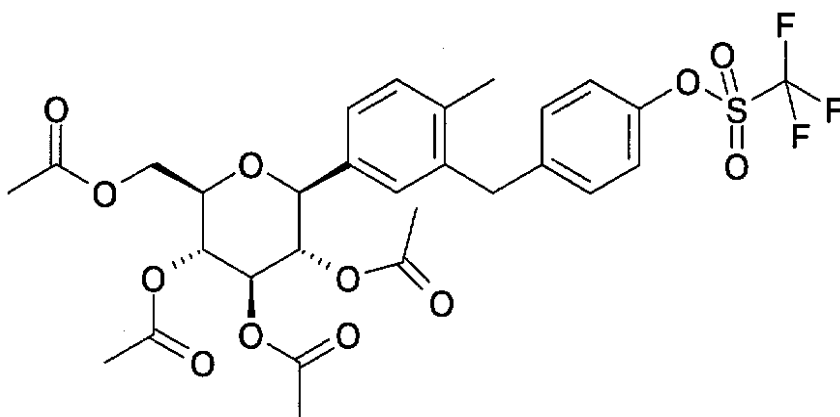
以下の化合物を製造例XVIIと同様に得てもよい：

(1)1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

【0 1 1 4】

【化 7 0】

30

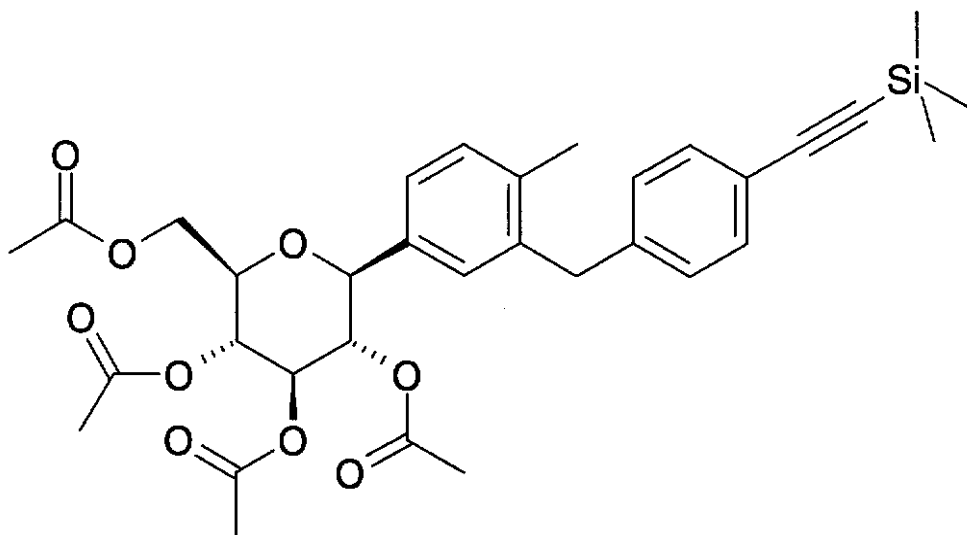


40

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=678[M+NH₄]⁺

製造例XXV

【化 7 1】



10

【 0 1 1 5】

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[(4-トリメチルシリルエチニル)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン

アルゴン下、ヨウ化銅17.3mg、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物31.9mg、トリエチルアミン0.22ml及び最終的にトリメチルシリルアセチレン0.19mlを、ジメチルホルムアミド1.5ml中に1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン0.30gを含む溶液に加えた。フラスコをきっちりと密封し、90℃で一晩攪拌した。4時間後、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物20mg及びトリメチルシリルアセチレン0.2mlを加えた後、混合物を90℃で4時間さらに攪拌した。反応混合物を室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣を、シリカゲルでクロマトグラフィにより精製した(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1→1:2)。

20

収量：200mg(理論値の72%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=626[M+H]⁺

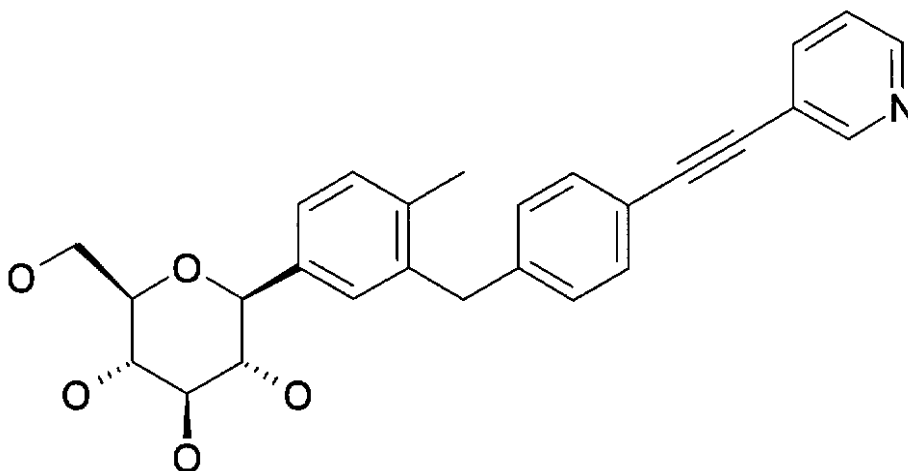
30

最終化合物の製造：

実施例 1

【 0 1 1 6】

【化 7 2】



40

1-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[4-(ピリジン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン

アルゴン下、ヨウ化銅8.6mg、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二塩化物15.

50

9mg、トリエチルアミン0.11ml及び最終的にピリジン-3-イルアセチレン47mgを、ジメチルホルムアミド1ml中に1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン0.15gを含む溶液に加えた。そのフラスコをきっちりと密封し、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷ました後、メタノール1ml、その後4N 水酸化ナトリウム水溶液0.34mlを加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後2N 塩酸で中和した。溶液をメタノール5mlで希釈し、シリカゲルのプラグを通して濾過した。炉液を濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィにより精製した(ジクロロメタン/メタノール1:0→2:1)。

収量：12mg(理論値の12%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=446[M+H]⁺

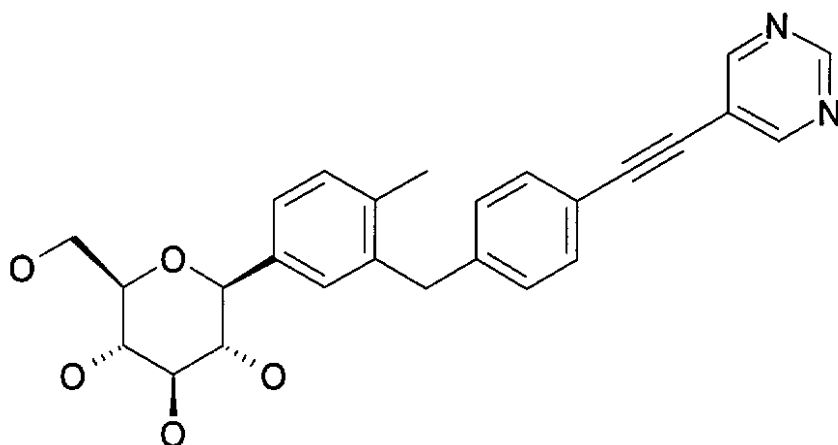
10

以下の化合物を実施例1と同様に得てもよい：

(2)1-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[4-(ピリミジン-5-イル-エチニル)-ベンジル]-4-メチル-ベンゼン

【0117】

【化73】



20

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=447[M+H]⁺

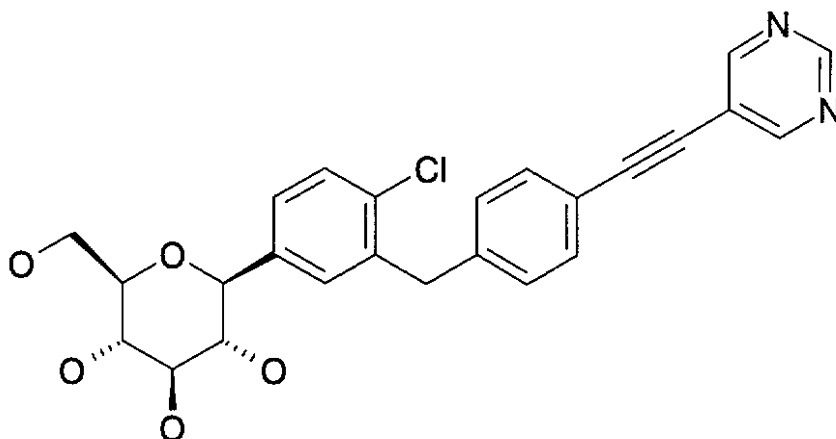
本化合物は、1-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-3-[4-(エチニル-ベンジル)-4-メチル-ベンゼン及び5-ブromo-ピリミジンから得た。

30

(3)1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(ピリミジン-5-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【0118】

【化74】



40

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=467/469(Cl)[M+H]⁺

本化合物は、1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-エチニル-ベンジル]-ベンゼン及び5-ブromo-ピリミジンから得た。

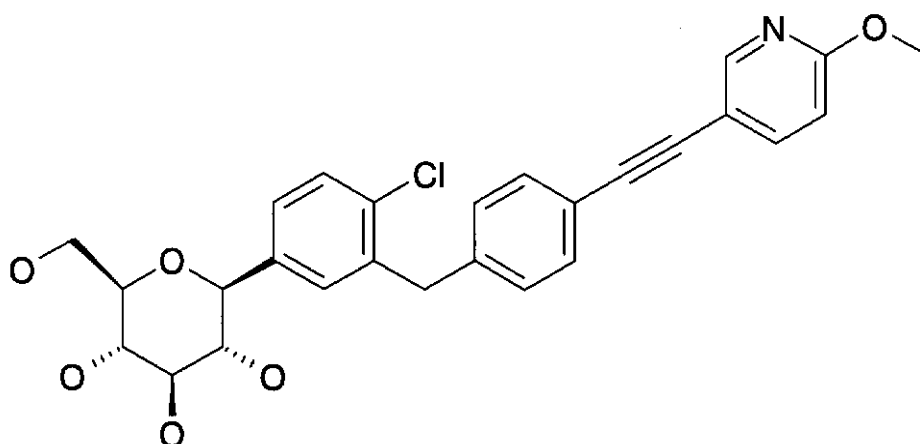
(4)1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(メトキシ-ピリジン-5-イル-エチ

50

ニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 1 9 】

【 化 7 5 】



10

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

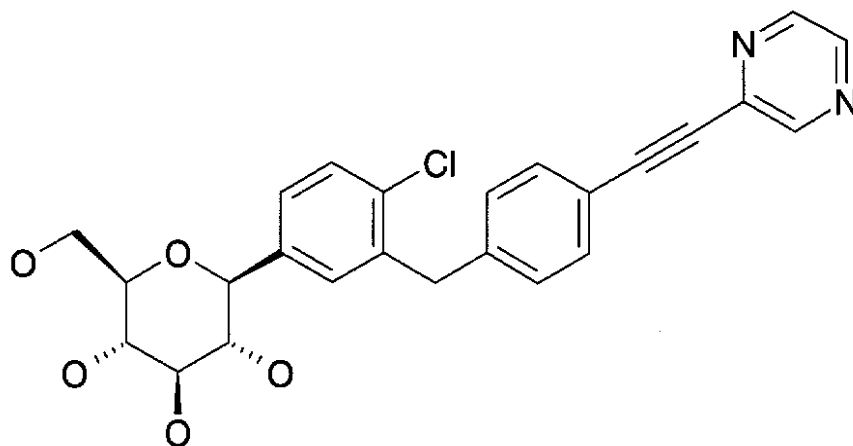
本化合物は、1-クロロ-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン及び2-メトキシ-5-ブロモ-ピリジンから出発して得た。

(5)1-クロロ-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(ピラジン-2-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

20

【 0 1 2 0 】

【 化 7 6 】



30

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

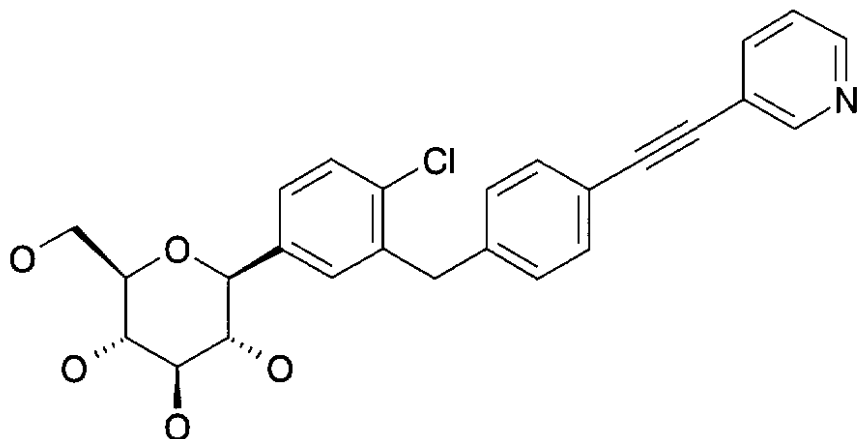
本化合物は、1-クロロ-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン及びヨード-ピラジンから出発して得た。

(6)1-クロロ-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(ピリジン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

40

【 0 1 2 1 】

【化 7 7】



10

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=466/468(Cl)[M+H]⁺

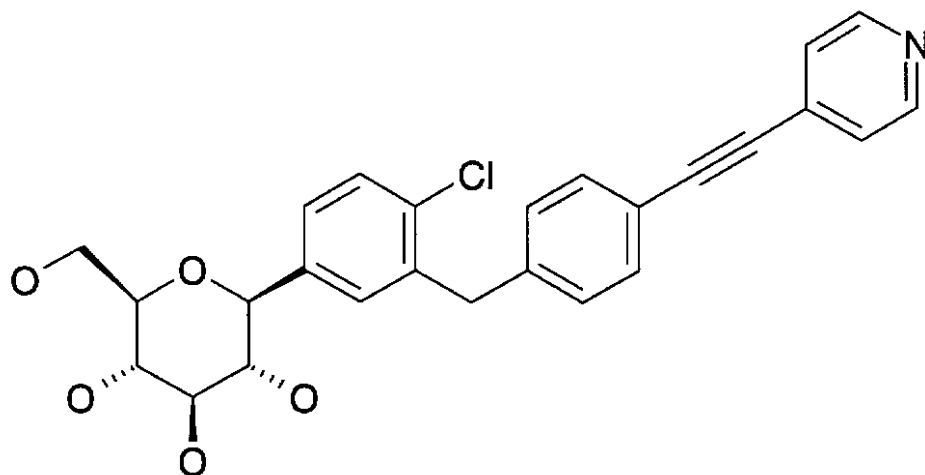
本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-ベンジル)-ベンゼン及び3-エチニル-ピリジンから出発して得た。

(7)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(ピリジン-4-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 2 】

【化 7 8】

20



30

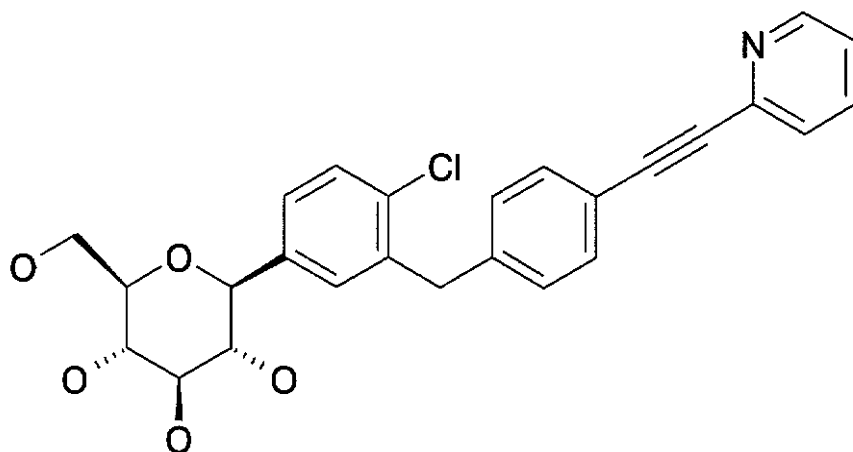
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=466/468(Cl)[M+H]⁺

本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-ベンジル)-ベンゼン及び4-エチニル-ピリジンから出発して得た。

(8)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(ピリジン-2-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 3 】

【化 7 9】



10

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=466/468(Cl)[M+H]⁺

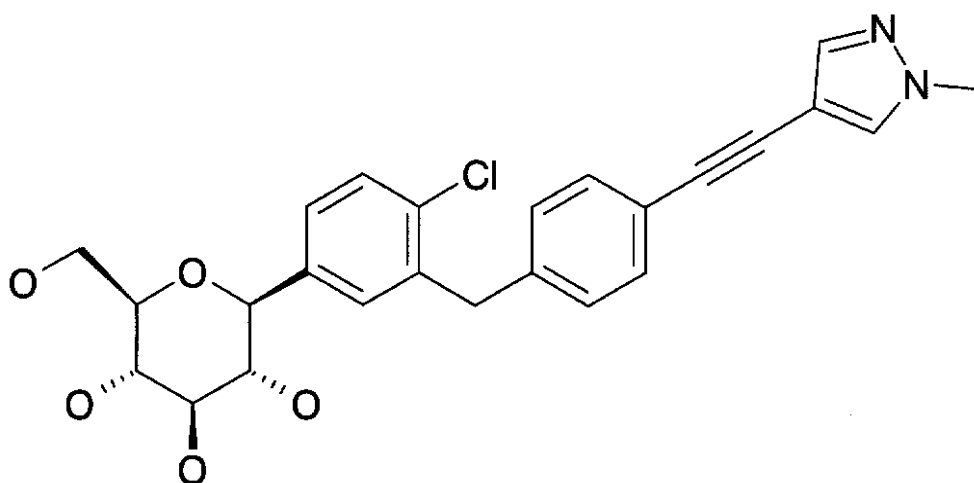
本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチル
スルホニルオキシ-ベンジル)-ベンゼン及び2-エチニル-ピリジンから出発して得た。

(9)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 4 】

20

【化 8 0】



30

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=469/471(Cl)[M+H]⁺

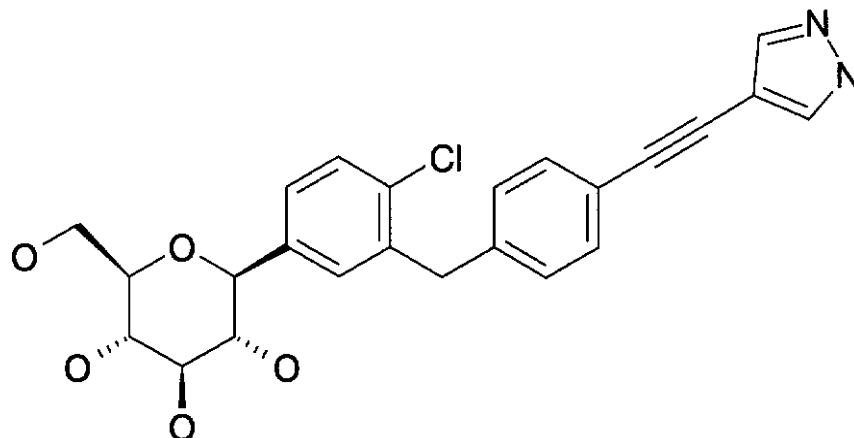
本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-
ベンゼン及び4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾールから出発して得た。

(10)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル-エチニ
ル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 5 】

40

【化 8 1】



10

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=455/457(Cl)[M+H]⁺

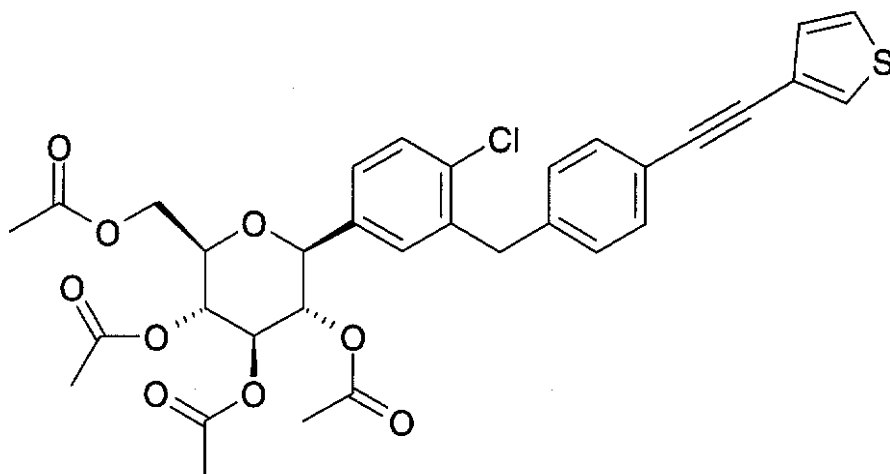
本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン及び4-ヨード-1H-ピラゾールから出発して得た。

(11)1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(チオフェン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 6 】

【化 8 2】

20



30

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=656/658(Cl)[M+NH₄]⁺

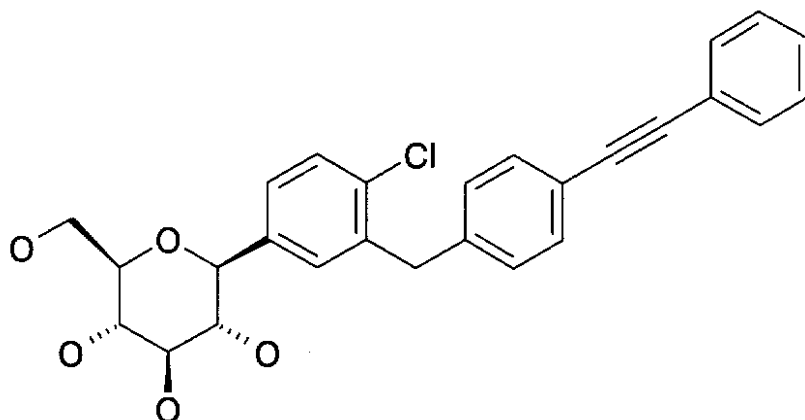
本化合物は、1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-ベンジル)-ベンゼン及び3-エチニル-チオフェンから出発して得た。

(12)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(フェニル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 7 】

40

【化 8 3】



10

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=482/484(Cl)[M+NH₄]⁺

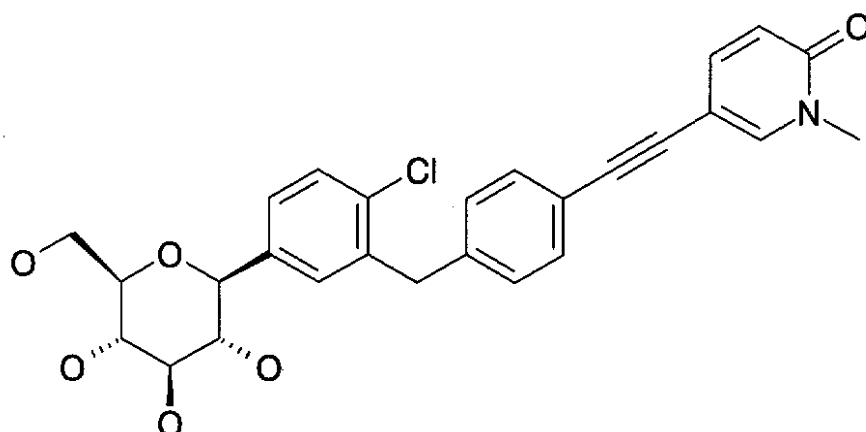
本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン及びヨードベンゼンから出発して得た。

(13)1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

【 0 1 2 8 】

【化 8 4】

20



30

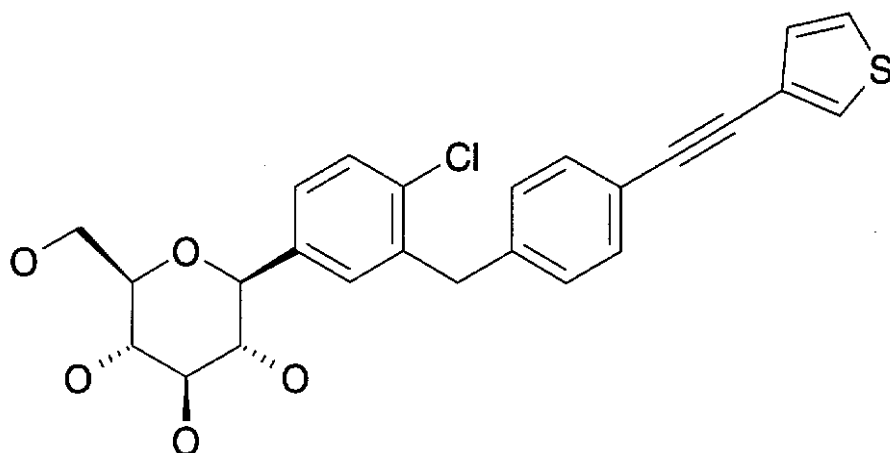
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=496/498(Cl)[M+H]⁺

本化合物は、1-クロロ-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン及び5-ヨード-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンから出発して得た。

実施例 1 4

【 0 1 2 9 】

【化 8 5】



10

1-クロロ-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(チオフェン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン

メタノール9mL中に1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(チオフェン-3-イル-エチニル)-ベンジル]-ベンゼン0.52gを含む溶液に、4M水酸化カリウム溶液0.85mLを加えた。その溶液を周囲温度で1時間攪拌し、その後1M塩酸で中和した。メタノールを蒸発させた後、残渣を鹹水と合わせ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した(ジクロロメタン/メタノール1:0 \rightarrow 5:1)

20

収量：0.08g(理論値の21%)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=488/490(Cl)[M+NH₄]⁺

以下の化合物は、前記実施例及び文献から公知の他の方法と同様に製造した：

【0130】

【化 8 6】

例	構造	例	構造
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

10

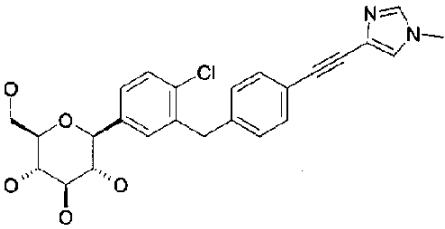
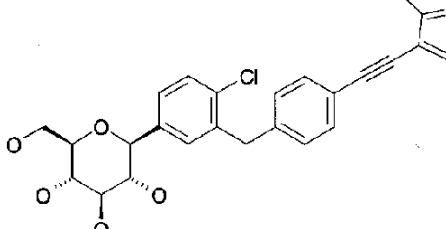
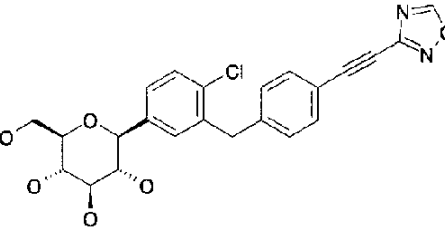
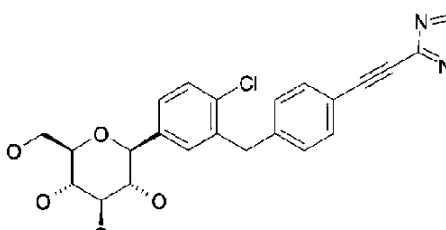
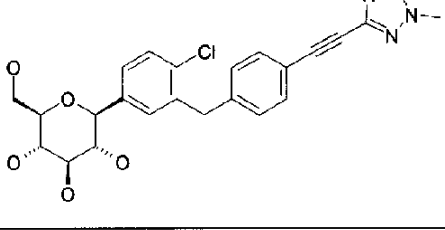
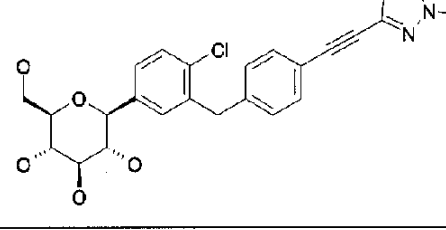
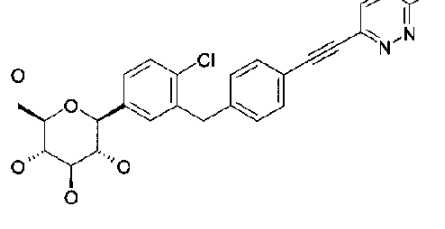
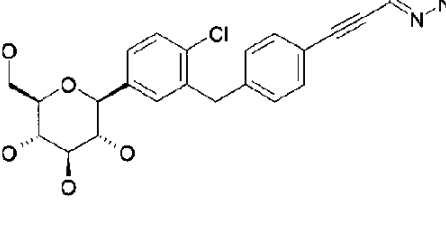
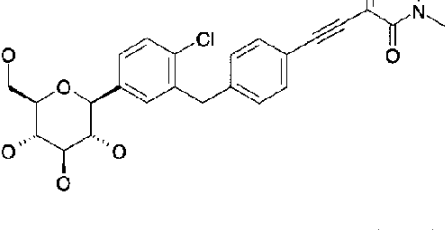
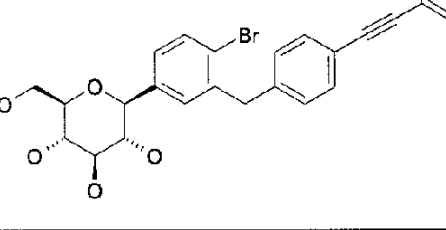
20

30

40

【 0 1 3 1】

【化 8 7】

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

【 0 1 3 2 】

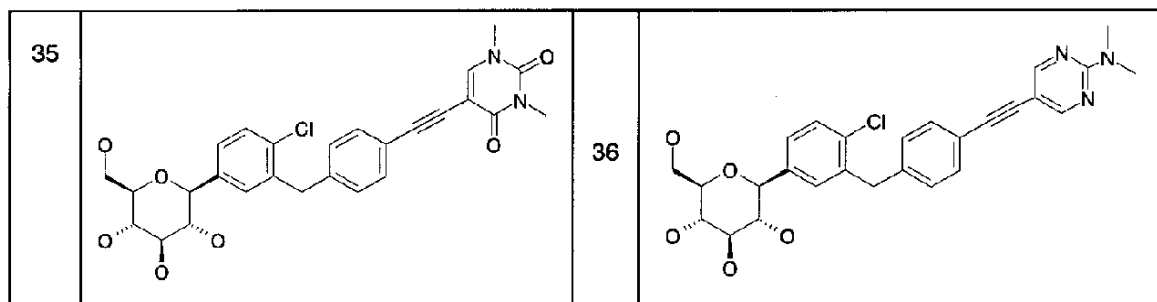
10

20

30

40

【化 8 8】



10

【 0 1 3 3 】

幾つかの製剤例を記載し、その中で用語「活性成分」は、本発明による一つ以上の化合物（それらの塩を含む）を示す。前記のように一つ又は追加の活性物質とのコンビネーションの場合、用語「活性物質」は、さらなる活性物質もまた含む。

製剤例A

活性物質100mgを含む錠剤

組成：

1錠当たり：

活性物質	100.0mg
ラクトース	80.0mg
コーンスターチ	34.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	220.0mg

20

【 0 1 3 4 】

製造方法：

活性物質、ラクトース及びスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせた。湿った組成物を篩い(2.0mmメッシュサイズ)、ラック型ドライヤーにおいて50℃で乾燥させた後、再び篩い(1.5mmメッシュサイズ)、滑沢剤を加えた。最終混合物を圧縮し、錠剤を形成した。

30

錠剤の質量：220mg

直径：10mm、両平面、両側に切り込みがあり、片側にノッチがある。

製剤例B

活性物質150mgを含む錠剤

組成：

1錠当たり：

活性物質	150.0mg
粉末ラクトース	89.0mg
コーンスターチ	40.0mg
コロイド状シリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
	300.0mg

40

【 0 1 3 5 】

製造：

活性物質をラクトースと混合し、コーンスターチ及びシリカを20%ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmの篩を通した。45℃で乾燥した顆粒を、同じ篩に再び通し、所定量のステアリン酸マグネシウムと混合した。錠剤を混合物から圧縮した。

錠剤の質量：300mg

50

ダイ：10mm、フラット

製剤例C

活性物質150mgを含む硬ゼラチンカプセル

組成：

1カプセル当り：

活性物質	150.0mg
コーンスターチ(乾燥)	約180.0mg
ラクトース(粉末)	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

10

【0136】

製造：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩を通し、好適な装置を使用して均質に混合した。最終混合物をサイズ1の硬ゼラチンカプセルに詰めた。

カプセル充填：約320mg

カプセルシェル：サイズ1硬ゼラチンカプセル

製剤例D

活性物質150mgを含む坐剤

組成：

1坐剤当り：

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2,000.0mg

20

【0137】

製造：

坐剤の基質を溶融した後、活性物質を均一にそこに分布させ、溶融物を冷却した型に注いだ。

製剤例E

活性物質10mgを含むアンプル

組成：

活性物質	10.0mg
0.01N 塩酸	十分量
二回蒸留水	加えて全量を2.0mlにする

製造：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、塩化ナトリウムで等張化し、滅菌ろ過し、2mlアンプルに移した。

【0138】

製剤例F

活性物質50mgを含むアンプル

組成：

活性物質	50.0mg
0.01N 塩酸	十分量
二回蒸留水	加えて全量を10.0mlにする

製造：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、塩化ナトリウムで等張化し、滅菌ろ過し、10mlアンプルに移した。

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/351	(2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
			A 6 1 P	13/02	

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72)発明者 アイケルマン ペーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ネルケンヴェーク 9

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フューネルフェルトシュトラッセ 4 6

(72)発明者 バーソーミアン エドワード レオン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 7 0 サラトガ モード アベニュー 1 8 6 4 0

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第04/063209(WO,A1)
国際公開第04/080990(WO,A1)
国際公開第02/083066(WO,A1)
国際公開第01/027128(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D309/00-315/00
C07D401/00-421/14
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAplus/REGISTRY(STN)