(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年4 月17 日 (17.04.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/044762 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 7/06 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/069933

(22) 国際出願日: 2007 年10 月12 日 (12.10.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2006-280159
2006 年10 月13 日 (13.10.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門１丁目１３５番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

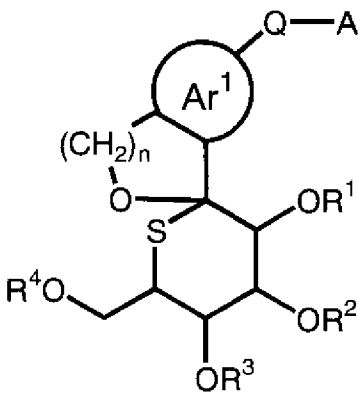
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,

[続葉有]

(54) Title: THIOGLUCOSE SPIROKETAL DERIVATIVE AND USE THEREOF AS THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

(54) 発明の名称: チオグルコーススピロケタール誘導体、およびその糖尿病治療薬としての使用



(II)

(57) Abstract: Disclosed are a compound represented by the formula (II), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, a pharmaceutical agent and a pharmacologically composition each comprising the compound, and others. (II) wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 is independently selected from a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted, a C_7-C_{14} aralkyl group which may be substituted and -C(=O)Rx; Rx represents a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted, an aryl group which may be substituted, a heteroaryl group which may be substituted, a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted, or -NReRf; Ar^1 represents an aromatic carbon ring which may be substituted and which may be fused, or an aromatic heterocyclic ring; Q represents $-(CH_2)_m-(L)_p-$ or $-(L)_p-(CH_2)_m-$; m represents an integer selected from 0 to 2; n represents an integer selected from 1 and 2; p represents an integer selected from 0 and 1; L represents -O-, -S- or $-NR^5-$; and A represents an aryl group which may be substituted or a heteroaryl group which may be substituted.

(57) 要約: 本発明により、式（ＩＩ）：［式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｘから選択され；Ｒｘは、置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－ＮＲｅＲｆであり；Ar^1は、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環、または芳香族ヘテロ環であり；Ｑは、－（CH_2）$_m$－（Ｌ）$_p$－または－（Ｌ）$_p$－（CH_2）$_m$－であり；ｍは０～２から選択される整数であり、ｎは１および２から選択される整数であり、ｐは０および１から選択される整数であり；Ｌは、－Ｏ－、－Ｓ－または－NR^5－であり、Ａは、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基である］で表される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの薬理学的に許容される塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

WO 2008/044762 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

チオグルコーススピロケタール誘導体、およびその糖尿病治療薬としての使用

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なチオグルコーススピロ誘導体、そのプロドラッグ、およびそれらの薬理学的に許容される塩に関する。本発明は、特にNa^+－グルコース共輸送体2（SGLT2）を阻害することによりインスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）などの糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として有用なチオグルコーススピロ誘導体およびそのプロドラッグおよびそれらの塩に関する。

背景技術

[0002] 食生活の欧米化、慢性的な運動不足などにより、近年糖尿病患者が増大している。糖尿病患者においては、慢性的な高血糖によりインスリン分泌およびインスリン感受性の低下が観察され、これがさらに血糖値を上昇させ症状の悪化の原因となる。これまでに糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されており、現在、これらとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が切に望まれている。

[0003] 天然由来のグルコース誘導体であるフロリジンが、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）を阻害することで、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害、グルコース排泄を促進し、血糖降下作用を示すことが報告されている（非特許文献1を参照のこと）。それ以来現在に至るまで、SGLT2阻害に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われている。

[0004] 例えば、特開2000－080041号公報（特許文献1）、国際公開第01／068660号（特許文献2）、国際公開第04／007517号（特許文献3）などにおいて、SGLT2の阻害剤として用いられる化合物が報告されている。しかしながら、フロリジンおよび上

記の特許出願に記載の化合物は、経口投与されると小腸に存在するグリコシダーゼなどにより容易に加水分解を受け、薬理作用が速やかに消失することが問題視されている。また、フロリジンの場合、アグリコン部であるフロレチンが促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害すると報告されており、例えばラット静脈にフロレチンを投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪影響が報告されている(例えば、非特許文献2を参照のこと)。

[0005] そこでこのような分解を防ぎ吸収効率を向上させる目的で、化合物をプロドラッグ化する試みが行われている。しかし、プロドラッグを投与する場合は標的とする器官内またはその近傍で的確に代謝され活性化合物に変化することが望ましいが、生体にはさまざまな代謝酵素が存在し、また個体差も多く、安定した作用を発現することは困難な場合が多い。また、化合物のグリコシド結合を炭素－炭素結合に変換する試み(特許文献4～21を参照のこと)やグルコース部を5－チオグルコースに変換する試み(特許文献22～26を参照のこと)もなされているが、活性および代謝安定性などを含む医薬品としての特性について一層の向上が求められている。

特許文献1:特許出願公開第2000－080041号公報

特許文献2:国際公開第01／068660号パンフレット

特許文献3:国際公開第04／007517号パンフレット

特許文献4:米国特許出願公開第2001／041674号公報

特許文献5:米国特許出願公開第2002／137903号公報

特許文献6:国際公開第01／027128号パンフレット

特許文献7:国際公開第02／083066号パンフレット

特許文献8:国際公開第04／013118号パンフレット

特許文献9:国際公開第03／099836号パンフレット

特許文献10:国際公開第04／080990号パンフレット

特許文献11:米国特許出願公開第2005／0209166号公報

特許文献12:国際公開第05／085237号パンフレット

特許文献13:国際公開第05／085265号パンフレット

特許文献14:国際公開第05／012318号パンフレット

特許文献15:国際公開第05／012326号パンフレット

特許文献16:米国特許出願公開第2006／0063722号公報

特許文献17:米国特許出願公開第2006／0035841号公報

特許文献18:米国特許出願公開第2006／0074031号公報

特許文献19:国際公開第06／002912号パンフレット

特許文献20:国際公開第06／008038号パンフレット

特許文献21:国際公開第06／010557号パンフレット

特許文献22:国際公開第04／014931号パンフレット

特許文献23:国際公開第04／089967号パンフレット

特許文献24:国際公開第06／073197号パンフレット

特許文献25:特許出願公開第2005／247834号公報

特許文献26:特許出願公開第2006／117651号公報

非特許文献1:J. Clin. Invest. 、第93巻、第397頁、1994年

非特許文献2:Stroke、第14巻、第388頁、1983年

発明の開示

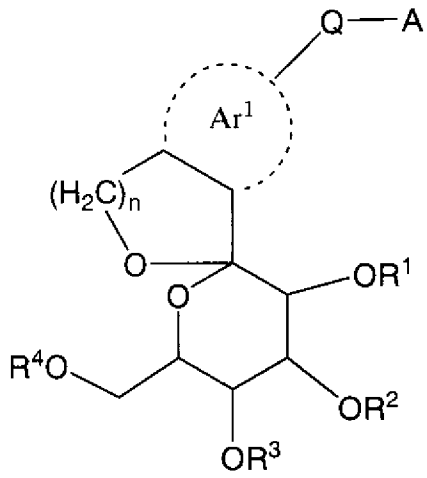
発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、医薬品として好ましい特性を有するチオグルコーススピロ誘導体を提供することである。本発明の目的は、特に、血糖降下作用を有し、さらに薬効持続性、代謝安定性または安全性などの医薬品として好ましい特性を有するチオグルコーススピロ誘導体を提供することである。さらに本発明の目的は、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)などの糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症に起因する疾患の予防または治療のために用いられる医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、式(I):

[0008] [化1]

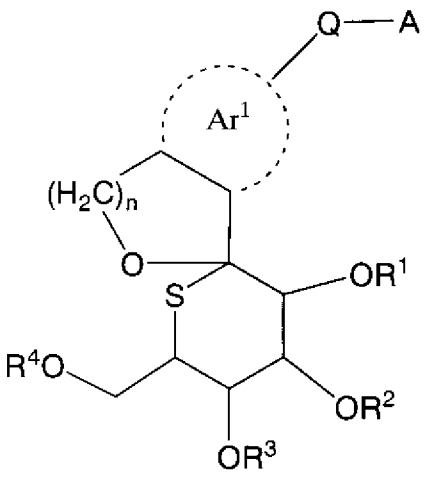


（Ｉ）

で表されるスピロケタール誘導体について、特許出願（WO2006／080421号）を行っている。上記目的を達成するために、更に鋭意検討を行った結果、式（II）で表されるチオグルコーススピロ誘導体が優れたSGLT2阻害活性を有するという知見を得て本発明の完成に至った。

[0009] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式（II）で表される化合物：

[0010] [化2]



（ＩＩ）

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－C（＝O）Rxから選択され；

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり；

Ar^1は、1以上のRbで置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環であり;

Qは、$-(CH_2)_m-(L)_p-$または$-(L)_p-(CH_2)_m-$であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または$-NR^5-$であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく;

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基から選択され;

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3-C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7-C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプ

ト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され;

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

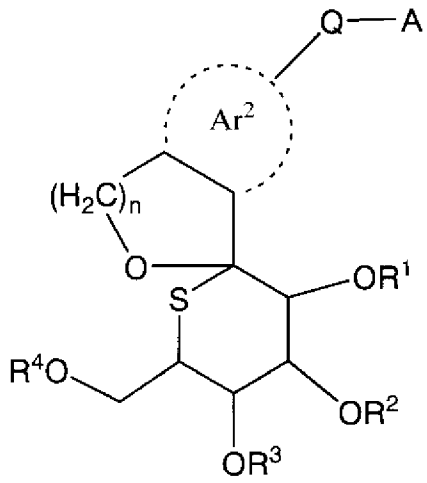
Rf、RgおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。

[0011] 本発明の別の側面によれば、式(IIa)で表される化合物:

[0012] [化3]



(ＩＩａ)

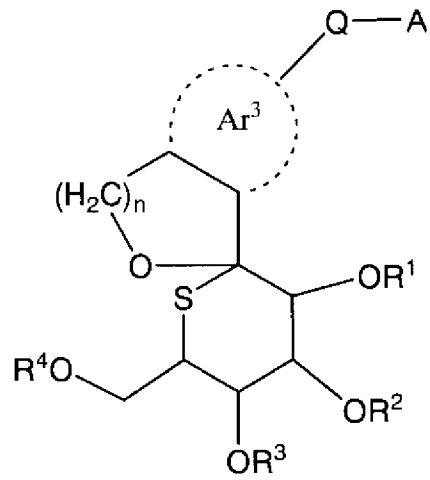
[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、n、Q、Aは既に定義されたとおりであり;

Ar^2は、1以上のRbで置換されていてもよい単環式芳香族炭素環、1以上のRbで置換されていてもよい単環式芳香族ヘテロ環である]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。

[0013] 本発明の別の側面によれば、式(IIb)で表される化合物:

[0014] [化4]



(ＩＩｂ)

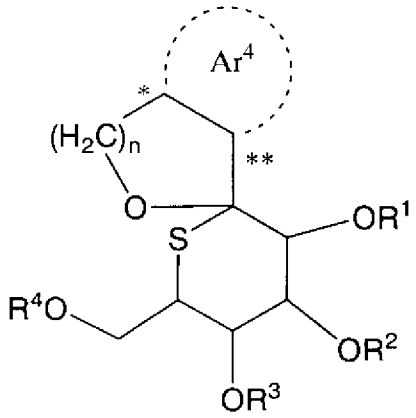
[式中、Ar^3はキノリン、イソキノリン、4H－キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、インドール、インドリン、ベンゾチオフェン、1－メチル－1H－インドール、ベンゾフラン、ナフタレン、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、およびインデンから選択され;

R^1、R^2、R^3、R^4、Q、Aおよびnは既に定義された通りである]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。

[0015] 本発明の別の側面によれば、式(IIc)で表される化合物:

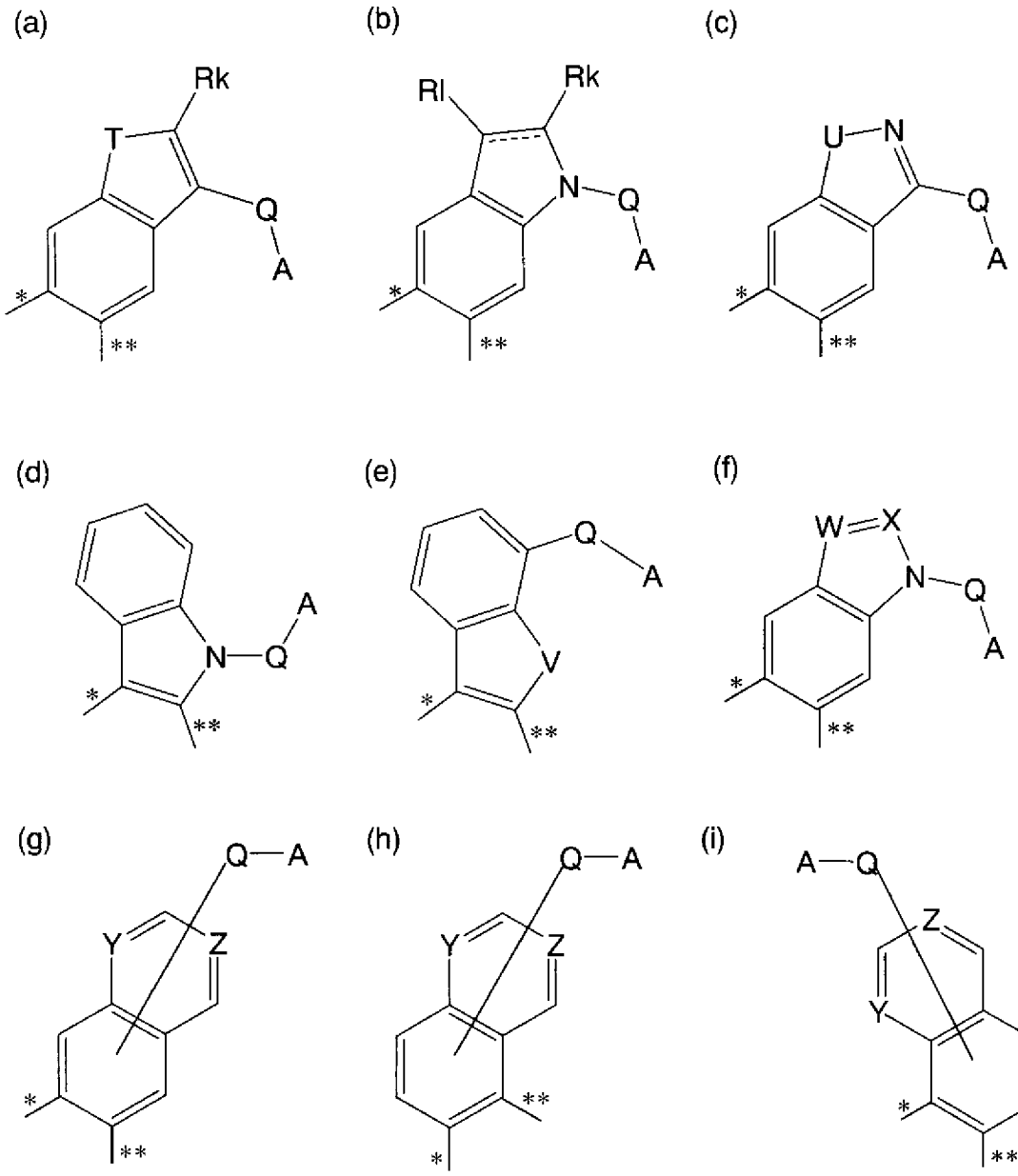
[0016] [化5]



(IIc)

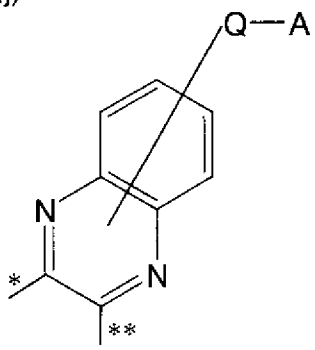
[環Ar^4は、下記式(a)～(m):

[0017] [化6]

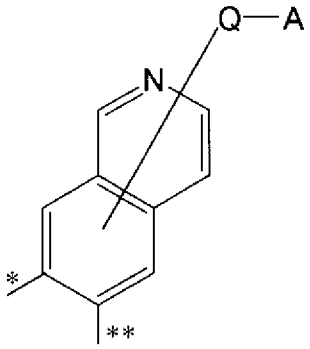


[0018] [化7]

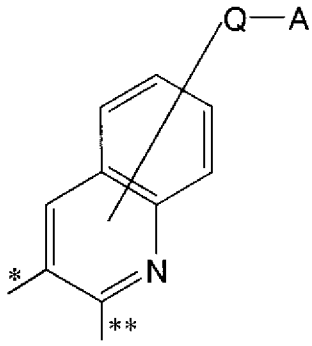
(j)



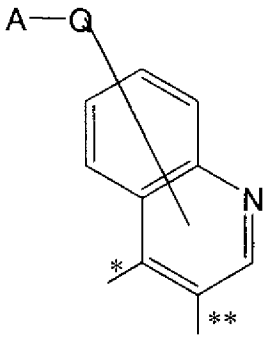
(k)



(l)



(m)



で表される基から選択され;ここで

Tは、酸素原子、硫黄原子、CH_2またはN－Rmであり;

RkおよびRlは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、およびC_1－C_6アルキル基から選択され;

Uは、N－Rm、酸素原子または硫黄原子であり;

Vは、硫黄原子、酸素原子またはN－Rmであり;

Rmは水素原子またはC_1－C_6アルキル基であり;

WおよびXは、それぞれ独立に、窒素原子および炭素原子から選択され(ただし、WおよびXの少なくとも1つは窒素原子である);

YおよびZは、それぞれ独立に、窒素原子および炭素原子から選択され(ただし、YもしくはZが窒素原子の場合、当該窒素原子に－Q－Aは置換しない);

[0019] [化8]

は単結合または二重結合を表し;

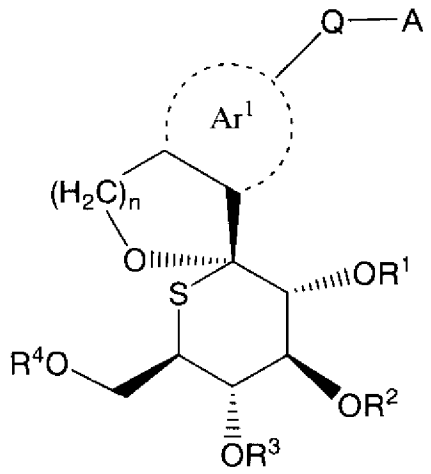
QおよびAは既に定義された通りであり;

＊および＊＊は、それぞれ結合位置を表す]

またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩も提供される。

[0020] 本発明の別の側面によれば、式(III)で表される化合物:

[0021] [化9]



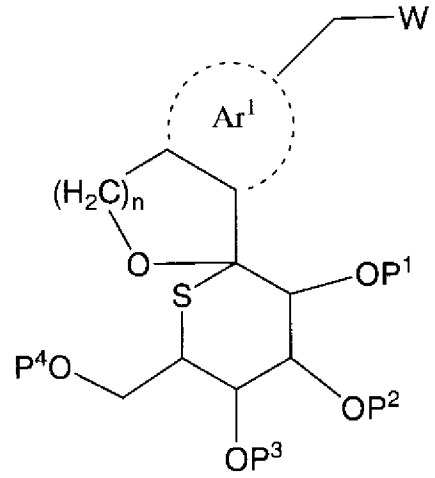
(III)

[式中、Ar^1、Q、n、R^1、R^2、R^3、R^4、およびAは既に定義されたとおりである]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩も提供される。

[0022] 本発明のさらに別の側面によれば、式(IV)で表される化合物:

[0023] [化10]



(IV)

[式中、nは1および2から選択される整数であり;

Ar^1は、1以上のRbで置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環であり;

Wは－O－Zまたはハロゲン原子であり;

Zは、水素原子、アシル基またはベンジル基であり;

P^1、P^2、P^3、およびP^4は、それぞれ独立に水素原子、アシル基またはベンジル基から選択され;

Rbは既に定義されたとおりである]

が提供される。当該化合物は、例えば式(II)で表される本発明化合物の合成中間体として有用である。ここで、アシル基は、RCO－で表される基の一般名称であり、例えば、ホルミル基、C_1－C_6アルキルカルボニル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基など)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基など)、C_7－C_{14}アラルキルカルボニル基(例えばベンジルカルボニル基など)などが含まれる。

[0024] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)または(III)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

[0025] 本発明のさらに別の側面によれば、Na^+－グルコース共輸送体阻害剤として使用される、上記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)または(III)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

[0026] 本発明のさらに別の側面によれば、糖尿病(例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病))、または高血糖症、もしくはそれらに起因する糖尿病性合併症、肥満症の予防または治療のために使用される、上記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)または(III)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

[0027] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)または(III)の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩の有効治療量を患者に投与することを含む糖尿病(例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病))、高血糖症に起因する糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療方法が提供される。

[0028] 前記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)および(III)において、R^1、R^2、R^3、およびR^4で表される基には、例えば水素原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アル

キル基、C_7－C_{14}アラルキル基、C_1－C_6アルキルカルボニル基、C_7－C_{14}アラルキルカルボニル基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_7－C_{14}アラルキルオキシカルボニル基が含まれる。これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基および置換アミノ基から各々独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。R^1、R^2、R^3、およびR^4としては、水素原子が特に好ましい。

[0029] 前記式(II)および(III)において、Ar^1は、例えば同一または異なった1～4個の置換基により置換されてもよく、例えば、ハロゲン原子;水酸基;C_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_1－C_6アルコキシ基およびC_1－C_6アルキルチオ基(以上の4つの基はハロゲン原子、水酸基およびアミノ基から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい);メチレンジオキシ基;シアノ基;C_1－C_6アルキルスルホニル基;C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基;ニトロ基;カルボキシ基;置換アミノ基;4～6員ヘテロシクリル基から各々独立に選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい。

[0030] Ar^1で表される基のうち、芳香族炭素環とは、好ましくは炭素数が5～10の単環式もしくは二環式の芳香族炭素環であって、例えばベンゼン環、ナフタレン環、インデン環などが含まれる。芳香族ヘテロ環とは、好ましくは1以上の酸素原子、窒素原子、硫黄原子などをヘテロ原子として含む、5～10員の単環式もしくは二環式の芳香族ヘテロ環基であって、例えばピロール環、チオフェン環、フラン環、ピリジン環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピリミジン環、ウリジン環、ピラジン環、ピリダジン環、キノリン環、イソキノリン環、4H－キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、インドール環、インドリン環、ベンゾチオフェン環、1－メチル－1H－インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環などが含まれる。特に、Ar^1はベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、フラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、インドール環、インドリン環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリ

ン環、キノキサリン環が好ましく、さらにはベンゼン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、およびインドール環が好ましい。

[0031] 前記式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)および(III)において、Aは同一または異なった1～3個の置換基により置換されてもよく、例えば、ハロゲン原子;水酸基;C_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキル基、C_1－C_6アルキルオキシ基およびC_1－C_6アルキルチオ基(以上の4つの基はハロゲン原子または水酸基またはアミノ基から各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されてもよい);メチレンジオキシ基;シアノ基;C_1－C_6アルキルスルホニル基;C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ基;ニトロ基;カルボキシ基;置換アミノ基;5または6員ヘテロアリール基;および4～6員ヘテロシクリル基から各々独立に選択される1～3個の置換基により置換されていてもよい。

[0032] Aで表される基は、例えば、フェニル基、ナフチル基、アズレニル基、ピロリル基、インドリル基、ピリジル基、キノリニル基、イソキノリニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ピラゾリル基、インダゾリル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イソキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、トリアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピリミジニル基、ウリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジル基、およびピロロピリジル基などであり、さらにはフェニル基、ナフチル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、およびベンゾフラニル基が好ましく、さらにはフェニル基、チエニル基、およびベンゾチエニル基が好ましい。

[0033] 本明細書において「C_1－C_6アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、s－ブチル、i－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、3－メチルブチル、2－メチルブチル、1－メチルブチル、1－エチルプロピル、n－ヘキシル、4－メチルペンチル、3－メチルペンチル、2－メチルペンチル、1－メチルペンチル、3－エチルブチル、および2－エチルブチルなどが含まれる。好ましいC_1－C_6アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～3のものが挙げられ、メチル、エチルが特に好ましい。

[0034] 本発明において「C_2－C_6アルケニル基」とは炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル（ビニル）、1－プロペニル、2－プロペニル（アリル）、プロペン－2－イル、および3－ブテニル（ホモアリル）、などが含まれる。

[0035] 本発明において「C_2－C_6アルキニル基」とは炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、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、および3－ブチニル、などが含まれる。

[0036] 本明細書において「C_3－C_8シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルなどが含まれる。

[0037] 本明細書において「C_1－C_6アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、i－プロポキシ、n－ブトキシ、s－ブトキシ、i－ブトキシ、t－ブトキシ、n－ペントキシ、3－メチルブトキシ、2－メチルブトキシ、1－メチルブトキシ、1－エチルプロポキシ、n－ヘキシルオキシ、4－メチルペントキシ、3－メチルペントキシ、2－メチルペントキシ、1－メチルペントキシ、および3－エチルブトキシなどが含まれる。

[0038] 本明細書において「C_7－C_{14}アラルキル基」とはアリール基を含む炭素数が7～14のアリールアルキル基を意味し、例えば、ベンジル、1－フェネチル、2－フェネチル、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチルなどが含まれる。

[0039] 本明細書において「C_7－C_{14}アラルキルオキシ基」とは既に定義したアラルキル基を含む、炭素数が7～14のアリールアルキルオキシ基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、1－フェネチルオキシ、2－フェネチルオキシ、1－ナフチルメチルオキシ、および2－ナフチルメチルオキシなどを意味する。

[0040] 本明細書において「アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族炭化水素環を有するアリール基を意味し、例えば、フェニル、1－ナフチルおよび2－ナフチルなどが含まれる。

[0041] 本明細書において「ヘテロアリール基」とは、1以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を意

味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルなどが含まれる。好ましいヘテロアリール基は、フリル基、ピラゾリル基、チエニル基、ピリジニル基などの5～6員環ヘテロアリール基であり、特にチエニル基が好ましい。

[0042] 本明細書において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1－ナフトキシおよび2－ナフトキシなどが含まれる。

[0043] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。好ましいヘテロアリールオキシ基は、5～6員ヘテロアリールオキシ基である。

[0044] 本明細書において「C_1－C_6アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n－プロピルアミノ、i－プロピルアミノ、n－ブチルアミノ、s－ブチルアミノ、i－ブチルアミノ、t－ブチルアミノ、n－ペンチルアミノ、3－メチルブチルアミノ、2－メチルブチルアミノ、1－メチルブチルアミノ、1－エチルプロピルアミノ、n－ヘキシルアミノ、4－メチルペンチルアミノ、3－メチルペンチルアミノ、2－メチルペンチルアミノ、1－メチルペンチルアミノ、3－エチルブチルアミノ、および2－エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0045] 本明細書において「ジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基」とは、2つのアルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味

し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なっていてもよい。当該「ジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn－プロピルアミノ、ジi－プロピルアミノ、ジn－ブチルアミノ、メチル－n－ブチルアミノ、メチル－s－ブチルアミノ、メチル－i－ブチルアミノ、メチル－t－ブチルアミノ、エチル－n－ブチルアミノ、エチル－s－ブチルアミノ、エチル－i－ブチルアミノ、およびエチル－t－ブチルアミノなどが含まれる。

[0046] 本明細書において「C_1－C_6アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、i－プロピルチオ、n－ブチルチオ、s－ブチルチオ、i－ブチルチオ、t－ブチルチオ、n－ペンチルチオ、3－メチルブチルチオ、2－メチルブチルチオ、1－メチルブチルチオ、1－エチルプロピルチオ、n－ヘキシルチオ、4－メチルペンチルチオ、3－メチルペンチルチオ、2－メチルペンチルチオ、1－メチルペンチルチオ、3－エチルブチルチオ、および2－エチルブチルチオなどが含まれる。

[0047] 本明細書において「C_1－C_6アルキルスルフィニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルフィニル基(－SO－R)を意味し、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n－プロピルスルフィニル、i－プロピルスルフィニル、n－ブチルスルフィニル、s－ブチルスルフィニル、i－ブチルスルフィニル、t－ブチルスルフィニル、n－ペンチルスルフィニル、3－メチルブチルスルフィニル、2－メチルブチルスルフィニル、1－メチルブチルスルフィニル、1－エチルプロピルスルフィニル、n－ヘキシルスルフィニル、4－メチルペンチルスルフィニル、3－メチルペンチルスルフィニル、2－メチルペンチルスルフィニル、1－メチルペンチルスルフィニル、3－エチルブチルスルフィニル、および2－エチルブチルスルフィニルなどが含まれる。

[0048] 本明細書において「C_1－C_6アルキルスルホニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n－プロピルスルホニル、i－プロピルスルホニル、n－ブチルスルホニル、s－ブチルスルホニル、i－ブチルスルホニ

ル、t－ブチルスルホニル、n－ペンチルスルホニル、3－メチルブチルスルホニル、2－メチルブチルスルホニル、1－メチルブチルスルホニル、1－エチルプロピルスルホニル、n－ヘキシルスルホニル、4－メチルペンチルスルホニル、3－メチルペンチルスルホニル、2－メチルペンチルスルホニル、1－メチルペンチルスルホニル、3－エチルブチルスルホニル、および2－エチルブチルスルホニルなどが含まれる。

[0049] 本明細書において「－C(＝O)－Rx」には、例えば、C_1－C_6アルキルカルボニル基、C_7－C_{14}アラルキルカルボニル基、C_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_7－C_{14}アラルキルオキシカルボニル基などが含まれる。

[0050] 本明細書において「C_1－C_6アルキルカルボニル基」とは、式－(C＝O)－(C_1－C_6アルキル)を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基などが含まれる。好ましい「C_1－C_6アルキルカルボニル基」としては、例えばアセチル基が挙げられる。

[0051] 本明細書において「C_7－C_{14}アラルキルカルボニル基」とは、例えばベンジルカルボニル基、ナフチルメチルカルボニル基などが含まれる。好ましい「C_7－C_{14}アラルキルカルボニル基」としては、例えばベンジルカルボニル基が挙げられる。

[0052] 本明細書において「C_1－C_6アルコキシカルボニル基」とは、式－C(＝O)－O－(C_1－C_6アルキル)を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基などが含まれる。好ましい「C_1－C_6アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル基が挙げられる。

[0053] 本明細書において「C_7－C_{14}アラルキルオキシカルボニル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基などが含まれる。好ましい「C_7－C_{14}アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0054] 本明細書において「C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル基」とは、式－C_1－C_6アルキル－O－(C_1－C_6アルキル)基を意味し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1－エトキシメチル基などが含まれる。好ましい「C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル基」としては、例えばメトキシメチル基が挙げられる。

[0055] 本明細書においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。

[0056] 本明細書において4～7員ヘテロ環とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよく、1つの窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を意味し、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンなどが含まれ、特にピペリジンが好ましい。

[0057] 本明細書において「置換アミノ基」には、例えば－NReRf（ここで、Reは水素原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルキルカルボニル基、カルバモイル、C_1－C_6アルコキシカルボニル基であり；Rfは、水素原子またはC_1－C_6アルキル基であり、またはReおよびRfはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい）、－NRgRh（ここでRgは、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり；Rhは水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基でありであり、またはRgとRhはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい）および－RiRj（ここでRiは、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり；Rjは水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、またはRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい）などが含まれ、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、アセトアミド基、ベンズアミ

ド基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基、アニリノ基、2－ピリジルアミノ基、3－ピリジルアミノ基、および4－ピリジルアミノ基などが挙げられる。

[0058] 本明細書において「C_1－C_3アルキレンジオキシ基」とは、式－O－(C_1－C_3アルキレン)－O－で表される2価の基であり、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基などが含まれる。

[0059] 本明細書において「ヘテロシクリル基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環基を意味し、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0060] 本明細書において「ヘテロシクリルオキシ基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環に結合したオキシ基を意味し、例えば、アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、イミダゾリニルオキシ、ピラゾリルオキシ、ピラゾリニルオキシ、オキサゾリニルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、ピリジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、ヘキサメチレンイミノオキシ、フリルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チエニルオキシ、テトラヒドロチエニルオキシ、ジオキソラニルオキシ、オキサチオラニルオキシ、およびジオキサニルオキシなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0061] また本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

[0062] 本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によって

は塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸;アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基と形成する塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩;メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩;リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩およびアンモニウム塩が挙げられる。

[0063] 更に、本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。

[0064] なお、本発明化合物は後述する実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、上記式(II)で表されるチオグルコーススピロ誘導体およびその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

[0065] また、本発明には、生体内において代謝されて上記式(IV)に変換される化合物、およびその製薬学的に許容される塩に変換される化合物である、いわゆるプロドラッグも含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 第5巻、第2157－2161頁(1985年)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻(分子設計)、163－198頁に記載されている基が挙げられる。

[0066] 本発明化合物は、その基本骨格または置換基の種類に基づく特徴に応じて、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、この官能基を原料または中間体の段階で適当な保護基で保護することが製造技術上好ましい場合があり、後の工程において当該保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。製造工程において保護が必要な官能基としては、例えば水酸基やカルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)およびウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基を挙げることができる。使用する保護基、ならびに保護基の導入および除去の際の反応条件についても、上記文献などの公知の技術に基づいて適宜選

択される。

[0067] 本発明化合物は、腎臓におけるグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体2(SGLT2)(J. Clin. Invest. 、第93巻、第397頁、1994年)の阻害活性を有する。SGLT2の阻害により、糖の再吸収が抑制され余分な糖を体外に排推されることにより、膵臓のβ細胞に負荷を与えずに高血糖を是正することによる糖尿病の治療効果およびインスリン抵抗性の改善効果がもたらされる。

[0068] したがって本発明の1つの側面によれば、SGLT2の活性を阻害することで改善しうる疾患または状態、例えば、糖尿病、糖尿病関連疾患および糖尿病合併症を予防または治療するための医薬が提供される。

[0069] ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。また、「糖尿病関連疾患」には、例えば肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが含まれる。

[0070] また、「糖尿病合併症」には、急性合併症および慢性合併症のいずれもが含まれる。「急性合併症」としては、例えば高血糖(ケトアシドーシスなど)、感染症(皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など)などが挙げられ、「慢性合併症」としては、細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など)、神経障害(感覚神経、運動神経、自律神経など)、足壊症などが挙げられる。主要な糖尿病合併症として、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害が挙げられる。

[0071] また、本発明化合物はSGLT2活性阻害薬以外の異なった作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬等と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

[0072] 併用可能な「糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、インスリン感受性増強薬(PPARγアゴニスト、PPARα／γアゴニスト、PPARδアゴニスト、PPARα／γ／δアゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分

泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ促進薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ－1B阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース－6－ホスファターゼ阻害薬、糖新生阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、グルコキナーゼ活性化薬、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阻害薬、グルカゴン様ペプチド－1、グルカゴン様ペプチド－1類縁体、グルカゴン様ペプチド－1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF－κB阻害薬、IKKβ阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N－acetylated－α－linked－acid－dipeptidase阻害薬、インスリン様成長因子－I、血小板由来成長因子（PDGF）、血小板由来成長因子（PDGF）類縁体、上皮増殖因子（EGF）、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5－ヒドロキシ－1－メチルヒダントイン、EGB－761、ビモクロモル、スロデキシド、Y－128、TAR－428などが挙げられる。

[0073] 糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

[0074] 「ビグアナイド薬」として塩酸メトフォルミン、フェンフォルミン等が挙げられる。

[0075] 「インスリン分泌促進薬」のうちスルホニルウレア系としては、例えばグリブリド（グリベンクラミド）、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド等が、非スルホニルウレア系としてはナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

[0076] 「インスリン製剤」は、遺伝子組換えヒトインスリンと動物由来インスリンを含む。また、作用時間によって3種類に分類され、即効型（ヒトインスリン、ヒト中性インスリン）、中間型（インスリン－ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒト中性インスリン－ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒトインスリン亜鉛水性懸濁、インスリン亜鉛水性懸濁）、持続型（ヒト結晶性インスリン亜鉛懸濁）等が挙げられる。

[0077] 「グリコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。

[0078] 「インスリン感受性増強薬」のうち、PPARγアゴニストとしては、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等が、PPARα／γデュアルアゴニストとしては、MK－767(KRP－297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF－4823、TY－51501等が、PPARδアゴニストとしては、GW－501516等が挙げられる。

[0079] 「トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬」としてはUCL－139等が挙げられる。

[0080] 「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」としてはNVP－DPP728A、LAF－237、MK－0431、P32／98、TSL－225等が挙げられる。

[0081] 「アルドース還元酵素阻害薬」としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット、リサレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

[0082] 「γ－アミノ酪酸受容体アンタゴニスト」としては、トピラマート等が挙げられる。

[0083] 「ナトリウムチャンネルアンタゴニスト」としては、塩酸メキシレチン等が挙げられる。

[0084] 「転写因子NF－κB阻害薬」としては、dexlipotam等が挙げられる。

[0085] 「脂質過酸化酵素阻害薬」としてはメシル酸チリラザド等が挙げられる。

[0086] 「N－acetylated－α－linked－acid－dipeptidase阻害薬」としては、GPI－5693等が挙げられる。

[0087] 「カルニチン誘導体」としては、カルニチン、レバセカルニン塩酸等が挙げられる。

[0088] 併用可能な「高脂血症治療薬、高血圧治療薬」としては、例えば、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、β_3－アドレナリン受容体アゴニスト、AMPK活性化薬、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル輸送蛋白阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、α_2－アドレ

ナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬、食欲抑制薬、ACE阻害薬、アディポネクチン受容体アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト等を挙げることができる。

[0089] 高脂血症治療薬、高血圧治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

[0090] 「ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬」としては、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン等が挙げられる。

[0091] 「フィブラート系化合物」としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート等が挙げられる。

[0092] 「スクアレン合成酵素阻害薬」としては、TAK－475、α－ホスホノスルホネート誘導体（米国特許第5712396号明細書）等が挙げられる。

[0093] 「アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬」としては、CI－1011、NTE－122、FCE－27677、RP－73163、MCC－147、DPU－129等が挙げられる。

[0094] 「低比重リポタンパク受容体促進薬」としては、MD－700、LY－295427等が挙げられる。

[0095] 「ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤（MTP阻害剤）」としては、米国特許第5739135号明細書、米国特許第5712279号明細書、米国特許第5760246号明細書等に記載の化合物が挙げられる。

[0096] 「食欲抑制薬」としては、アドレナリン・ノルアドレナリン作動薬（Mazindol、エフェドリン等）、セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取込み阻害薬、例えば、Fluvoxamine等）、アドレナリン・セロトニン作動薬（Sibutramine等）、メラノコルチン4受容体（MC4R）アゴニスト、α－メラノサイト刺激ホルモン（α－MCH）、レプチン、cocaine－and amphetamine－regulated transcript（CART）等が挙げられる。

[0097] 「甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」としては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム等が挙げられる。

[0098] 「コレステロール吸収阻害薬」としては、エゼチミブ等が挙げられる。

[0099] 「リパーゼ阻害薬」としてはオルリスタット等が挙げられる。

[0100] 「カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬」としては、エトモキシル等が挙げ

られる。

[0101] 「ニコチン酸誘導体」としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニコランジル等が挙げられる。

[0102] 「胆汁酸吸着薬」としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム等が挙げられる。

[0103] 「アンジオテンシン変換酵素阻害薬」としては、カプトリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、シラザプリル等が挙げられる。

[0104] 「アンジオテンシンII受容体拮抗薬」としては、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン等が挙げられる。

[0105] 「エンドセリン変換酵素阻害薬」としては、CGS－31447、CGS－35066等が挙げられる。

[0106] 「エンドセリン受容体アンタゴニスト」としては、L－749805、TBC－3214、BMS－182874等が挙げられる。

[0107] 例えば、糖尿病等の治療において、本発明化合物とインスリン感受性増強薬(PPARγアゴニスト、PPARα／γアゴニスト、PPARδアゴニスト、PPARα／γ／δアゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤およびジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

[0108] または、本発明化合物とヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤および食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

[0109] 本発明の医薬は、全身的または局所的に経口または直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

[0110] 本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、およびその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリヤーを配合して製造す

ることができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、または水性もしくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。賦形剤、増量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。

[0111] また、本発明化合物は、α、βもしくはγ－シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

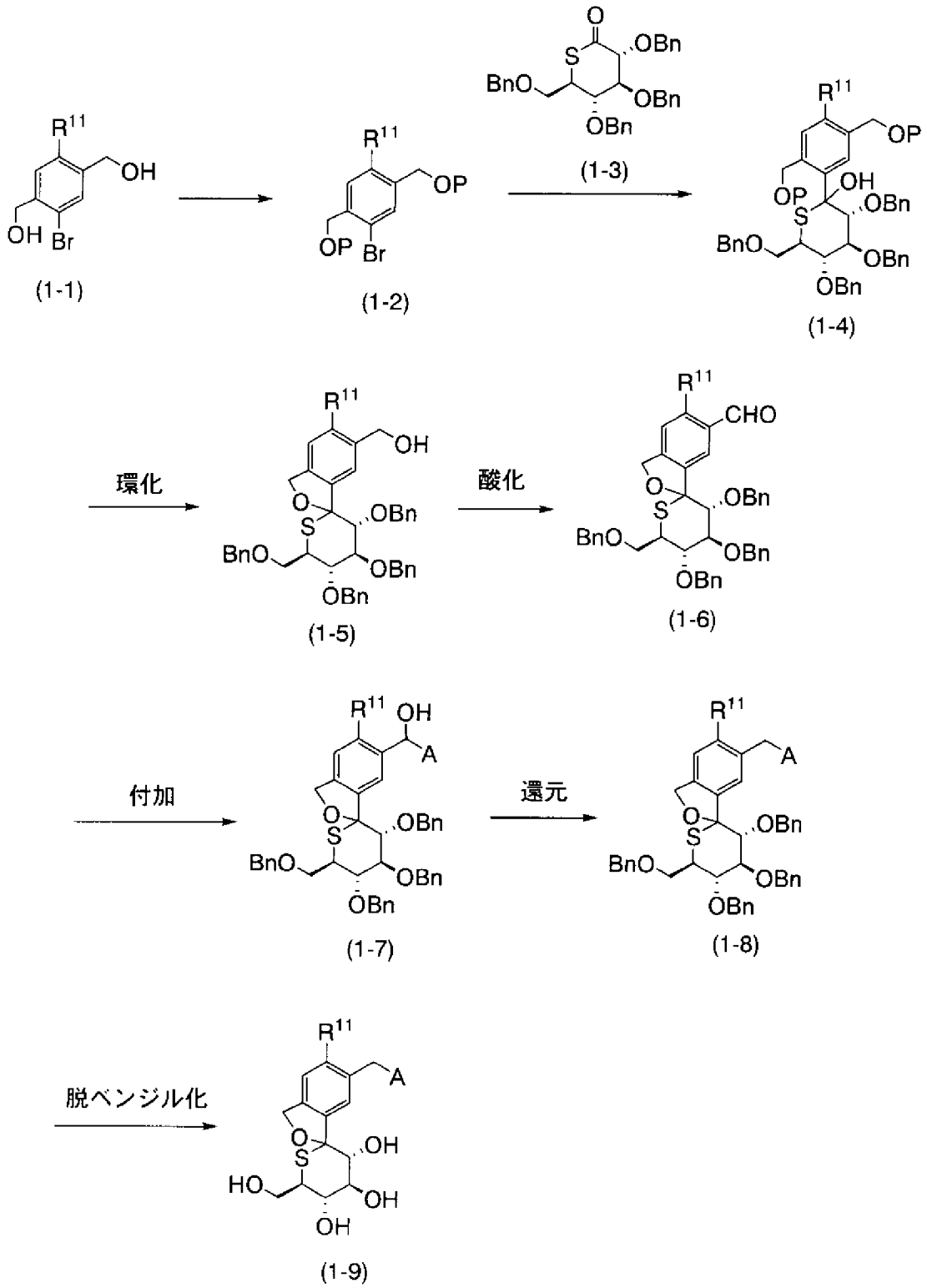
[0112] 本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、好ましくは0.1－1000mg／kg体重／日であり、より好ましくは0.1－200mg／kg体重／日であり、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

[0113] 本発明の化合物は、例えば以下に示す製造法によって合成することができる。

[0114] 本発明化合物は、スキーム1に示す方法により合成することができる：

スキーム1

[0115] [化11]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、Pは適切な保護基を表し、Aは前記と同意義である]。

[0116] 化合物(1－1)から化合物(1－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な保護基導入試

薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、N, N－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、トリチルクロリド、tert－ブチルジメチルシリルクロリド、メトキシメチルクロリド、3, 4－ジヒドロ－2H－ピラン、2－メトキシプロペンなど酸性条件で除去が可能な保護基導入試薬が挙げられ、好ましくは2－メトキシプロペンが挙げられる。この保護基導入の反応は、適当な塩基あるいは酸の存在下に実施する必要がある。具体的には、例えば、2－メトキシプロペンの場合は、酸として触媒量のp－トルエンスルホン酸を存在させることが好ましい。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）で、約10分間～約5時間、好ましくは約30分間～約2時間で実施することができる。

[0117] 化合物（1－2）から化合物（1－4）の反応は、適当な溶媒中、適当なアルキルリチウム試薬と反応させ、その後、化合物（1－3）（(3R, 4S, 5S, 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）テトラヒドロチオピラン－2－オン）と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHF、トルエンが挙げられる。適当なアルキルリチウム試薬としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn－ブチルリチウムが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、約10分間～約2時間、好ましくは約1時間～約2時間で実施することができる。

[0118] 化合物（1－4）から化合物（1－5）の反応は、適当な溶媒中、適当な酸触媒と反応させることにより、脱保護工程とともに達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられ、好ましくはTHFおよびメタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な酸触媒としては、p－トルエンスルホン酸、ピリジニウム－p－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、カンファースルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、好ましくはp－トルエン

スルホン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100度で行われ、好ましくは約0℃～約60℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間～約5時間で実施することができる。なお、この工程において、環化と同時にスピロ部分の異性化が起こり、希望する立体配置の化合物が得られる。

[0119] 化合物(1－5)から化合物(1－6)の反応は、適当な溶媒中、適当な酸化剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当な酸化剤としては、Dess－Martin試薬、TPAP－NMO、DMSO－無水酢酸、DMSO－オキザリルクロリド、二酸化マンガン、クロム酸－硫酸、SO_3－ピリジンなどが挙げられ、好ましくは二酸化マンガンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約40℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0120] 化合物(1－6)から化合物(1－7)の反応は、適当な溶媒中、適当なアリール金属試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHF、ジエチルエーテルが挙げられる。適当なアリール金属試薬としては、アリールマグネシウムハライド、アリールリチウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)で行われ、約10分間～約2時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0121] 化合物(1－7)から化合物(1－8)の反応は、適当な溶媒中、適当な還元試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルが挙げられる。適当な還元試薬としては、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とトリエチルシランが好ましい。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)で行われ、好ましくは約－40℃～約25℃(室温)で、約10分間～約6時間、好ましくは約1～約2時間で実施することができる。

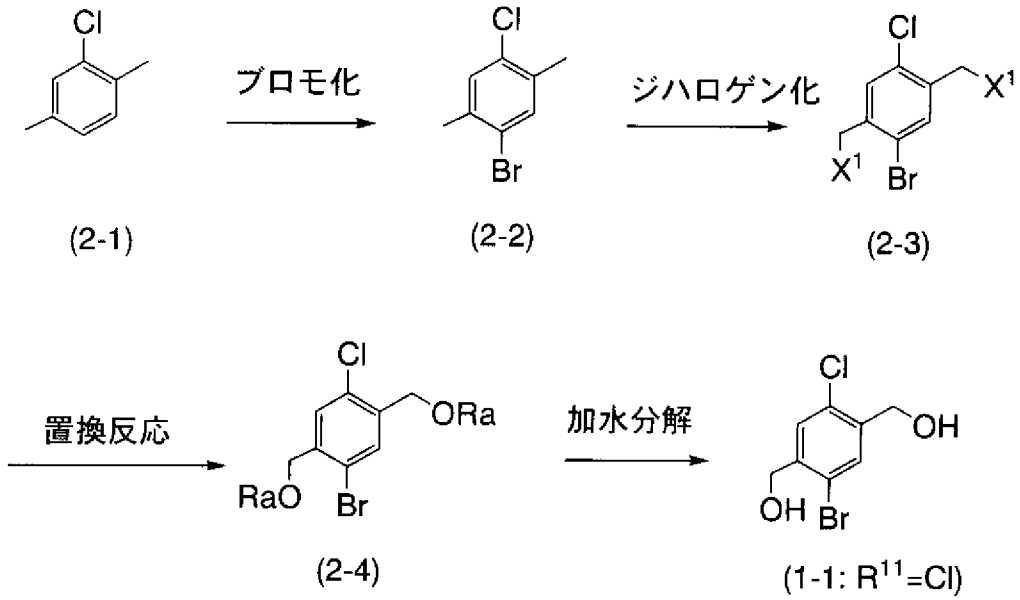
[0122] 化合物(1－8)から本発明化合物(1－9)への反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、酢

酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、パラジウム－炭素と水素ガス、水酸化パラジウム－炭素と水素ガス、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられ、好ましくはパラジウム－炭素と水素ガス、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは－78℃～約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。尚、パラジウム－炭素と水素ガスによる反応の場合は、触媒量の酸、具体的には希塩酸を共存させると反応がスムーズに進行することがある。

[0123] なお、化合物（1－1）は例えば文献（J. Org. Chem.，第29号、第2034頁、1964年）に記載の方法により、化合物（1－3）は文献（J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、第2763頁、1990年）に記載の方法によりそれぞれ合成することができる。あるいは、化合物（1－1）は、スキーム2、スキーム3、およびスキーム4に示す方法により合成することができる：

スキーム2

[0124] [化12]



[式中、X^1は、臭素原子、塩素原子などのハロゲン原子であり、Raは、C_1－C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニルなどのアシル基である]。

[0125] 化合物(2－1)から化合物(2－2)の反応は、鉄粉の存在下に、臭素と処理することにより達成することができる。具体的には、文献(J. Prakt. Chem. , 1889年, ＜2＞39, 第402頁)に記載された方法に従えばよい。

[0126] 化合物(2－2)から化合物(2－3)の反応は、適当な溶媒中、適当なハロゲン化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、酢酸エチル、酢酸エチル－水などが挙げられ、好ましくは酢酸エチルが挙げられる。適当なハロゲン化試薬としては、N－ブロモスクシンイミド－2, 2'－アゾビス(イソブチロニトリル)、N－ブロモスクシンイミド－過酸化ベンゾイル、臭素酸ナトリウム－亜硫酸水素ナトリウム、N－クロロスクシンイミド－2, 2'－アゾビス(イソブチロニトリル)、N－クロロスクシンイミド－過酸化ベンゾイル、スルフリルクロリド－, 2'－アゾビス(イソブチロニトリル)などが挙げられ、好ましくはN－ブロモスクシンイミド－2, 2'－アゾビス(イソブチロニトリル)が挙げられる。前記反応は、通常、約25℃(室温)～約150℃で行われ、好ましくは約100℃～約120℃にて、約10時間～約24時間、好ましくは約15分間～約1時間で実施することができる。

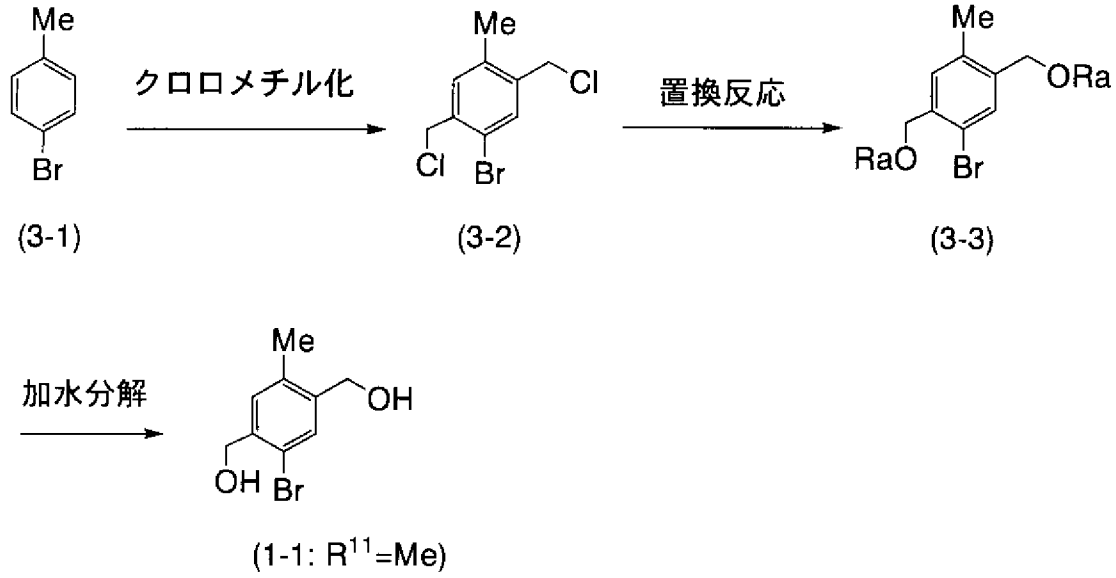
[0127] 化合物(2－3)から化合物(2－4)の反応は、適当な溶媒中、適当なカルボキシラート試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメトキシエタン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。適当なカルボキシラート試薬としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、安息香酸ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは酢酸ナトリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約25℃(室温)～約100℃で行われ、好ましくは約80℃にて、約1時間～約24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。

[0128] 化合物(2－4)から化合物(1－1)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン－エタノール－水、テトラヒドロフラン－メタノール－水、エタノール－水、メタノール－水などが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン－エタノール－水が挙げられる。適当な塩基試薬としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナト

リウムなどが挙げられ、好ましくは水酸化カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）～約80℃にて、約15分間～約24時間、好ましくは約3時間～約5時間で実施することができる。

[0129] スキーム3

[0130] [化13]



[式中、Raは、C_1－C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニルなどのアシル基である]。

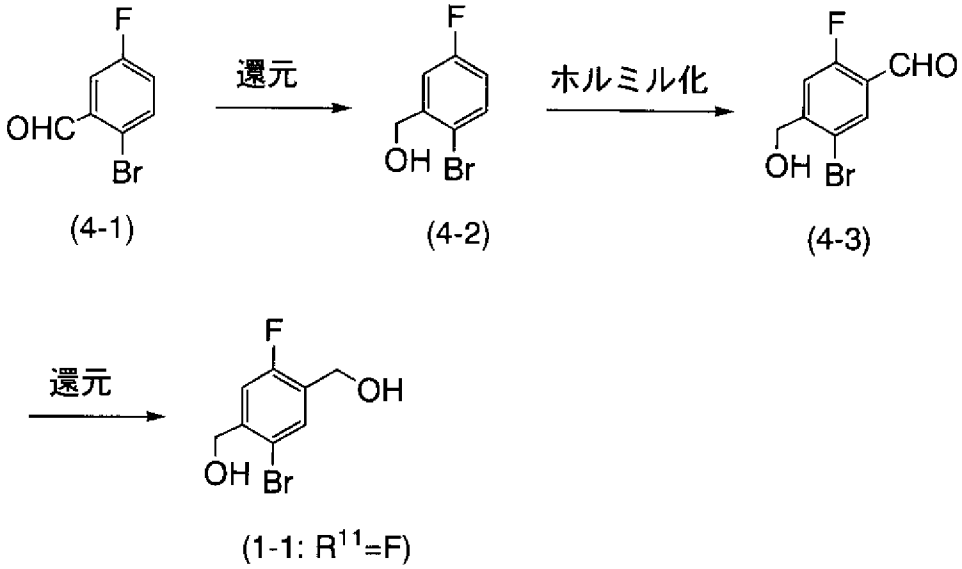
[0131] 化合物（3－1）から化合物（3－2）の反応は、文献（J. Org. Chem. , 1975年, 40（21）, 第3101頁）に記載された方法に従い、達成することができる。

[0132] 化合物（3－2）から化合物（3－3）の反応は、スキーム2の化合物（2－3）から化合物（2－4）と同様の方法により達成することができる。

[0133] 化合物（3－3）から化合物（1－1）の反応は、スキーム2の化合物（2－4）から化合物（1－1）と同様の方法により達成することができる。

[0134] スキーム4

[0135] [化14]



(4-1) (4-2) (4-3)

(1-1: R^{11}=F)

化合物(4－1)から化合物(4－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な還元試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられる。適当な還元試薬としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどが挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリドが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃にて、約10分間～5時間、好ましくは約20分間～約3時間で実施することができる。なお、本反応の引用文献として、J. Org. Chem. , 第70号、第756頁、2005年がある。

[0136] 化合物(4－2)から化合物(4－3)の反応は、適当な溶媒中、適当な有機塩基試薬と反応させ、その後、適当なホルミル化試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適当な有機塩基試薬としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウム、n－ブチルリチウム－2, 2, 6, 6－テトラメチルピペリジン、n－ブチルリチウム－ジイソプロピルアミンなどが挙げられ、好ましくはn－ブチルリチウム－2, 2, 6, 6－テトラメチルピペリジンが挙げられる。適当なホルミル化試薬としては、ジメチルホルムアミド、1－ホルミルピペリジンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)で行われ、約10分間～約5時間、好ましくは約1時間～約4時間で

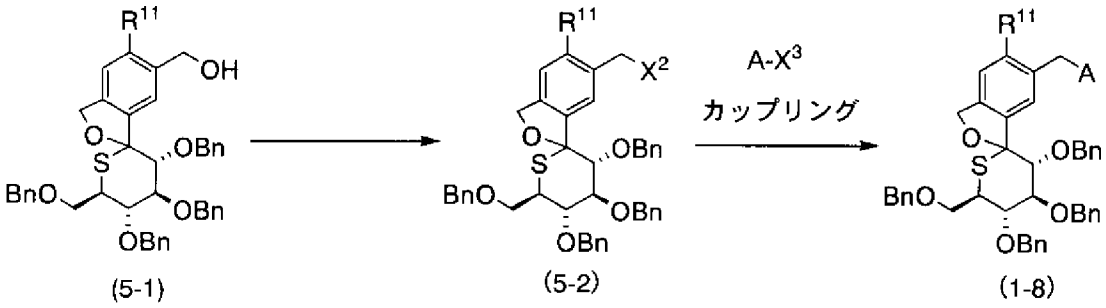
実施することができる。

[0137] 化合物(4－3)から化合物(1－1)の反応は、適当な溶媒中、適当な還元試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられる。適当な還元試薬としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約5分間～約24時間、好ましくは約10分間～約1時間で実施することができる。

[0138] 本発明化合物は、以下のスキーム5の方法で製造することもできる:

スキーム5

[0139] [化15]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、Aは前記と同意義であり、X^2はハロゲン原子、アルキルカルボニルオキシ基などの脱離基を表し、X^3は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]。

[0140] 化合物(5－1)から化合物(5－2)の反応は、(1)適当な溶媒中、適当なハロゲン化試薬との反応により、または(2)適当な溶媒中、適当な塩基の存在下に、適当な炭酸エステル化試薬と反応させることにより達成することができる。(1)において、適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当なハロゲン化試薬としては、四塩化炭素－トリフェニルホスフィン、四臭化炭素－トリフェニルホスフィン、塩化チオニル、臭化チオニルなどが挙げられ、好ましくは四塩化炭素－トリフェニルホスフィン、塩化チオニルが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約60℃で

行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間、好ましくは約1時間～約2時間で実施することができる。（2）においては、適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、4－ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。適当な炭酸エステル化試薬としては、クロロ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸ベンジル、炭酸ジメチルなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、約10分間～約24時間で実施することができる。

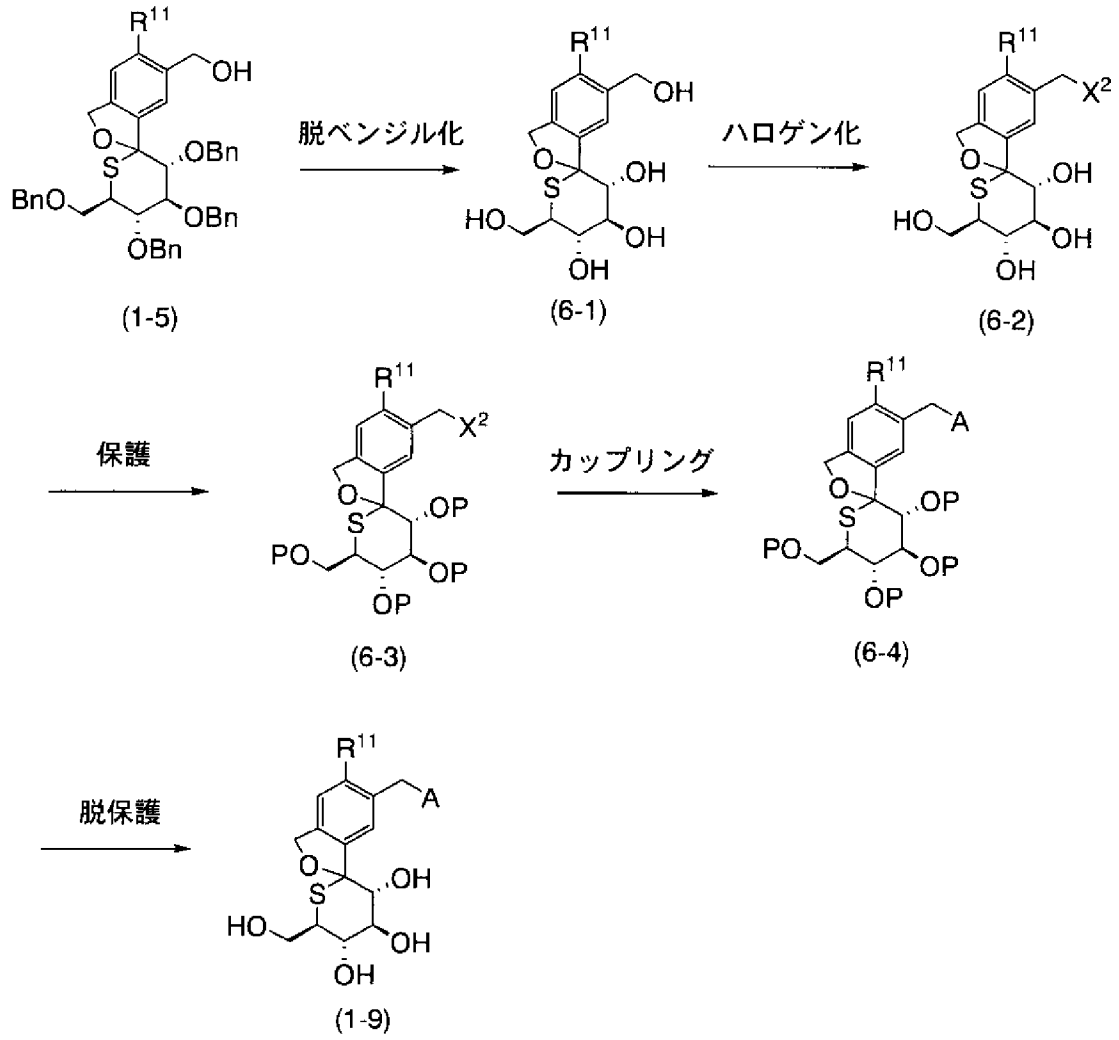
[0141] 化合物（5－2）から化合物（1－8）の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、適当な塩基類、さらには適当な添加物の存在下、適当なアリール化剤（A－X^3）と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ（tert－ブチル）ホスフィン、2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレン（BINAP）、1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（dppe）、1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）、1，4－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（dppb）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4，3，0]－5－ノネン（DBN）、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当な添加物としては、臭化テトラn－ブチルアンモニウム、ヨウ化テトラn－ブチルアンモニウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。適当なアリール化剤（A－X^3）としては、アリールボロン酸、アリールボロン酸エステル、アリールマグネシウムハライド、アリール亜鉛

、アリールリチウム、アリール錫、アリールシランなどが挙げられ、好ましくはアリールボロン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約80℃～約100℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約16時間で実施することができる。尚、アリール化剤(A－X^3)として好ましいアリールボロン酸は、市販されている試薬を使うことができる。市販されていない場合は、参考本(D. G. Hall, Boronic Acids:Preparation And Aplications In Oraganic Synthesis And Medicines. (WILEY－VCH))に記載の方法に従い、合成することができる。

[0142] 本発明化合物は、以下のスキーム6の方法で製造することもできる:

スキーム6

[0143] [化16]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、Aは前記と同意義であり、Pは、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、アリールカルボニルなどの水酸基の保護基を表し、X^2はハロゲン原子を表す]。

[0144] 化合物(1－5)から化合物(6－1)の反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは約－78℃～約25℃(室温)にて、約1時間～約24時間で実施することができる。

[0145] 化合物(6－1)から化合物(6－2)の反応は、適当な溶媒中、適当なハロゲン化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジメチルスルホキシドが挙げられる。適当なハロゲン化試薬としては、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルブロミドなどが挙げられ、好ましくはトリメチルシリルクロリドが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約50℃で行われ、好ましくは室温にて、約1時間～約5時間で実施することができる。

[0146] 化合物(6－2)から化合物(6－3)の反応は、適当な溶媒中、適用な塩基の存在下に、適当な保護基導入試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。適当な塩基としては、N－メチルモルホリン、N，N－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、無水酢酸、塩化アセチル、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、塩化ベンゾイルなどが挙げられ、好ましくは無水酢酸が挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約50℃で行われ、好ましくは室温にて、約15分間～約3時間で実施することができる。

[0147] 化合物(6－3)から化合物(6－4)の反応は、スキーム5の化合物(5－2)から化合

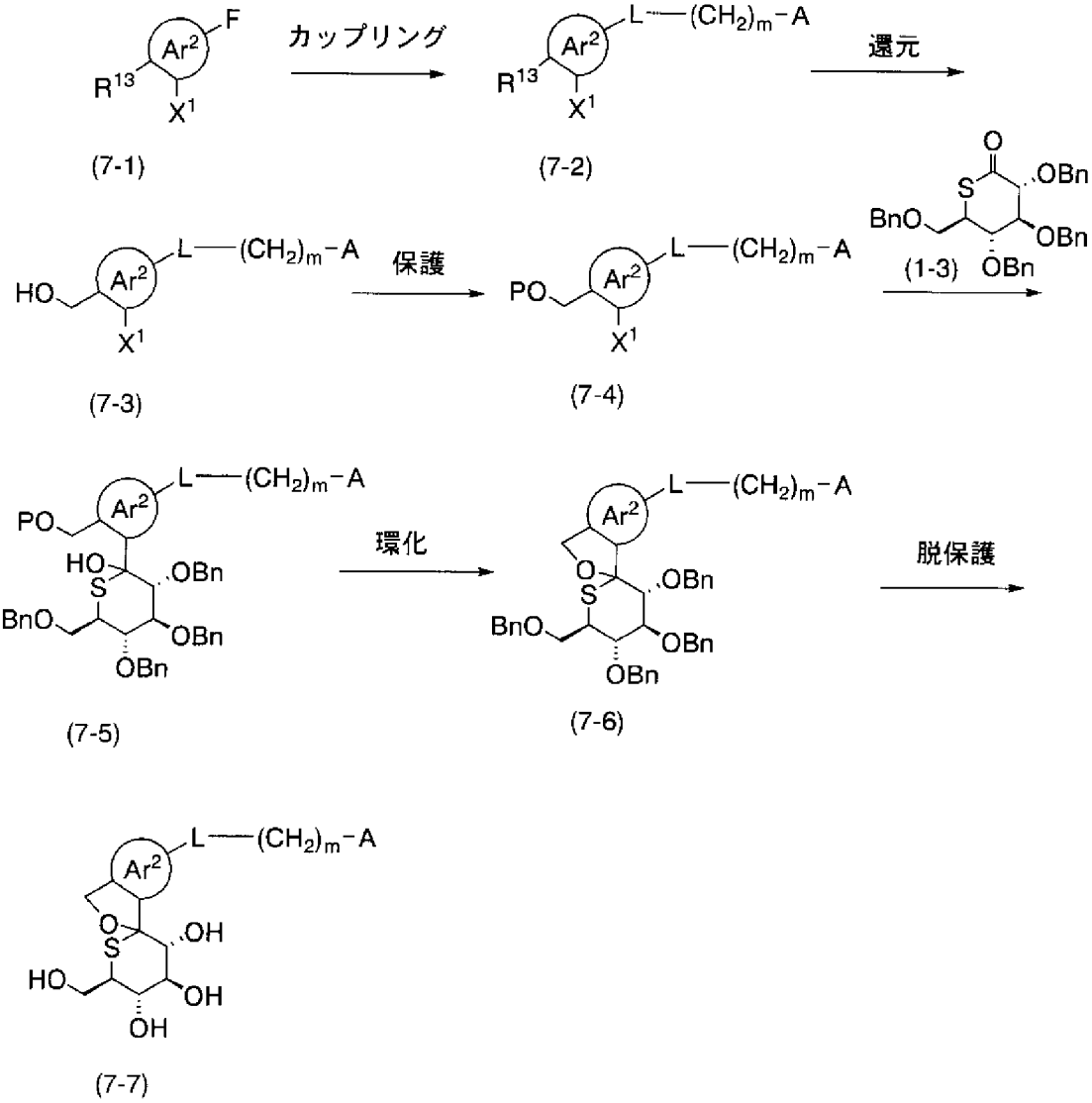
物(1－8)の反応と同様の方法により達成することができる。

[0148] 化合物(6－4)から化合物(1－9)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、エタノール－水、メタノール－水、テトラヒドロフラン－エタノール－水、テトラヒドロフラン－メタノール－水、などが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適当な塩基試薬としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃(室温)にて、約15分間～約24時間、好ましくは約1時間～約2時間で実施することができる。

[0149] 本発明化合物は、以下のスキーム7の方法で製造することもできる:

スキーム7

[0150] [化17]



[式中、R^{13}はエステル基を表し、Ar^2、L、m、及びAは前記と同意義であり、Pは水酸基の保護基を表し、X^1はハロゲン原子を表す]。

[0151] 化合物(7－1)から化合物(7－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基の存在下に、適当な求核体(A－$(CH_2)_m$－LH)との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、ジメチルホルムアミド、1，3－ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。適当な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリンなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。適当な求核体としては、置換フェノール(A－OH)、置換ベンジルアルコール(ACH_2OH))、置換チオフェノール(A－S

H)、置換アニリン(A－NH_2)、置換ベンジルアミン(ACH_2NH_2)などが挙げられる。前記反応は、通常、室温～約180℃で行われ、約1時間～約36時間で実施することができる。

[0152] 化合物(7－2)から化合物(7－3)の反応は、適当な溶媒中、適当な還元試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタン、トルエン、メタノール、エタノールなどが挙げられる。適当な還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化アルミニウムジイソブチルなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、約5分間～約10時間で実施することができる。

[0153] 化合物(7－3)から化合物(7－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な保護基導入試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、トリチルクロリド、tert－ブチルジメチルシリルクロリド、メトキシメチルクロリド、3，4－ジヒドロ－2H－ピラン、2－メトキシプロペンなど酸性条件で除去が可能な保護基導入試薬が挙げられ、好ましくは2－メトキシプロペンが挙げられる。この保護基導入の反応は、適当な塩基あるいは酸の存在下に実施する必要がある。具体的には、例えば、2－メトキシプロペンの場合は、酸として触媒量のp－トルエンスルホン酸を存在させることが好ましく、塩化トリチルの場合は、トリエチルアミンと4－ジメチルアミノピリジンを存在させることが好ましい。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、約10分間～約20時間で実施することができる。

[0154] 化合物(7－4)から化合物(7－5)の反応は、適当な溶媒中、適当なアルキルリチウム試薬と反応させ、その後、化合物(1－3)と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHF、トルエンが挙げられる。適当なアルキルリチウム試薬としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn－ブチルリチウ

ムが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、約10分間～約5時間で実施することができる。

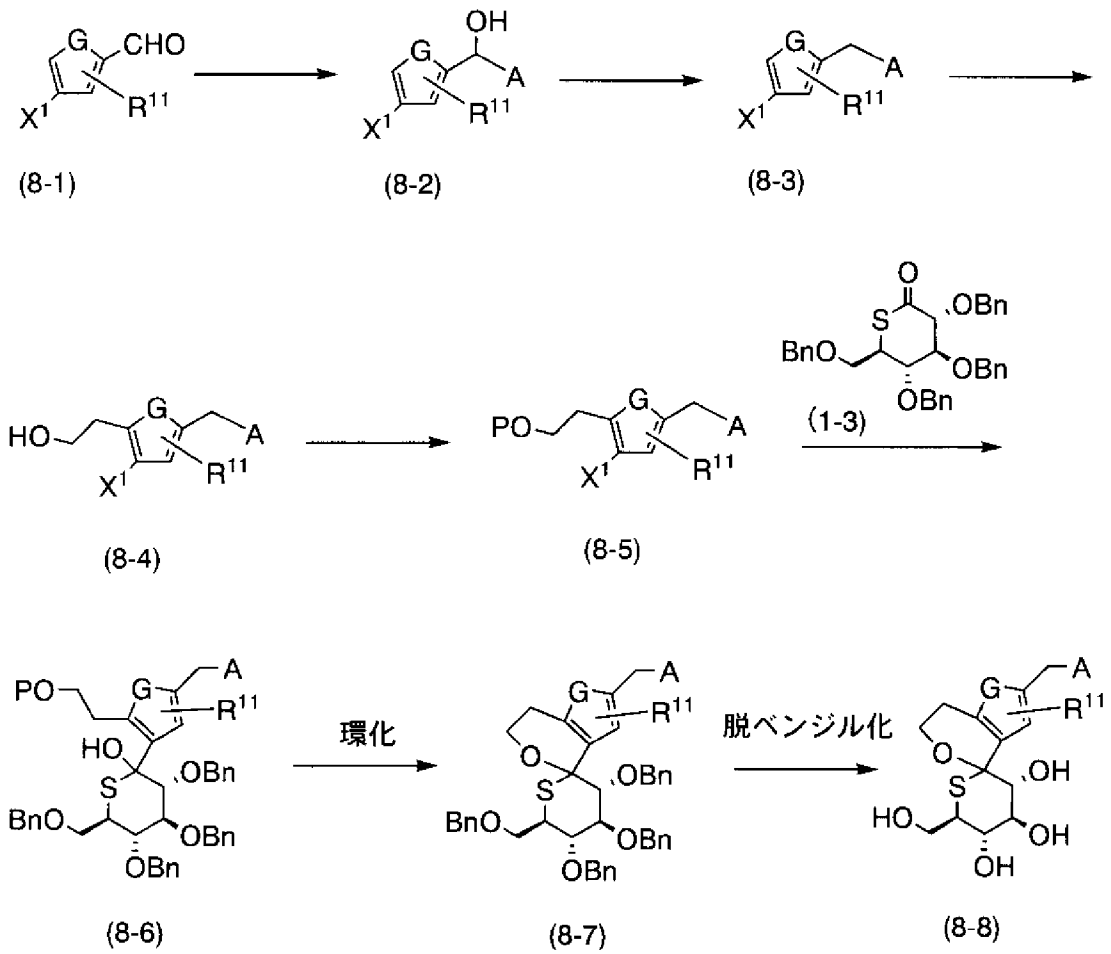
[0155] 化合物（7－5）から化合物（7－6）の反応は、適当な溶媒中、適当な酸触媒と反応させることにより、脱保護工程とともに達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられ、好ましくはTHFおよびメタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な酸触媒としては、p－トルエンスルホン酸、ピリジニウム－p－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、カンファースルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、好ましくはp－トルエンスルホン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100度で行われ、好ましくは約0℃～約60℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約5時間で実施することができる。なお、この工程において、環化と同時にスピロ部分の異性化が起こり、希望する立体配置の化合物が得られる。

[0156] 化合物（7－6）から本発明化合物（7－7）への反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、パラジウム－炭素と水素ガス、水酸化パラジウム－炭素と水素ガス、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられ、好ましくはパラジウム－炭素と水素ガス、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは－78℃～約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間で実施することができる。尚、パラジウム－炭素と水素ガスによる反応の場合は、触媒量の酸、具体的には希塩酸を共存させると反応がスムーズに進行することがある。

[0157] 本発明化合物は、以下のスキーム8の方法で製造することもできる：

スキーム8

[0158] [化18]



[式中、R^{11}は先に定義したAr^1の置換基と同意義であり、Gは－O－、－S－、－NP－を表し、Pはアミノ基の保護基を表し、Aは前記と同意義であり、X^1はハロゲン原子を表す]。

[0159] 化合物(8－1)から化合物(8－2)の反応は、適当な溶媒中、適当なアリール金属試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、トルエンなどが挙げられる。適当なアリール金属試薬としては、アリールリチウム試薬、アリールグリニャール試薬などが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)で行われ、約10分間～約5時間で実施することができる。

[0160] 化合物(8－2)から化合物(8－3)の反応は、スキーム1の化合物(1－7)から化合物(1－8)への変換と同様に行ない、達成することができる。

[0161] 化合物(8－3)から化合物(8－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な有機塩基試薬

と反応させ、その後、エチレンオキシドと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、トルエンなどが挙げられる。適当な有機塩基試薬としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウム、n－ブチルリチウム－2，2，6，6－テトラメチルピペリジン、n－ブチルリチウム－ジイソプロピルアミンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、約10分間～約5時間、好ましくは約1時間～約6時間で実施することができる。

[0162] 化合物（8－4）から化合物（8－5）の反応は、スキーム7の化合物（7－3）から化合物（7－4）への変換と同様に行ない、達成することができる。

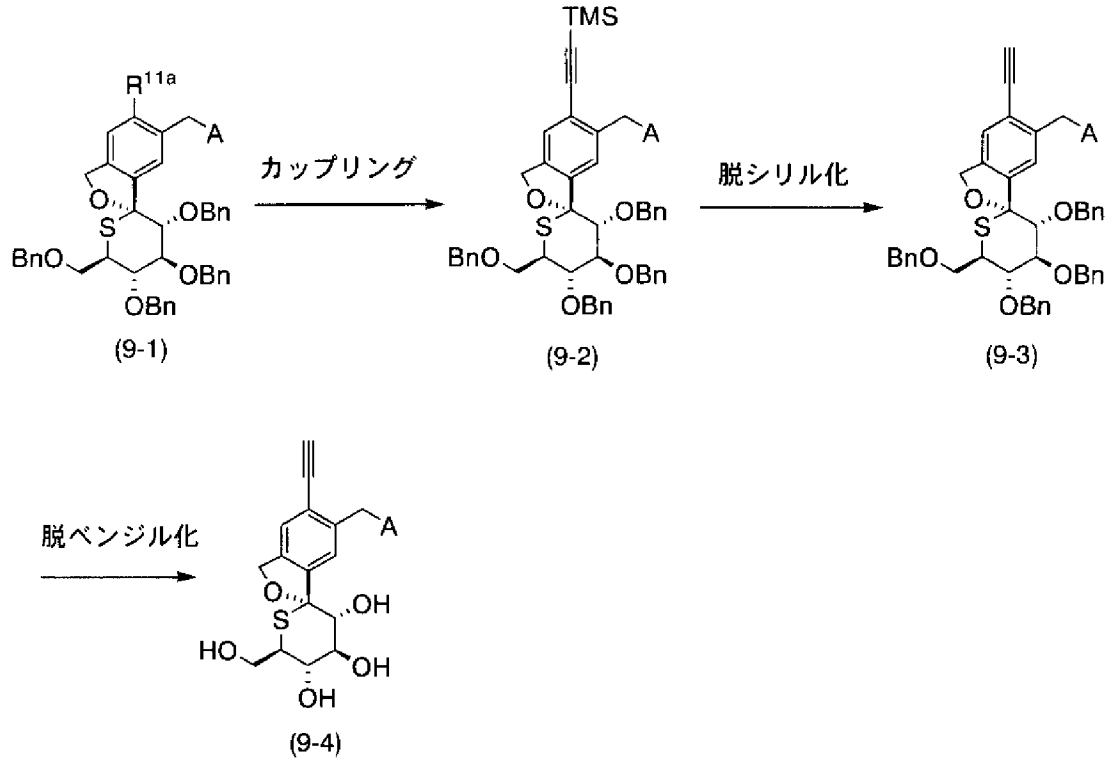
[0163] 化合物（8－5）から化合物（8－6）の反応、続く化合物（8－6）から化合物（8－7）の反応は、スキーム1の化合物（1－2）から化合物（1－4）の反応、続く化合物（1－4）から化合物（1－5）の反応と同様に行ない、達成することができる。

[0164] 化合物（8－7）から本発明化合物（8－8）の反応は、スキーム1の化合物（1－8）から化合物（1－9）の反応と同様に行ない、達成することができる。

[0165] R^1がエチニル基である本発明化合物は、以下のスキーム9の方法で製造することができる：

スキーム9

[0166] [化19]



[式中、R^{11a}はカップリング反応に適した脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基など)であり、Aは前記と同意義である]。

[0167] 化合物(9－1)から化合物(9－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、エチニルトリメチルシランと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2', 4', 6'－トリイソプロピルビフェニル、トリ(tert－ブチル)ホスフィン、2, 2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1, 1'－ビナフタレン(BINAP)、1, 2－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1, 3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1, 4－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸

水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）～約100℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約4時間で実施することができる。

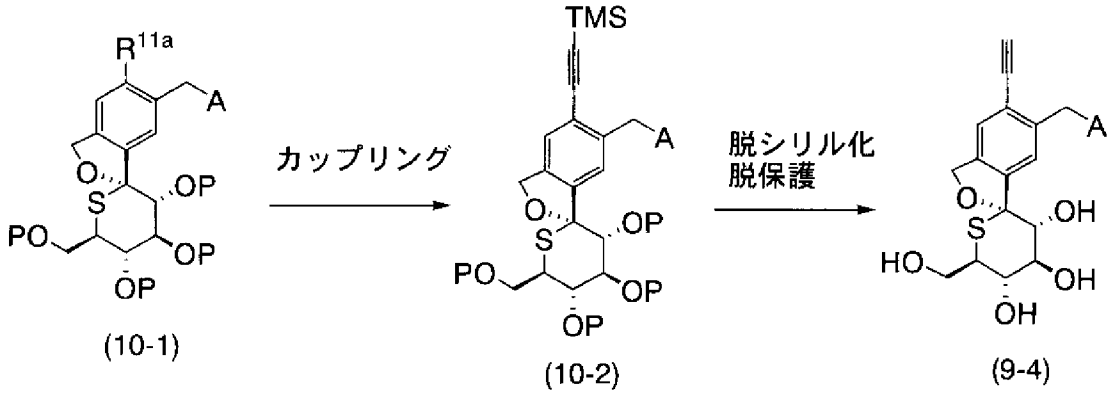
[0168] 化合物（9－2）から化合物（9－3）の反応は、適当な溶媒中、適当な脱シリル化剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフランが挙げられ、メタノールが好ましい。適当な脱シリル化剤としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化カリウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは室温にて、約1時間～約24時間で実施することができる。

[0169] 化合物（9－3）から化合物（9－4）の反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは約－78℃～約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間で実施することができる。

[0170] R^1がエチニル基である本発明化合物は、以下のスキーム10の方法で製造することもできる：

スキーム10

[0171] [化20]



[式中、R^{11a}はカップリング反応に適した脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基など)であり、Pは適切な保護基を表し、Aは前記と同意義である]。

[0172] 化合物(10－1)から化合物(10－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、エチニルトリメチルシランと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、トルエン、ジメトキシエタンなどが挙げられ、好ましくはアセトニトリルが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられ、好ましくはパラジウムが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'、4'、6'－トリイソプロピルビフェニル、トリtert－ブチルホスフィン、2, 2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1, 1'－ビナフタレン(BINAP)、1, 2－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1, 3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1, 4－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくは2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'、4'、6'－トリイソプロピルビフェニルが挙げられる。適当な塩基類としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸セシウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約120℃で行われ、好ましくは約25℃(室温)にて、約1時間～約24時間、好ましくは約1時間～約4時間で実施することができ

る。

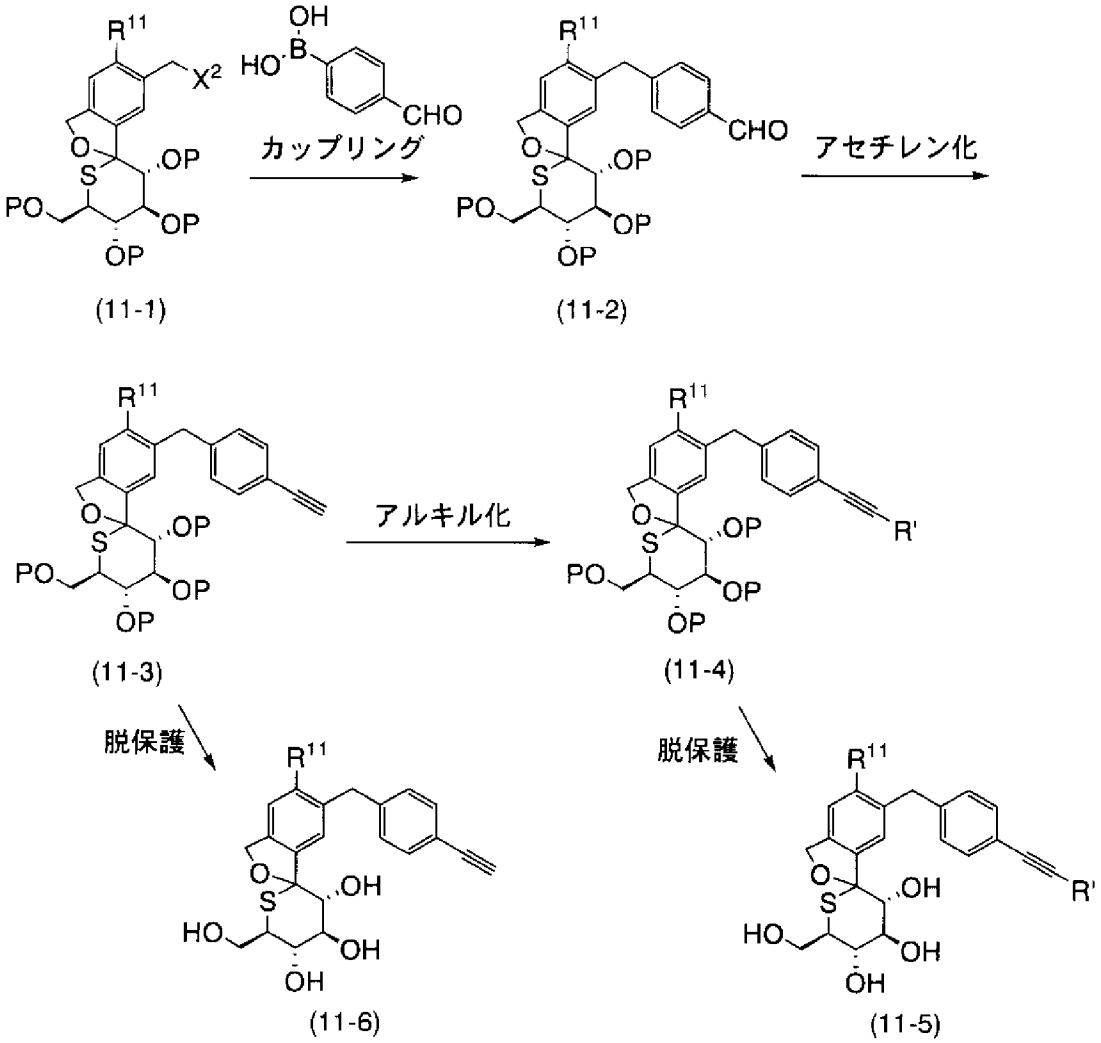
[0173] 化合物(10－1)の保護基Pとしてはアセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが好ましい。

[0174] 化合物(10－2)から本発明化合物(9－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基類と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適当な塩基類としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃(室温)にて、約1時間～約24時間、好ましくは約1～約3時間で実施することができる。

[0175] R^2がアルキニル基である本発明の化合物は、以下のスキーム11の方法で製造することもできる:

スキーム11

[0176] [化21]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、X^2はハロゲン原子を表し、Pは適切な水酸基の保護基を表し、R'は－OR^4で置換されていてもよいC_1－C_4アルキルである]。

[0177] 化合物(11－1)の保護基Pとしては、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、アリル基のようなエーテル系保護基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

[0178] 化合物(11－1)から化合物(11－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、適当な塩基類、さらには適当な添加物の存在下、p－ホルミルフェニル化剤(好ましくは、p－ホルミルフェニルボロン酸)と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1,2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水な

どが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ(tert－ブチル)ホスフィン、2，2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1，1'－ビナフタレン(BINAP)、1，2－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1，3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1，4－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1，1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン(DBU)、1，5－ジアザビシクロ[4，3，0]－5－ノネン(DBN)、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当な添加物としては、臭化テトラ(n－ブチル)アンモニウム、ヨウ化テトラ(n－ブチル)アンモニウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約80～約160℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約15分間～約16時間で実施することができる。

[0179] 化合物(11－2)から化合物(11－3)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なエチニル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHFとメタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。適当なエチニル化試薬としては、ジメチル(1－ジアゾ－2－オキソプロピル)ホスホネートが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約120℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約10分間～約16時間、好ましくは約3～約5時間で実施することができる。なお、エチニル化試薬と用いられるジメチル(1－ジアゾ－2－オキソプロピル)ホスホネートは、例えば文献(Eur. J. Org. Chem.，第821頁，2003年)に記載の方法により合成することができる。

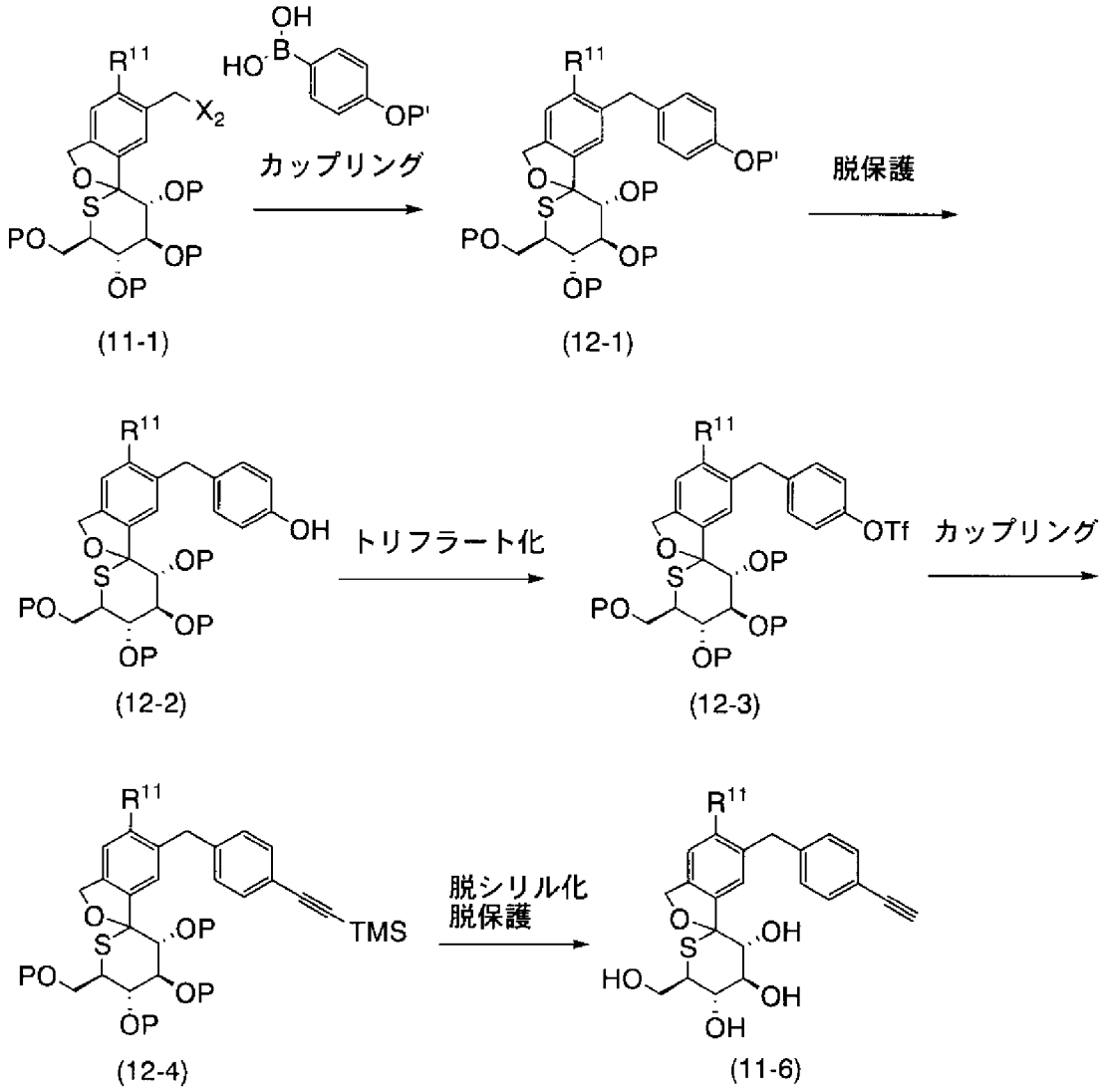
[0180] 化合物(11－3)から化合物(11－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と反応させ、その後、適当なアルキル化剤との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適当な塩基としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn－ブチルリチウムが挙げられる。適当なアルキル化剤としては、ハロゲン化アルキル、アルデヒド、ケトンなどが挙げられ、好ましくはハロゲン化アルキルが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)にて、約1時間～約5時間で実施することができる。

[0181] 化合物(11－3)から化合物(11－6)、または化合物(11－4)から化合物(11－5)の反応は、脱保護反応であるが、保護基として好ましいベンジル基は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられ、好ましくは三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃(室温)で行われ、好ましくは約－78℃～約0℃にて、約1時間～約7時間で、好ましくは約2時間～約3時間で実施することができる。

[0182] R^2がアルキニル基である本発明化合物は、以下のスキーム12の方法で製造することができる:

スキーム12

[0183] [化22]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、X^2はハロゲン原子を表し、PおよびP'は、それぞれ適切な水酸基の保護基を表す]。

[0184] 化合物(11－1)から化合物(12－1)の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、適当な塩基類、さらには適当な添加物の存在下、適当なアリールボロン酸と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1,2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ(tert－ブチル)ホスフィン、2,2'－ビス(ジフェニルホスフィノ

)－1，1’－ビナフタレン（BINAP）、1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（dppe）、1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）、1，4－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（dppb）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4，3，0]－5－ノネン（DBN）、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当な添加物としては、臭化テトラ（n－ブチル）アンモニウム、ヨウ化テトラ（n－ブチル）アンモニウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。適当なアリールボロン酸のO－保護基としては、トリメチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基などのシラン保護基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基などのエーテル保護基などが挙げられ、好ましくはシラン保護基が挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約80～約100℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約16時間で実施することができる。尚、アリールボロン酸は、市販されている4－ヒドロキシフェニルボロン酸のフェノール性水酸基を適当な保護基で保護することにより得ることができる。

[0185] 化合物（12－1）から化合物（12－2）の反応は、フェノール水酸基の保護基として好ましいシラン保護基の場合、適当な溶媒中、適当な脱シリル化剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。適当な脱シリル化剤としては、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化水素、酢酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p－トルエンスルホン酸、トリエチルアミン－フッ化水素、ピリジン－フッ化水素

などが挙げられ、好ましくはフッ化テトラブチルアンモニウムが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約24時間、好ましくは約15分間～約5時間で実施することができる。

[0186] 化合物（12－2）から化合物（12－3）の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基の存在下に、適当なトリフラート化試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N，N－ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンが挙げられる。適当なトリフラート化試薬としては、無水トリフルオロメタンスルホン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、好ましくは約－20℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約6時間で実施することができる。

[0187] 化合物（12－3）から化合物（12－4）の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、適当な塩基類、および適当な添加物の存在下、トリメチルシリルアセチレンと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられ、好ましくはN，N－ジメチルホルムアミドが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられ、好ましくはパラジウムが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ（tert－ブチル）ホスフィン、2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレン（BINAP）、1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（dppe）、1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）、1，4－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（dppb）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム

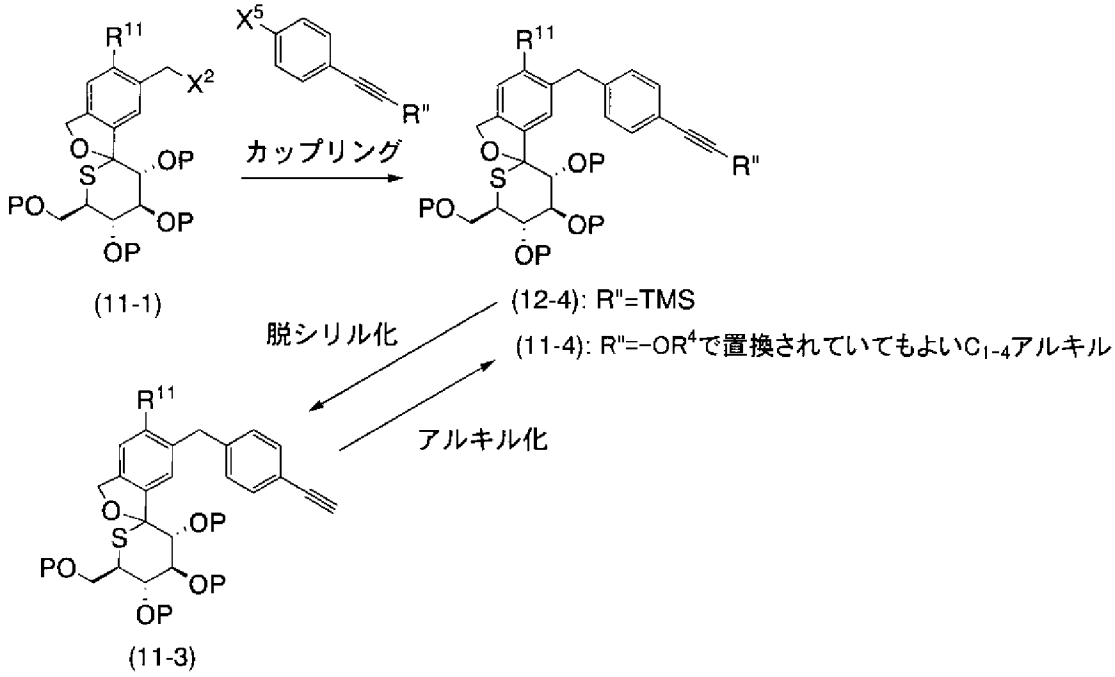
、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4，3，0]－5－ノネン（DBN）、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当な添加物としては、ヨウ化銅（I）が挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約80～約100℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間～約6時間で実施することができる。

[0188] 化合物（12－4）から化合物（11－6）の反応は、脱シリル化と脱保護を同時に行うか、もしくは脱シリル化を行った後に脱保護をおこなうことにより達成することができる。保護基がアセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアシル基の場合には、適当な溶媒中、適当な塩基類と反応させることにより、脱シリル化と脱保護を同時に行うことができる。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適当な塩基類としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間、好ましくは約1時間～約3時間で実施することができる。保護基がベンジル基の場合は、前述の方法により脱シリル化を行った後、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とエタンチオール、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体とジメチルスルフィド、三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼン、シアン化ナトリウム、メタンチオールナトリウムなどが挙げられ、好ましくは三塩化ホウ素－ペンタメチルベンゼンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、好ましくは約－78℃～約0℃にて、約1時間～約7時間で、好ましくは約2時間～約3時間で実施することができる。

[0189] スキーム11の化合物（11－3）および化合物（11－4）、およびスキーム12の化合物（12－4）は、以下のスキーム13の方法で製造することもできる：

スキーム13

[0190] [化23]



[式中、R^{11}は先に定義したR^1と同意義であり、X^2はハロゲン原子を表し、X^5は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表し、Pは適切な水酸基の保護基を表し、R"は、$-OR^4$で置換されていてもよいC_1-C_4アルキル、またはトリメチルシリルである]。

[0191] 化合物(12－4)および化合物(11－4)は、化合物(11－1)と適当なp－アルキニル置換フェニル化剤を、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒、適当な配位子、適当な塩基類、さらには適当な添加物の存在下に反応させることにより合成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1,2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ(tert－ブチル)ホスフィン、2,2'－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1,1'－ビナフタレン(BINAP)、1,2－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1,4－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、1,1'－ビス(ジフェニルホスフィ

ノ)フェロセン(dppf)などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8－ジアザビシクロ[5,4,0]－7－ウンデセン(DBU)、1,5－ジアザビシクロ[4,3,0]－5－ノネン(DBN)、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当な添加物としては、臭化テトラ(n－ブチル)アンモニウム、ヨウ化テトラ(n－ブチル)アンモニウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。適当なp－アルキニル置換フェニル化剤としては、X^5がボロン酸、ボロン酸エステル、マグネシウムハライド、亜鉛、リチウム、錫、シランなどの化合物が挙げられ、好ましくはボロン酸化合物が挙げられる。前記反応は、通常、約25℃(室温)～約200℃で行われ、好ましくは約80～約120℃にて、約10分間～24時間、好ましくは約1時間～約16時間で実施することができる。

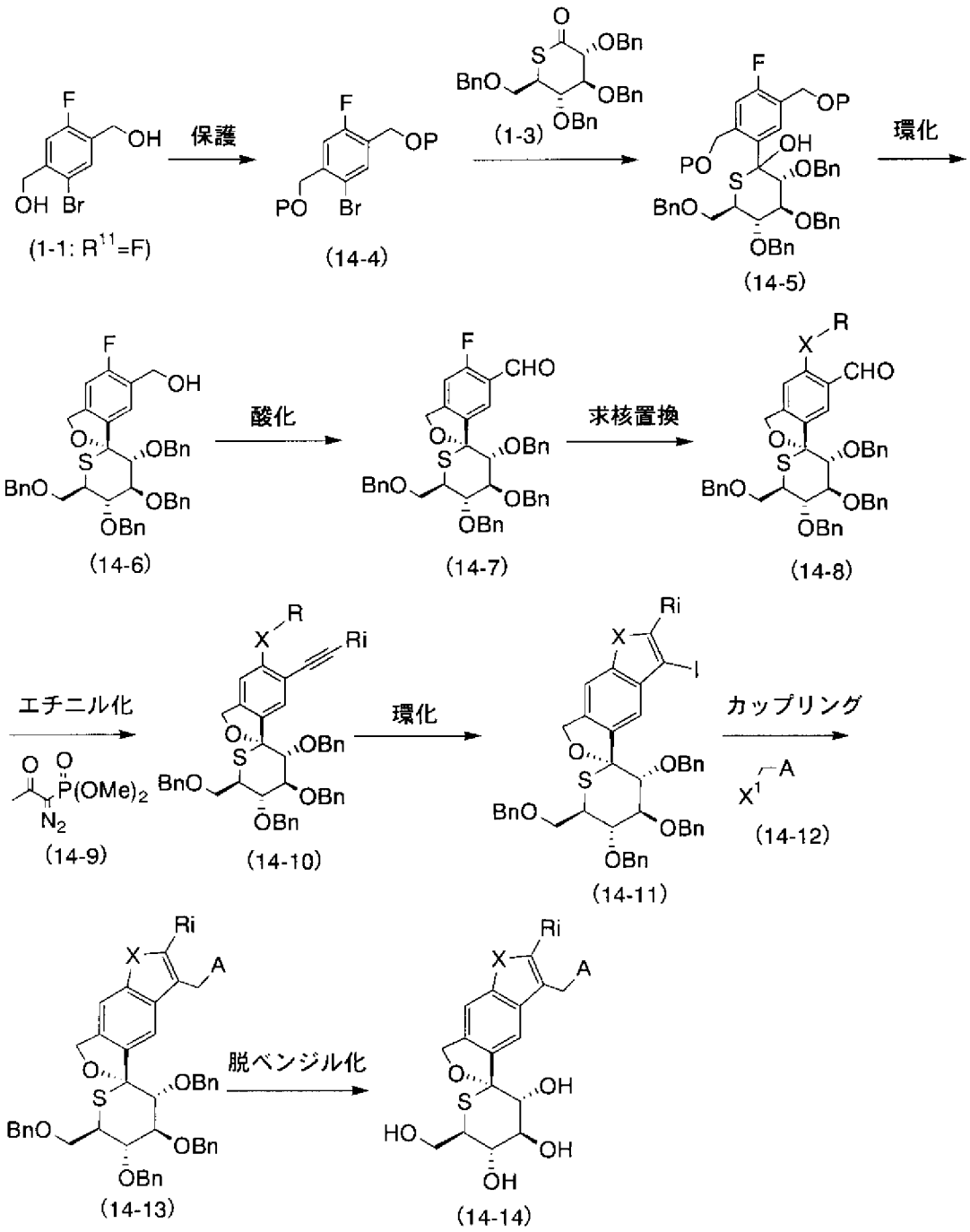
[0192] 化合物(11－3)は、化合物(12－4)を適当な溶媒中、適当な塩基類と反応させることにより合成することができる。但し、この場合は、保護基としてはベンジル基などの塩基性条件に耐えうる基が適切である。適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適当な塩基類としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃(室温)にて、約1時間～約24時間、好ましくは約1時間～約3時間で実施することができる。

[0193] 化合物(11－3)は上記のスキーム10～13に記載の工程を適宜、組み合わせて実施することにより、所望の本発明化合物へ変換することができる。

[0194] 環Ar^1が式(a)である化合物は、以下のスキーム14に示す方法により合成することができる:

スキーム14

[0195] [化24]



[式中、Aは置換基を有していてもよい芳香環であり、Pは水酸基の保護基であり、Riは水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6のアルキル基、または置換基を有していてもよいシリル基を表し、Rはメチル基またはエチル基を表し、Xは酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を表し、X^1はハロゲン原子、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]。

[0196] 化合物(1－1)から化合物(14－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な保護基導入

試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、N, N－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、トリチルクロリド、tert－ブチルジメチルシリルクロリド、メトキシメチルクロリド、3, 4－ジヒドロ－2H－ピラン、2－メトキシプロペンなど酸性条件で除去が可能な保護基導入試薬が挙げられ、好ましくは2－メトキシプロペンが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）で、約10分間～5時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0197] 化合物（14－4）から化合物（14－5）の反応は、適当な溶媒中、適当なアルキルリチウム試薬と反応させ、その後、化合物（1－3）と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエンなどが挙げられ、好ましくはTHF、トルエンが挙げられる。適当なアルキルリチウム試薬としては、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、メチルリチウムなどが挙げられ、好ましくはn－ブチルリチウムが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約25℃（室温）で行われ、約10分間～約2時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0198] 化合物（14－5）から化合物（14－6）の反応は、適当な溶媒中、適当な酸触媒と反応させることにより、脱保護工程とともに達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられ、好ましくはTHFおよびメタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な酸触媒としては、p－トルエンスルホン酸、ピリジニウム p－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、カンファースルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、好ましくはp－トルエンスルホン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約60℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。なお、この工程において、環化と同時にスピロ部分の異性化が起こり、目的とする立体配置の化合物が単一生成物として得られる。

[0199] 化合物（14－6）から化合物（14－7）の反応は、適当な溶媒中、適当な酸化剤と反

応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。適当な酸化剤としては、Dess－Martin試薬、TPAP－NMO、DMSO－無水酢酸、DMSO－オキザリルクロリド、二酸化マンガン、クロム酸－硫酸、SO_3－ピリジンなどが挙げられ、好ましくは二酸化マンガンが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約40℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0200] 化合物（14－7）から化合物（14－8）の反応は、適当な溶媒中、適当な求核試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが挙げられ、好ましくはN，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドが挙げられる。適当な求核試薬としては、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムメトキシドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約120℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約5時間、好ましくは約30分間で実施することができる。

[0201] 化合物（14－8）から化合物（14－10）の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なエチニル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHFとメタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。適当なエチニル化試薬としては、ジメチル（1－ジアゾ－2－オキソプロピル）ホスホネート（14－9）が挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約120℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約5時間、好ましくは約30分間で実施することができる。なお、エチニル化試薬（14－9）は、例えば文献（Eur. J. Org. Chem.，第821頁，2003年）に記載の方法により合成することができる。

[0202] 化合物（14－10）から化合物（14－11）の反応は、適当な溶媒中、ヨウ素と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジク

ロロエタンなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約4時間、好ましくは約15分間で実施することができる。

[0203] 化合物（14－11）から化合物（14－13）の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒および適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、適当なアルキル化剤（14－12）と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、DMSO、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、ニッケル、塩化コバルト、鉄などが挙げられる。適当な配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ（tert－ブチル）ホスフィン、2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレン（BINAP）、1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（dppe）、1，3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（dppp）、1，4－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（dppb）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]－7－ウンデセン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ[4，3，0]－5－ノネン（DBN）、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当なアルキル化剤としては、アルキルホウ酸またはアルキルホウ酸エステル、アルキルマグネシウムハライド、ジアルキル亜鉛、アルキルリチウム、アルキル錫、アルキルシランなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）～約100℃にて、約10分～約24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。

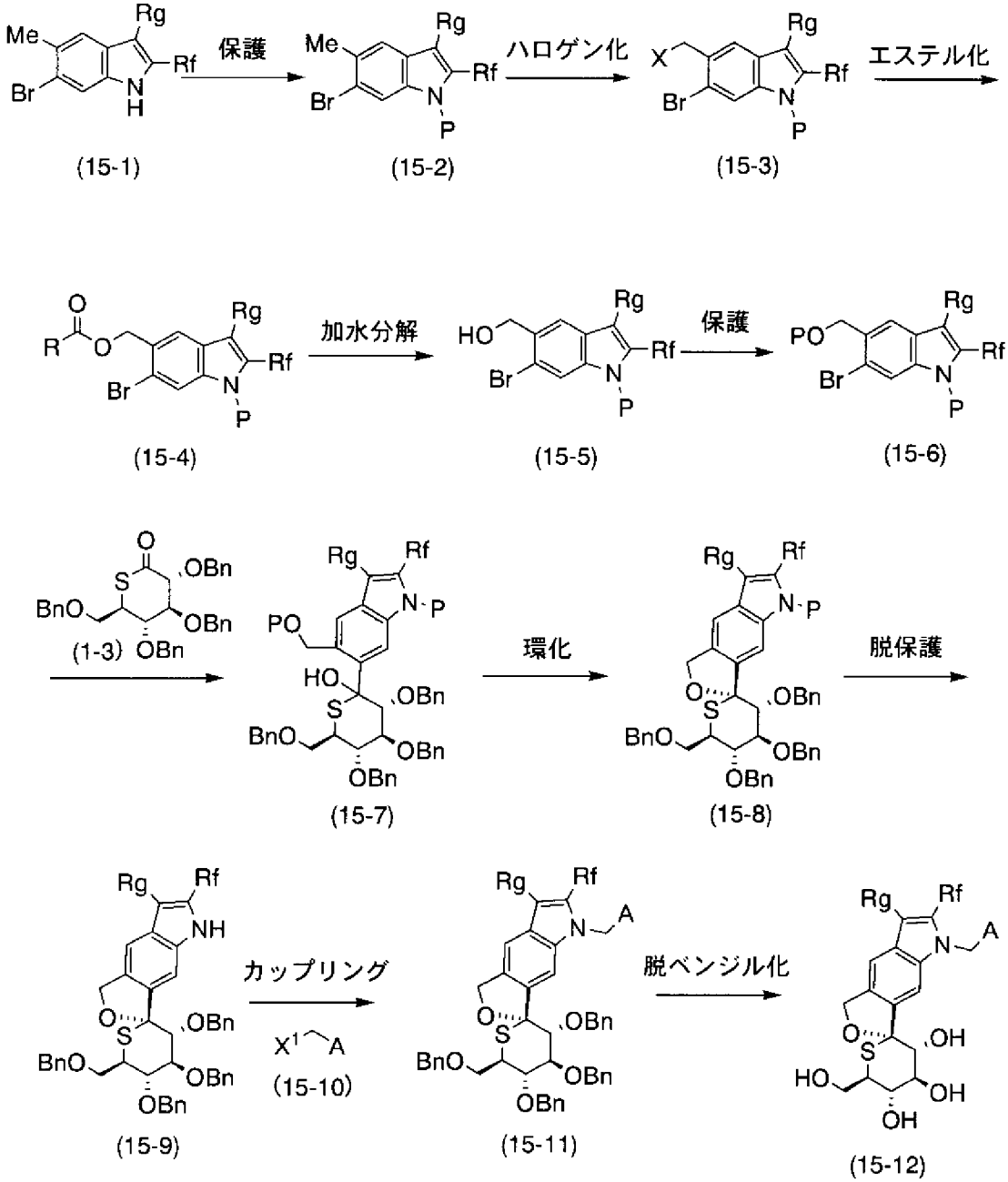
[0204] 化合物（14－13）から環Arが式（a）である化合物（14－14）への反応は、適当な溶媒中、適当な脱ベンジル化試薬との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなどが挙げられる。適当な脱ベンジル化試薬としては、パラジウム－炭素と水素ガス、水酸化パラジ

ウムと水素ガス、ラネーニッケルと水素ガス、三塩化ボラン、三臭化ボラン、エタンチオールナトリウム塩、トリメチルシリルヨージドなどが挙げられ、好ましくはパラジウム－炭素と水素ガス、三塩化ボランが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは－78℃～室温にて、約1時間～24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。

[0205] 環Arが式(b)である化合物は、以下のスキーム15の方法で製造することができる:

スキーム15

[0206] [化25]



[式中、AおよびX[1]は前記と同意義であり、Pは適切な保護基を表し、RfおよびRgは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC_1－C_6アルキル基を表し、RはC_1－C_6アルキル基またはアリール基を表し、Xはハロゲン原子を表す]。

[0207] 化合物(15－1)から化合物(15－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な保護基導入試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、DMSO、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な保護基導入試薬としては、ベンゼンスルホニウムクロリド、p－トルエンスルホニウムクロリドなどが挙げられ、好ましくはベンゼンスルホニウムクロリドが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約10分間～約24時間、好ましくは約1時間で実施することができる。なお、化合物(15－1)は、例えば文献(Synlett, 第10号、第1594頁、1999年)に記載の方法により合成することができる。

[0208] 化合物(15－2)から化合物(15－3)の反応は、適当な溶媒中、適当なラジカル開始剤存在下、適当なハロゲン化試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン、ニトロベンゼン、ヘプタンなどが挙げられ、好ましくは四塩化炭素が挙げられる。適当なラジカル開始剤としては、2, 2'－アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)、過酸化ベンゾイル、過酸化tert－ブチル、トリエチルボランなどが挙げられ、好ましくはAIBNが挙げられる。適当なハロゲン化試薬としては、N－クロロコハク酸イミド(NCS)、N－ブロモコハク酸イミド(NBS)、1, 3－ジクロロ－5, 5－ジメチルヒダントイン、1, 3－ジブロモ－5, 5－ジメチルヒダントインなどが挙げられ、好ましくはNBSが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは約80℃にて、約10分間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0209] 化合物(15－3)から化合物(15－4)の反応は、適当な溶媒中、適当なカルボン酸の金属塩と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1, 2－ジクロロエタン、トル

エン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはN，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。適当なカルボン酸の金属塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、安息香酸ナトリウム、安息香酸カリウムなどが挙げられ、好ましくは酢酸ナトリウムが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約80℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0210] 化合物（15－4）から化合物（15－5）の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基類と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはメタノールが挙げられる。適当な塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、テトラブチルアンモニウムハイドロキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが挙げられる。前記反応は、通常、0℃～室温で行われ、好ましくは室温にて、約10分間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0211] 化合物（15－5）から化合物（15－6）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－3）から化合物（14－4）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0212] 化合物（15－6）から化合物（15－7）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－4）から化合物（14－5）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0213] 化合物（15－7）から化合物（15－8）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－5）から化合物（14－6）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0214] 化合物（15－8）から化合物（15－9）の反応は、適当な溶媒中、窒素原子上の保護基に応じた適当な脱保護試薬と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド、N，Ｎ－ジメチルアセトアミド、DMSO、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくはTHFとエタノールの混合溶媒が挙げられる。適当な脱保護試薬としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられ、好ましくは水酸化カリウムが挙げられる。前記反応は、

通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）～約50℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約3時間で実施することができる。

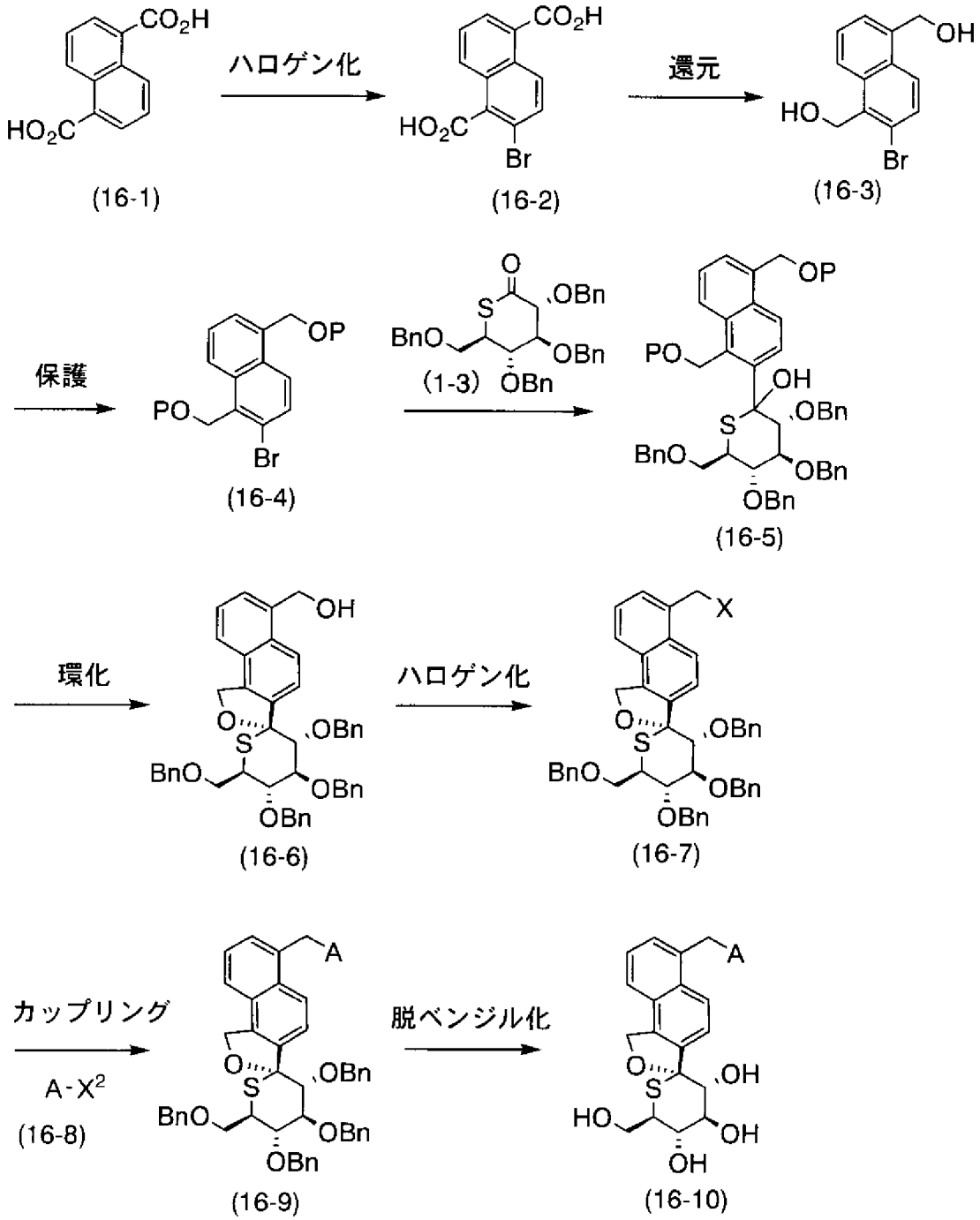
[0215] 化合物（15－9）から化合物（15－11）の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なベンジルハライド誘導体との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、DMSO、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはN，N－ジメチルホルムアミドが挙げられる。適当な塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムが挙げられる。適当なベンジルハライド誘導体としては、パラ置換ベンジルブロミド、パラ置換ベンジルクロリド、メタ置換ベンジルブロミド、メタ置換ベンジルクロリド、オルト置換ベンジルブロミド、オルト置換ベンジルクロリドなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約10分間～約12時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0216] 化合物（15－11）から環Arが式（b）である本発明の化合物（15－12）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－13）から環Arが式（a）である化合物（14－14）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0217] 環Arが式（c）である化合物は、以下のスキーム16の方法で製造することもできる：

スキーム16

[0218] [化26]



[式中、Aは前記と同意義であり、Pは水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、X^2は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(16－1)から化合物(16－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なハロゲン化剤との反応により達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシ

レンなどが挙げられる。適当な塩基としては、n－ブチルリチウムとtert－ブトキシカリウムの組み合わせが挙げられる。適当なハロゲン化剤としては、1，2－ジブロモテトラクロロエタン、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約0℃で行われ、好ましくは約－78℃～約－50℃にて、約1時間～約5時間、好ましくは約3時間で実施することができる。なお、化合物（16－1）は、例えば文献（Bull. Chem. Soc. Jpn.，第71号、第1285頁、1998年）に記載の方法により合成することができる。また、この反応は文献（Chem. Lett.，第34号、第446頁、2005年）に記載の方法を参考にして行うこともできる。

[0219] 化合物（16－2）から化合物（16－3）の反応は、適当な溶媒中、二つのカルボキシル基を適当な還元剤で還元することで達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどが上げられる。適当な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムとボラントリフルオリド－ジエチルエーテル複合体の組み合わせ、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ジボラン、ボラン－THFコンプレックス、ボラン－ジメチルスルフィドコンプレックスなどが挙げられ、好ましくはボラン－THFコンプレックスが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約60℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）で、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0220] 化合物（16－3）から化合物（16－4）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－3）から化合物（14－4）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0221] 化合物（16－4）から化合物（16－5）の反応は、先述した化合物（14－4）から化合物（14－5）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0222] 化合物（16－5）から化合物（16－6）の反応は、先述した化合物（14－5）から化合物（14－6）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0223] 化合物（16－6）から化合物（16－7）の反応は、適当な溶媒中、適当なハロゲン化剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、ベンゼン、四塩化炭素などが挙げられる。適当なハロゲン化剤としては、四塩化炭素とトリフェニルホスフィン、四臭化炭素とトリフェニルホスフィン

、スルホニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、三臭化リンなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃（室温）にて、約1時間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

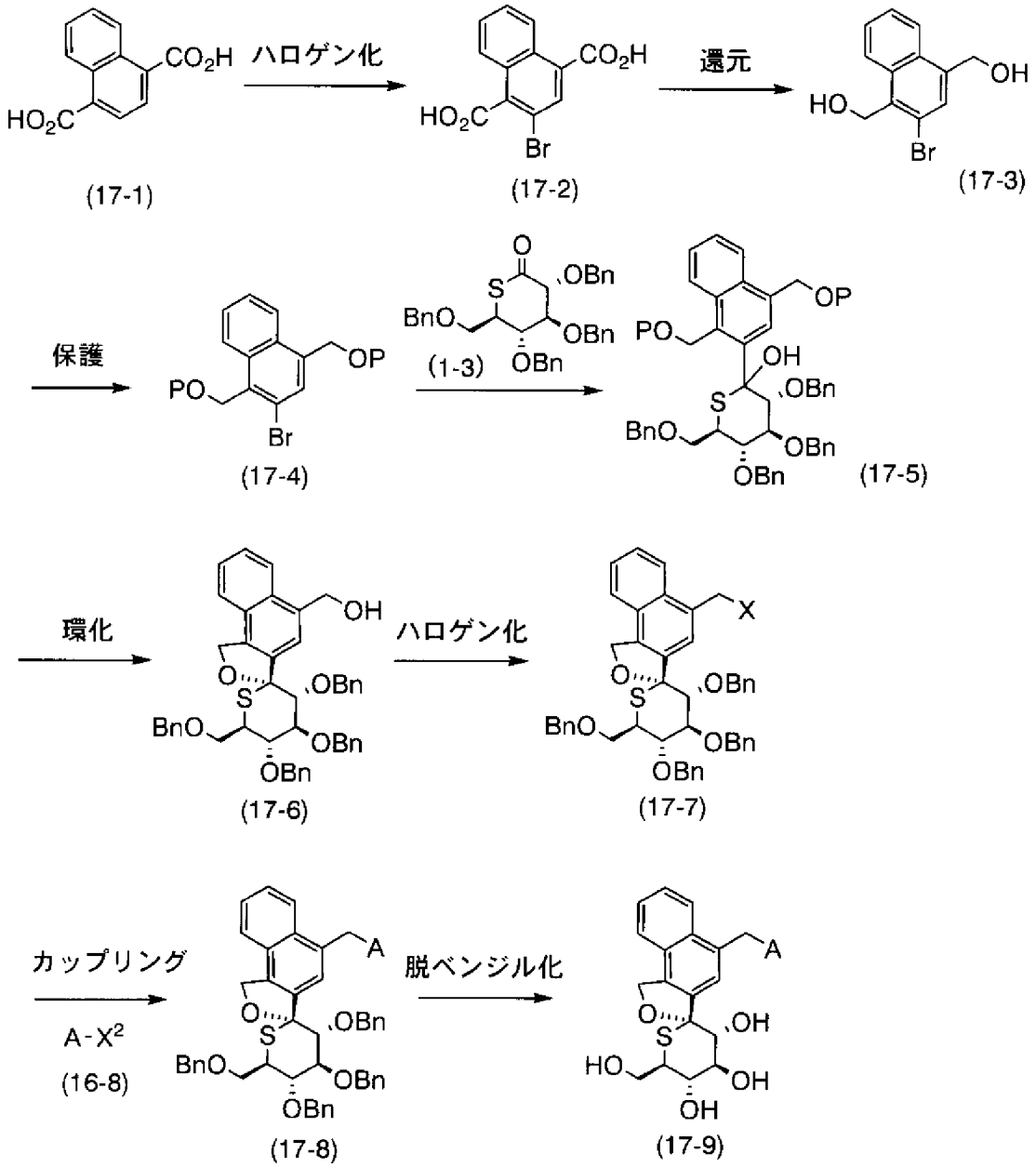
[0224] 化合物（16－7）から化合物（16－9）の反応は、適当な溶媒中、適当な遷移金属触媒および適当な配位子、さらには適当な塩基類の存在下、適当なアリール化剤（16－8）と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、DMSO、1，2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、エタノール、アセトニトリルなどが挙げられる。適当な遷移金属触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、鉄などが挙げられる。適当な塩基類としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、ナトリウムtert－ブトキシド、カリウムtert－ブトキシド、テトラメチルグアニジンなどが挙げられる。適当なアリール化剤としては、アリールホウ酸、アリールマグネシウムハライド、アリール亜鉛、アリールリチウム、アリール錫、アリールシランなどが挙げられる。前記反応は、通常、約0℃～約200℃で行われ、好ましくは約25℃（室温）～約100℃にて、約10分間～約24時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0225] 化合物（16－9）から環Arが式（d）である化合物（16－10）の反応は、先述したスキーム14の化合物（14－13）から環Arが式（a）である化合物（14－14）を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0226] 環Arが式（d）である化合物は、以下のスキーム17の方法で製造することもできる：

スキーム17

[0227] [化27]



[式中、Aは前記と同意義であり、Pは水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、X^2は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(17－1)から化合物(17－2)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－1)から化合物(16－2)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0228] 化合物(17－2)から化合物(17－3)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－2)から化合物(16－3)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0229] 化合物(17－3)から化合物(17－4)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14

－3)から化合物(14－4)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0230] 化合物(17－4)から化合物(17－5)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－4)から化合物(14－5)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0231] 化合物(17－5)から化合物(17－6)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－5)から化合物(14－6)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0232] 化合物(17－6)から化合物(17－7)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－6)から化合物(16－7)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

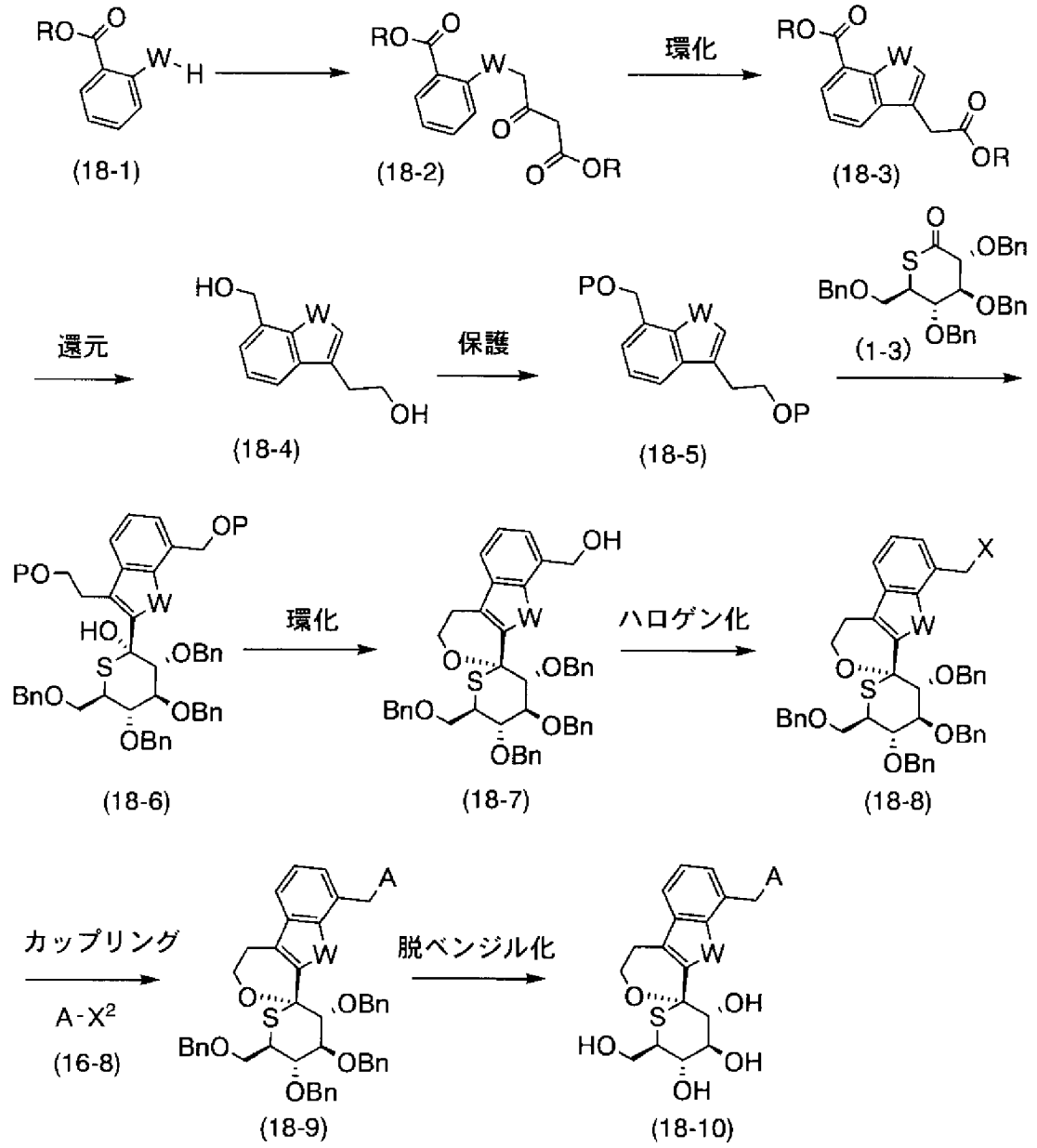
[0233] 化合物(17－7)から化合物(17－8)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－7)から化合物(16－9)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0234] 化合物(17－8)から環Arが式(d)である化合物(17－9)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－13)から環Arが式(a)である本発明化合物(14－14)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0235] 環Arが式(e)である本発明化合物は、以下のスキーム18の方法で製造することもできる:

スキーム18

[0236] [化28]



[式中、Aは前記と同意義であり、Wは硫黄原子、酸素原子、または窒素原子を表し、Pは水酸基の保護基を表し、Rはメチル基またはエチル基を表し、X^2は、それぞれ置換基を有する、ホウ素原子、シリル原子、マグネシウム原子、亜鉛原子、錫原子などを表す]

化合物(18－1)から化合物(18－2)の反応は、適当な溶媒中、適当な塩基存在下、適当なアルキルハライドと反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、DMSO、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、

キシレン、アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくはTHFが挙げられる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－(N, N－ジメチルアミノ)ピリジン、N－メチルピペリジン、N－メチルモルホリンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが挙げられる。適当なアルキルハライドとしては、4－クロロアセト酢酸メチル、4－クロロアセト酢酸エチルなどが挙げられる。前記反応は、通常、約－20℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約10分間～約12時間、好ましくは約2時間で実施することができる。

[0237] 化合物(18－2)から化合物(18－3)の反応は、適当な溶媒中または溶媒の非存在下、適当な酸と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、ニトロベンゼン、クロロベンゼンなどが挙げられる。適当な酸としては、ポリリン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、リン酸、三塩化アルミニウム、四塩化チタンなどが挙げられ、好ましくはポリリン酸が挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約100℃で行われ、好ましくは約0℃～約80℃にて、約1時間～約12時間、好ましくは約1時間で実施することができる。

[0238] 化合物(18－3)から化合物(18－4)の反応は、適当な溶媒中、適当な還元剤と反応させることにより達成することができる。適当な溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくは、THFが挙げられる。適当な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウムなどが挙げられ、好ましくは水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。前記反応は、通常、約－78℃～約50℃で行われ、好ましくは約0℃～約25℃(室温)にて、約1分間～約1時間、好ましくは約10分間で実施することができる。

[0239] 化合物(18－4)から化合物(18－5)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－3)から化合物(14－4)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0240] 化合物(18－5)から化合物(18－6)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－4)から化合物(14－5)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0241] 化合物(18－6)から化合物(18－7)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－5)から化合物(14－6)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0242] 化合物(18－7)から化合物(18－8)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－6)から化合物(16－7)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0243] 化合物(18－8)から化合物(18－9)の反応は、先述したスキーム16の化合物(16－7)から化合物(16－9)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0244] 化合物(18－9)から環Arが式(e)である本発明の化合物(18－10)の反応は、先述したスキーム14の化合物(14－13)から環Arが式(a)である化合物(14－14)を合成した反応と同様の条件により達成することができる。

[0245] 本発明の化合物の製造方法は、上記の方法に制限されない。発明の化合物は、例えばスキーム1～18に含まれる工程を適宜組み合わせることによっても合成することができる。

実施例

[0246] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

[0247] 以下の実施例において、各記号は以下の意味を有する:

NMR:核磁気共鳴スペクトル(TMS内部標準)、MS:質量分析値。

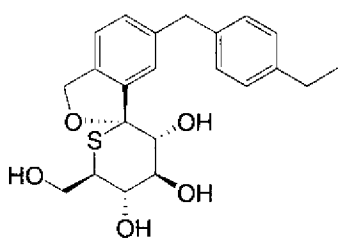
[0248] NMR、およびMSは以下の機器を用いて測定した。

[0249] NMR:JEOL JNM－EX－270(270MHz)、またはVarian Mercury300(300MHz)、またはJEOL JNM－ECP400(400MHz)

MS:Thermo Finigan社LCQ、またはWaters社micromassZQ

実施例1

[0250] [化29]



(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)－6－[(4－エチルフェニル)メチル]－3', 4', 5', 6

’－テトラヒドロ－6’－(ヒドロキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2’－[2H]チオピラン]－3’, 4’, 5’－トリオール

1)2－ブロモ－1, 4－ビス－(1－メトキシ－1－メチル－エトキシメチル)－ベンゼンの合成

窒素気流下、(2－ブロモ－4－ヒドロキシメチル－フェニル)－メタノール(3. 22g, 14. 83mmol)、p－トルエンスルホン酸ピリジニウム(93mg、0. 37mmol)のTHF溶液(16ml)に2－メトキシプロペン(4. 26ml, 44. 48mmol)を氷冷下で滴下し、同温で1時間攪拌した。この溶液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(5. 28g、99%)を得た。

[0251] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 42(6H, s)、1. 44(6H, s)、3. 23(3H, s)、3. 24(3H, s)、4. 44(2H, s)、4. 52(2H, s)、7. 25－7. 28(1H, m)、7. 47－7. 53(2H, m)

2)(1S, 3’R, 4’S, 5’S, 6’R)－3’, 4’, 5’－トリス(ベンジルオキシ)－6’－(ベンジルオキシメチル)－3’, 4’, 5’, 6’－テトラヒドロ－6－(ヒドロキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2’－[2H]チオピラン]の合成

窒素気流下、2－ブロモ－1, 4－ビス－(1－メトキシ－1－メチル－エトキシメチル)－ベンゼン(39mg, 0. 11mmol)のトルエン(0. 44ml)の溶液に、n－ブチルリチウムのヘキサン溶液(2. 67M, 40μl, 0. 11mmol)を室温で滴下し、20分間攪拌した。この溶液を－78℃下、(3R, 4S, 5S, 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－チオピラン－2－オン(43mg, 0. 08mmol)のトルエン溶液(0. 44ml)に滴下し、同温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にTHF(0. 12ml)、メタノール(0. 08ml)、p－トルエンスルホン酸(3. 5mg, 0. 02mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液＝酢酸エチル:n－ヘキサン(1:5))

にて精製し、標題化合物(12．5mg、24%)を得た。

[0252] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3．45－3．50(1H, m)、3．59－3．63(1H, m)、3．91－3．96(1H, m)、4．02－4．08(2H, m)、4．18－4．21(2H, m)、4．49(2H, dd, J＝12．76, 14．27Hz)、4．60－4．67(4H, m)、4．88－4．96(3H, m)、5．22(2H, dd, J＝12．35, 20．31Hz)、6．63－6．66(2H, m)、7．03－7．32(21H, m)。

[0253] 3)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)－3', 4', 5'－トリス(ベンジルオキシ)－6'－(ベンジルオキシメチル)－3', 4', 5', 6'－テトラヒドロ－6－(メトキシカルボニルオキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2'－[2H]チオピラン]の合成

窒素気流下、(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)－3', 4', 5'－トリス(ベンジルオキシ)－6'－(ベンジルオキシメチル)－3', 4', 5', 6'－テトラヒドロ－6－(ヒドロキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2'－[2H]チオピラン](12．5mg, 0．02mmol)の塩化メチレン(0．3ml)溶液に4－ジメチルアミノピリジン(29mg, 0．24mmol)、クロロ蟻酸メチル(17μl, 0．22mmol)を0℃で加え、室温で2時間30分間攪拌した。10%硫酸水素カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液＝塩化メチレン:n－ヘキサン(1:1))にて精製し、標題化合物(12．8mg、94%)を得た。

[0254] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3．45－3．48(1H, m)、3．59－3．63(4H, m)、3．91－4．22(5H, m)、4．45－4．66(4H, m)、4．89－5．26(7H, m)、6．58－6．61(2H, m)、7．02－7．37(21H, m)。

[0255] 4)(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)－3', 4', 5'－トリス(ベンジルオキシ)－6'－(ベンジルオキシメチル)－6－[(4－エチルフェニル)メチル]－3', 4', 5', 6'－テトラヒドロ－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2'－[2H]チオピラン]の合成

窒素気流下、(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)－3', 4', 5'－トリス(ベンジルオキシ)－6'－(ベンジルオキシメチル)－3', 4', 5', 6'－テトラヒドロ－6－(メトキシカルボニルオキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H), 2'－[2H]チオピラン](734mg, 1．002mmol)、エチルフェニルボロン酸(210mg、1．400mmol)、炭酸カ

リウム(138mg、0．998mmol)、酢酸パラジウム(II)(45mg、0．200mmol)、1，1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(133mg、0．24mmol)、1，2－ジメトキシエタン(2．00ml)の混合物を83℃で3．5時間攪拌した。室温まで冷却させ，シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開液＝酢酸エチル:n－ヘキサン(1:3))にて精製し、標題化合物(660mg、87%)を得た。

[0256] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1．12(3H，t，J＝7．69Hz)、2．53(2H，q，J＝7．69Hz)、3．43－3．47(1H，m)、3．60(1H，dd，J＝2．74，9．88Hz)、3．91－4．14(7H，m)、4．45－4．65(4H，m)、4．85－4．95(3H，m)、5．14－5．23(2H，m)、6．58(2H，dd，J＝1．37，7．96Hz)、6．92－7．32(25H，m)

5)(1S，3'R，4'S，5'S，6'R)－6－[(4－エチルフェニル)メチル]－3'，4'，5'，6'－テトラヒドロ－6'－(ヒドロキシメチル)－スピロ[イソベンゾフラン－1(3H)，2'－[2H]チオピラン]－3'，4'，5'－トリオールの合成

窒素気流下、(1S，3'R，4'S，5'S，6'R)－3'，4'，5'－トリス(ベンジルオキシ)－6'－(ベンジルオキシメチル)－6－[(4－エチルフェニル)メチル]－3'，4'，5'，6'－テトラヒドロースピロ[イソベンゾフラン－1(3H)，2'－[2H]チオピラン](140mg，0．183mmol)及びペンタメチルベンゼン(270mg，1．82mmol)の塩化メチレン溶液(10ml)に－78℃にて三塩化ホウ素の1．0M塩化メチレン溶液(1．8ml，1．8mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。メタノール(10ml)を加えた後、室温まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。乾燥(無水炭酸カリウム)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液＝塩化メチレン:メタノール(9:1))にて精製し、標題化合物(25mg、34%)を得た。

[0257] ^{1}H－NMR(CD_3OD) δ:1．19(3H，t，J＝7．69Hz)、2．59(2H，q，J＝7．69Hz)、3．18－3．22(1H，m)、3．67－3．70(2H，m)、3．78－4．01(5H，m)、5．11(2H，s)、7．03－7．16(7H，m)。

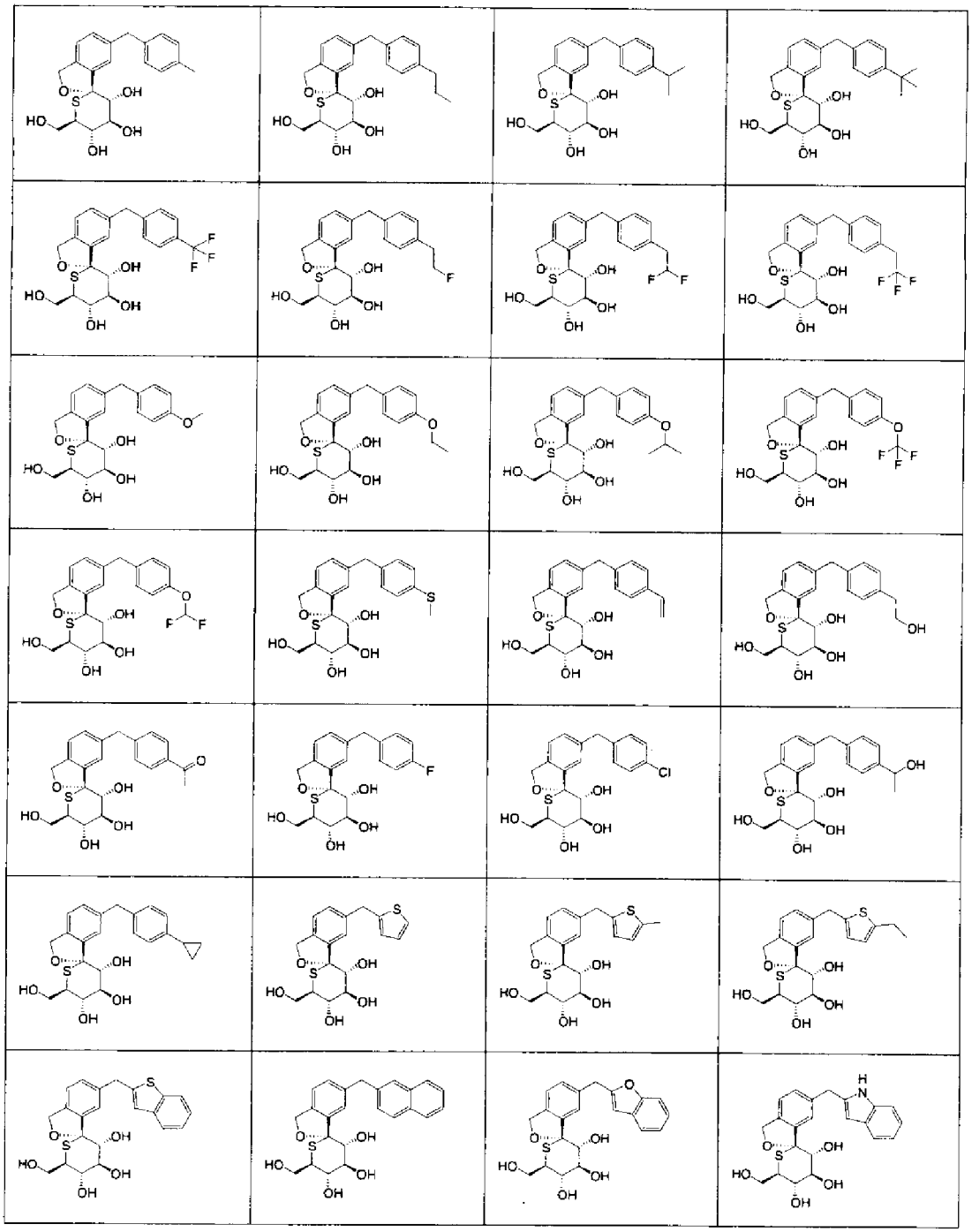
[0258] MS(ESI^+):403$[M+1]^+$。

[0259] 表1－1から表1－6に記載する化合物は上記実施例あるいは製造法に記載の方法と同様にして、またはそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造

することができる。

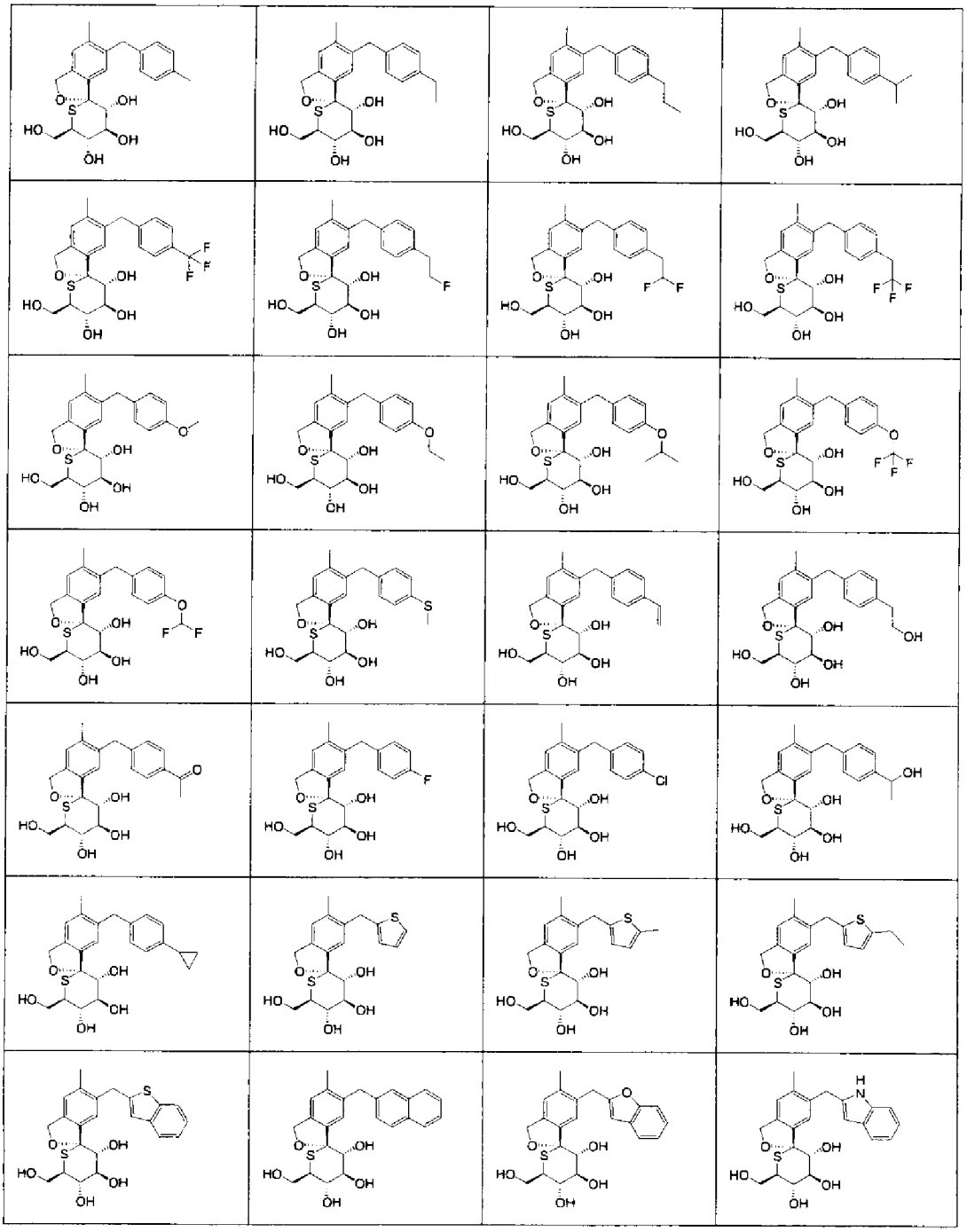
[0260] [表1-1]

表１－１



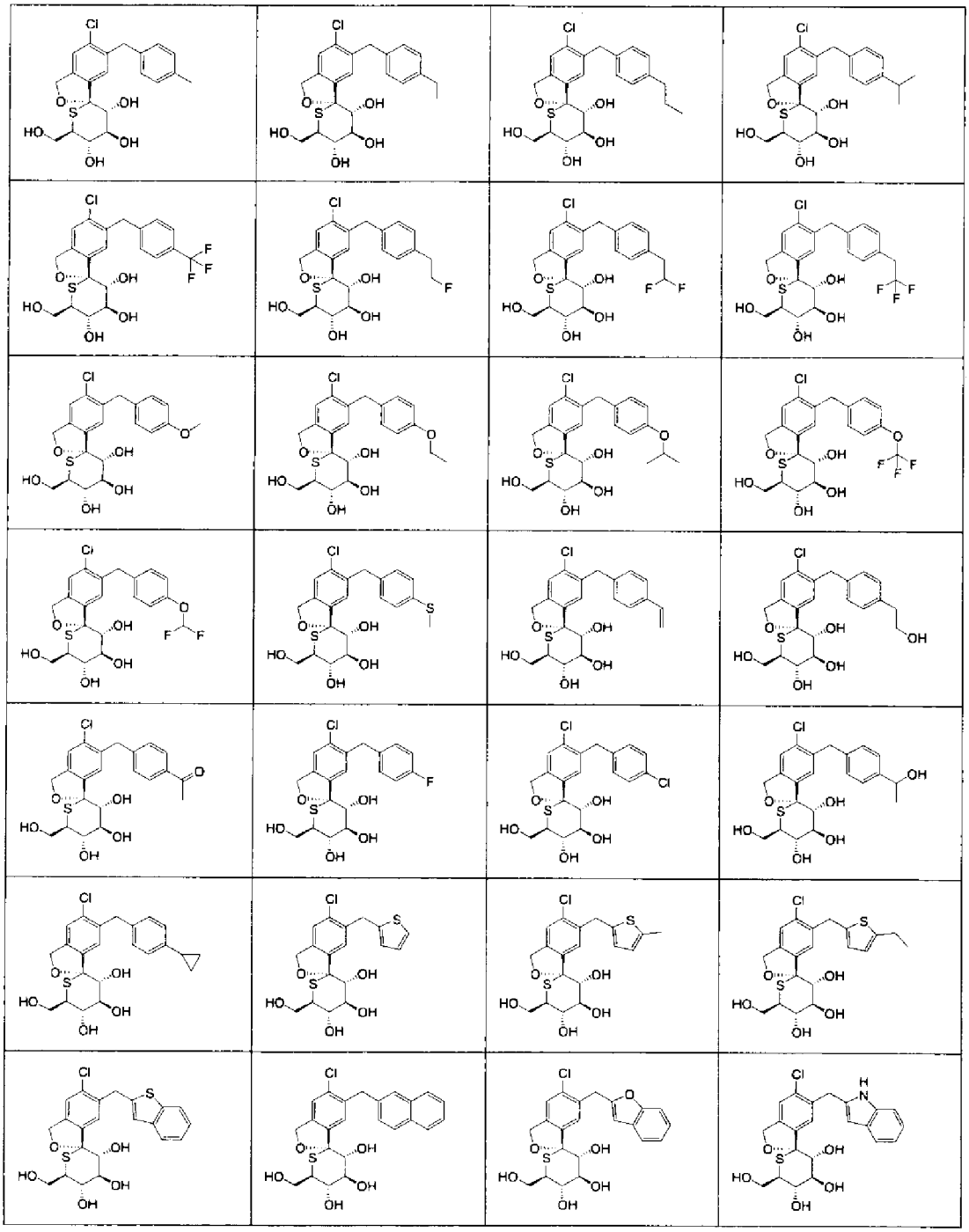
[0261] [表1-2]

表1－2



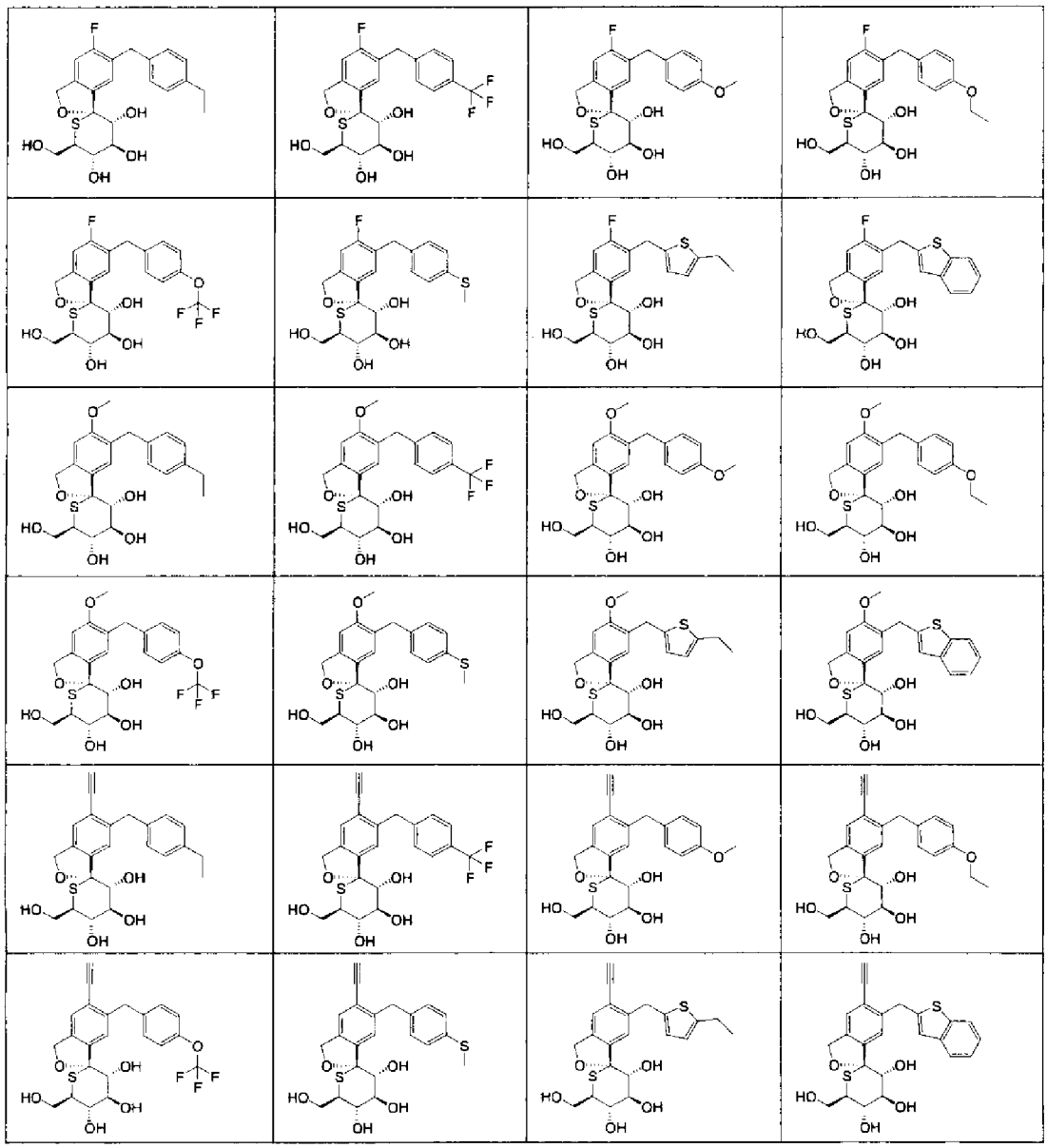
[0262] [表1-3]

表１－３



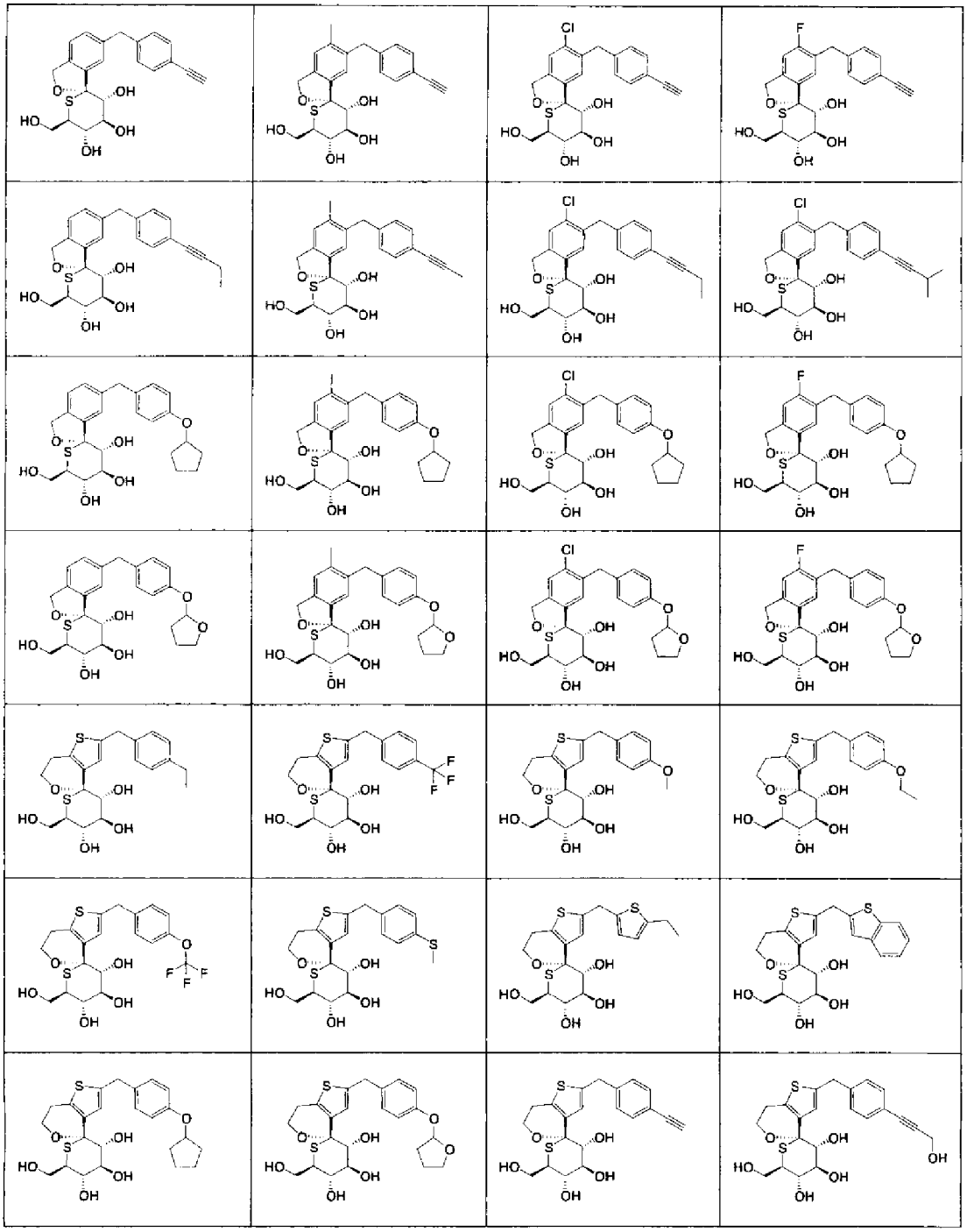
[0263] [表1-4]

表１－４



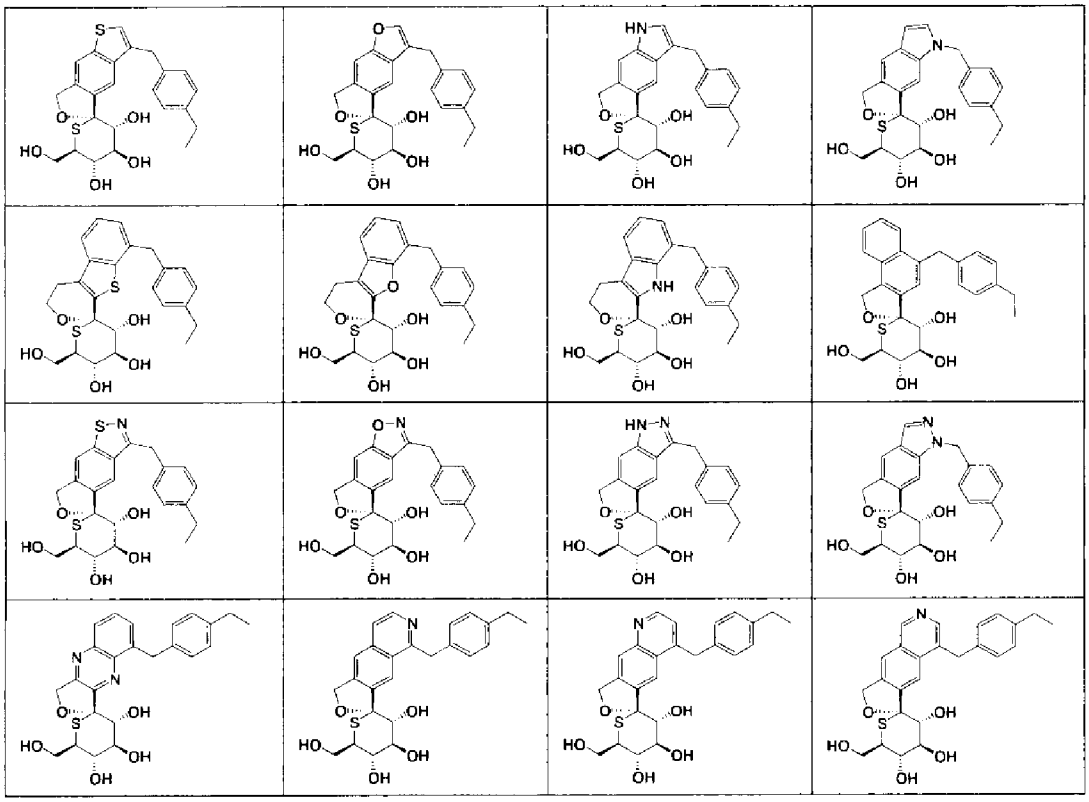
[0264] [表1-5]

表1－5



[0265] [表1-6]

表1－6



試験例1

ヒトNa^{+}－グルコース共輸送体(SGLT1およびSGLT2)活性阻害作用確認試験

1)ヒトSGLT1発現ベクターの作製

ヒト小腸由来のcDNAライブラリー(Clontech社製)を鋳型とし、合成DNAプライマーを用いて、KOD＋ DNA Polymerase(東洋紡社製)によりPCRを行い、ヒトSGLT1 cDNAを増幅した。次に、増幅された断片をTopo TA Cloning Dual Promoterキット(Invitrogen社製)を用いてpcRII－Topoベクターにクローニングし、大腸菌のコンピテントセル(Invitrogen社製、TOP10)に導入して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン(50mg／L)を含むLB培地中で増殖させた。増殖した大腸菌から定法(Maniatisら、Molecular Cloningを参照)に従いプラスミドを精製した。このプラスミドを鋳型として、制限酵素認識部位を導入した合成DNAプライマーを用いて、KOD＋ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT1 cDNA(上流にEco RI認識部位、下流にHind III認識部位が付加された断片)を増幅した。この増幅断片をEco RIとHind III消化し、消化断片を発現ベクターpcDNA

3．1（－）（Invitrogen社製）の同認識部位にRapid DNA Ligation kit（Roche Diagonostics社製）を用いて連結した。連結した発現ベクターを大腸菌のコンピテントセル（Invitrogen社製、DH5α）に導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、定法によりヒトSGLT1発現ベクターを取得した。

[0266] 2）ヒトSGLT2発現ベクターの作製

ヒト腎臓由来のcDNAライブラリー（Clontech社製）を鋳型とし、合成DNAプライマーを用いて、KOD＋ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT2 cDNAを増幅した。次に、増幅された断片をTopo TA Cloning Dual Promoterキットを用いてpcRII－Topoベクターにクローニングし、大腸菌のコンピテントセル（TOP10）に導入して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン（50mg／L）を含むLB培地中で増殖させた。増殖した大腸菌から定法に従いプラスミドを精製した。このプラスミドを鋳型として、制限酵素認識部位を導入した合成DNAプライマーを用いて、KOD＋ DNA PolymeraseによりPCRを行い、ヒトSGLT2 cDNA（上流にXho I認識部位、下流にHind III認識部位が付加された断片）を増幅した。この増幅断片をXho IとHind III消化し、消化断片を発現ベクターpcDNA3．1（－）の同認識部位にRapid DNA Ligation kitを用いて連結した。連結した発現ベクターを大腸菌のコンピテントセル（DH5α）に導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、定法によりヒトSGLT2発現ベクターを取得した。

[0267] 3）ヒトSGLT1安定発現細胞とヒトSGLT2安定発現細胞の作製

制限酵素Pvu Iで消化したヒトSGLT1発現ベクターまたはヒトSGLT2発現ベクターをFuGENE（Roche Diagonostics社製）を用いてCHO－Kl細胞に導入した。遺伝子導入後、細胞をペニシリン（50U／mL、SIGMA社製）、ストレプトマイシン（50mg／L、SIGMA社製）、Geneticin（200mg／L、ナカライテスク社製）と20％ウシ胎児血清を含むDMEM培地（Gibco社製）中で37℃、5％CO_2存在下で約3週間培養し、Geneticin耐性のクローンを得た。これらのクローンの中からヒトSGLT1あるいはヒトSGLT2を安定発現する細胞を、ナトリウム依存的な糖（メチル－α－D－グルコピラノシド）取り込み活性を指標に選択、取得した。

[0268] 4）メチル－α－D－グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

ヒトSGLT1安定発現CHO細胞あるいはヒトSGLT2安定発現CHO細胞を96ウエルプレートに30000～40000cell／wellの密度でまき込み、4～6日培養した。次に、これらの培養プレートの培地を除去し、1ウエルあたり前処置用緩衝液（塩化コリン140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、2－[4－(2－ヒドロキシエチル)－1－ピペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7．4)を150μL加え、37℃で20分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再び1ウエルあたり前処置用緩衝液を50μL加え、37℃で20分間静置した。緩衝液（塩化ナトリウム140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、メチル－α－D－グルコピラノシド1mM、[4－(2－ヒドロキシエチル)－1－ピペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液　pH7．4)100mLに6．3mLのメチル－α－D－(U－^{14}C)グルコピラノシド（Amersham　Pharmacia　Biotech社製、200mCi／L）を加え混合し、取り込み用緩衝液とし、この取り込み用緩衝液に試験化合物を溶かし込んだ溶液を阻害活性測定用緩衝液として使用した。また、対照としては試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を使用した。さらに、試験化合物およびナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を同様に調製し測定に使用した。培養プレートのウエルより前処置用緩衝液を除去し、阻害活性測定用緩衝液を1ウエルあたり35μLずつ加え37℃で45分間静置した。阻害活性測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液（塩化コリン140mM、塩化カリウム2mM、塩化カルシウム1mM、塩化マグネシウム1mM、メチル－α－D－グルコピラノシド10mM、2－[4－(2－ヒドロキシエチル)－1－ピペラジニル]エタンスルホン酸10mM、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7．4)を1ウエルあたり300μLずつ加え、すぐに除去した。この洗浄操作を更に1回行い、細胞溶解液（水酸化ナトリウム1M、ラウリル硫酸ナトリウム0．1％）を1ウエルあたり30μLずつ加え、細胞を可溶化した。ここに2M塩酸を15μL添加し、この溶液40μLをLuma－plate（Packard社製）に移して、室温で一晩放置することで溶媒を蒸発させた。プレート上の試料の放射活性をトップカウント（Packard社製）にて計測した。対照の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100％と

し、取り込み量の50％阻害をする試験化合物濃度（IC_{50}値）を濃度－阻害曲線から演算ソフト（ELfit ver. 3）により算出した。その結果、本発明化合物は、顕著なSGLT2阻害作用を示した。本発明の実施例1の化合物のSGLT2の阻害におけるIC_{50}値は12nMであった。

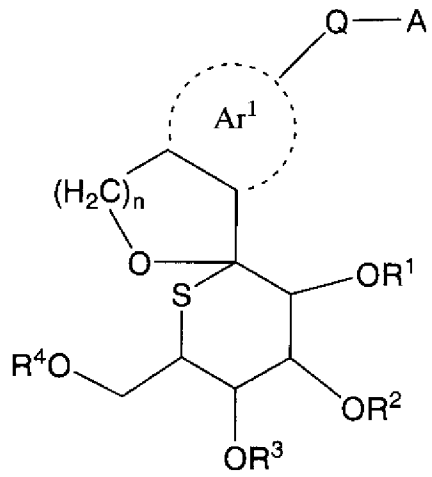
産業上の利用可能性

[0269] 本発明により、優れたSGLT2の活性阻害作用を示すチオグルコーススピロ化合物またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。また、本発明化合物は、糖尿病、糖尿病関連疾患または糖尿病性合併症の予防又は治療薬として有用である。

請求の範囲

[1] 式(II)で表される化合物:

[化1]



(II)

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり;

Ar^1は、1以上のRbで置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環であり;

Qは、－$(CH_2)_m$－$(L)_p$－または－$(L)_p$－$(CH_2)_m$－であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または－NR^5－であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく;

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基から選択され；

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され；

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

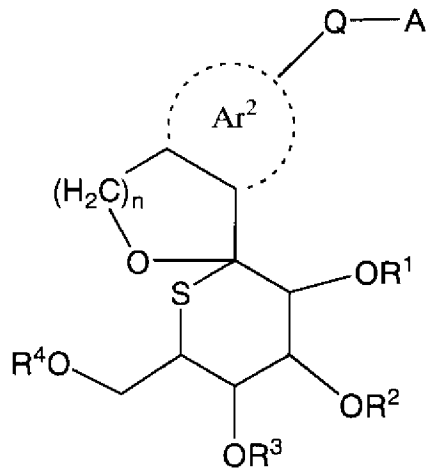
Rf、RgおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩。

[2] 式(IIa)で表される化合物:

[化2]



(ＩＩａ)

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}ア

ラルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり;

Ar^2は、1以上のRbで置換されていてもよい単環式芳香族炭素環、1以上のRbで置換されていてもよい単環式芳香族ヘテロ環であり;

Qは、－$(CH_2)_m$－$(L)_p$－または－$(L)_p$－$(CH_2)_m$－であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または－NR^5－であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく;

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基から選択され;

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原

子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され;

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

Rf、RgおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

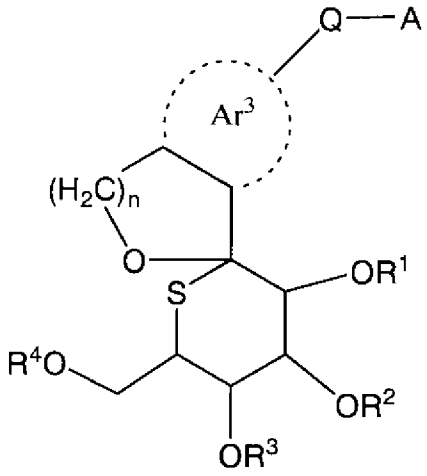
RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスル

ホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩。

[3] 式(IIb)で表される化合物:

[化3]



(ＩＩｂ)

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり;

Ar^3は、キノリン、イソキノリン、4H－キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、インドール、インドリン、ベンゾチオフェン、1－メチル－1H－インドール、ベンゾフラン、ナフタレン、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、およびインデンから選択され;

Qは、－$(CH_2)_m$－$(L)_p$－または－$(L)_p$－$(CH_2)_m$－であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または－NR^5－であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され；

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく；

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基から選択され；

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され；

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

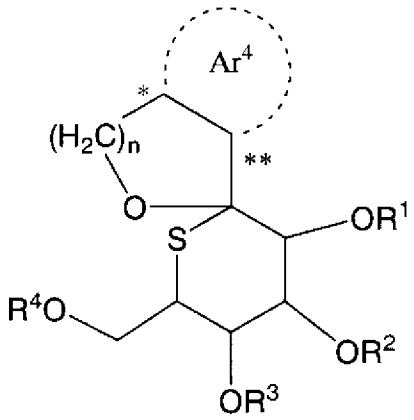
Rf、RgおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩。

[4] 式(IIc)で表される化合物:

[化4]



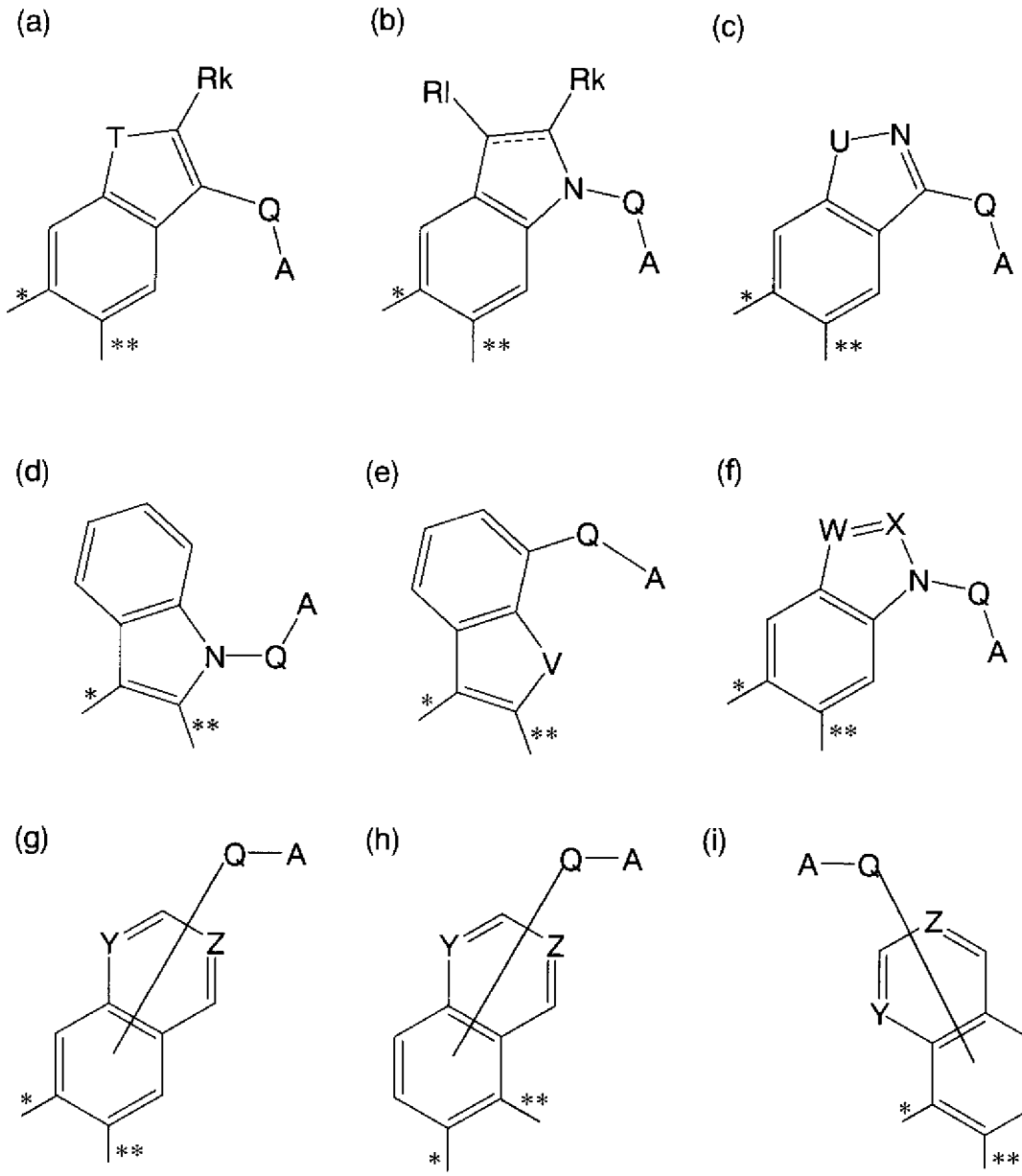
（ＩＩｃ）

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され；

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり；

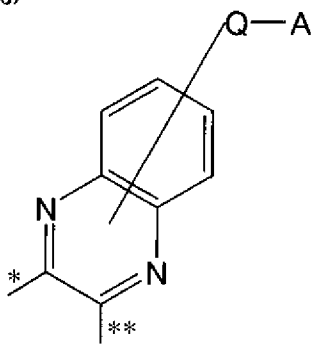
環Ar^4は下記式(a)～(m)：

[化5]

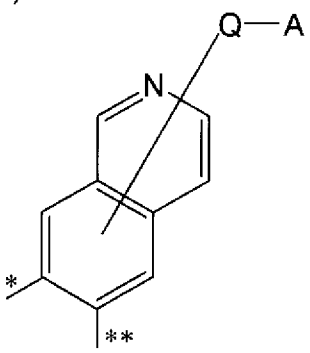


[化6]

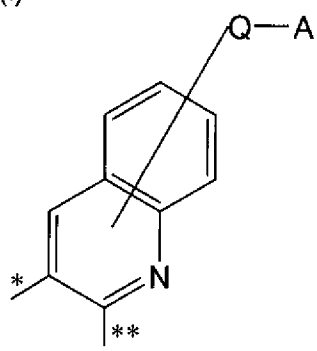
(j)



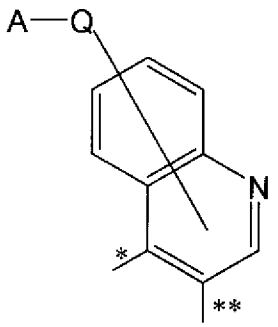
(k)



(l)



(m)



で表される基から選択され;ここで

Tは、酸素原子、硫黄原子、CH_2またはN－Rmであり;

RkおよびRlは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、およびC_1－C_6アルキル基から選択され;

Uは、N－Rm、酸素原子または硫黄原子であり;

Vは、硫黄原子、酸素原子またはN－Rmであり;

Rmは水素原子またはC_1－C_6アルキル基であり;

WおよびXは、それぞれ独立に、窒素原子および炭素原子から選択され(ただし、WおよびXの少なくとも1つは窒素原子である);

YおよびZは、それぞれ独立に、窒素原子および炭素原子から選択され(ただし、YもしくはZが窒素原子の場合、当該窒素原子に－Q－Aは置換しない);

[化7]

は単結合または二重結合を表し;

Qは、－$(CH_2)_m$－$(L)_p$－または－$(L)_p$－$(CH_2)_m$－であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または－NR^5－であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく;

＊および＊＊は、それぞれ結合位置を表し;

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基から選択され;

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置

換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され;

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

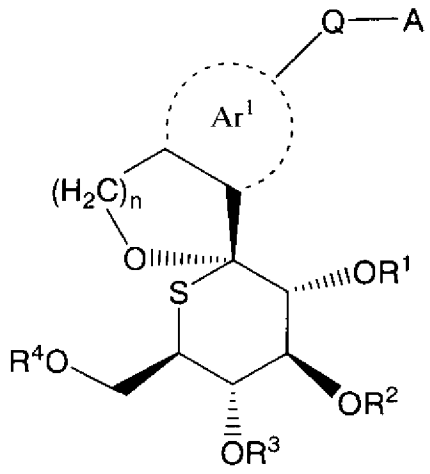
Rf、RgおよびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくは薬理学的に許容されるそれらの塩。

[5] 式(III)で表される化合物:

[化8]



(III)

[式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は、それぞれ独立して、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Rxは、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、または－NReRfであり;

Ar^1は、1以上のRbで置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環であり;

Qは、－$(CH_2)_m$－$(L)_p$－または－$(L)_p$－$(CH_2)_m$－であり;

mは0～2から選択される整数であり、nは1および2から選択される整数であり、pは0および1から選択される整数であり;

Lは、－O－、－S－または－NR^5－であり;

R^5は、水素原子、1以上のRaで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、および－C(＝O)Rxから選択され;

Aは、1以上のRbで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRbで置換されていてもよいヘテロアリール基であり、当該アリール基およびヘテロアリール基は、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環と縮合して縮合環を形成していてもよく;

Raは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1

以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRgRh、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、および1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基から選択され;

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され;

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Reは、水素原子、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、または1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基であり;

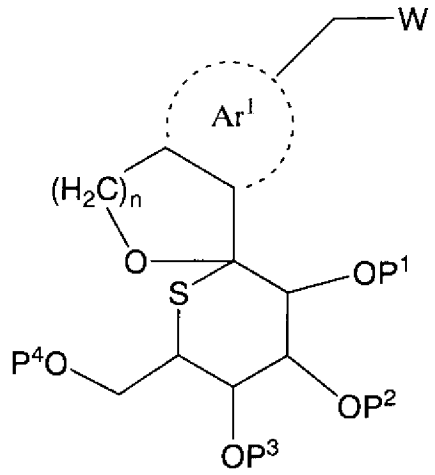
Rf、Rg、およびRiは、それぞれ独立に、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

RhおよびRjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、ReとRf、RgとRh、およびRiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい]

またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩。

[6] 式(IV)で表される化合物:

[化9]



(IV)

[式中、nは1および2から選択される整数であり;

Ar^1は、1以上のRbで置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環であり;

Rbは、それぞれ独立して、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキル基、1以上のRcで置換さ

れていてもよいC_2－C_6アルケニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_2－C_6アルキニル基、1以上のRdで置換されていてもよいC_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルチオ基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルフィニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基、－NRiRj、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、C_1－C_3アルキレンジオキシ基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルオキシ基から選択され;

Rcは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、C_1－C_6アルコキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいアリールオキシ基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Rdは、それぞれ独立して、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、C_7－C_{14}アラルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C_1－C_6アルキルアミノ基、およびジ(C_1－C_6アルキル)アミノ基から選択され;

Riは、水素原子または1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基であり;

Rjは、それぞれ独立に、水素原子、Rcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルカルボニル基、1以上のRdで置換されていてもよいアリール基、1以上のRdで置換されていてもよいヘテロアリール基、カルバモイル基、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルコキシカルボニル基、または、1以上のRcで置換されていてもよいC_1－C_6アルキルスルホニル基であり、RiとRjはそれらが結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形

成してもよく;

Wは－O－Zまたはハロゲン原子であり;

Zは、水素原子、アシル基またはベンジル基であり;

P^1、P^2、P^3、およびP^4は、それぞれ独立に水素原子、アシル基またはベンジル基から選択される]。

[7] 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[8] Na^+－グルコース共輸送体阻害剤として使用される、請求項7に記載の医薬組成物。

[9] 糖尿病(インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)またはインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)を含む)、高血糖症、糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療のために使用される、請求項7に記載の医薬組成物。

[10] 請求項1～5に記載の化合物、またはそのプロドラッグもしくはそれらの薬理学的に許容される塩の有効治療量を患者に投与することを含む糖尿病、高血糖症に起因する糖尿病性合併症、または肥満症の予防または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/069933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07H7/06(2006.01)i, *A61K31/7048*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P9/04*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i, *A61P19/06*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H7/06, A61K31/7048, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/00, A61P27/02, A61P31/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-247834 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 September, 2005 (15.09.05), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 2006-117651 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 May, 2006 (11.05.06), Full text (Family: none)	1-9
A	WO 2006/073197 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 July, 2006 (13.07.06), Full text (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 November, 2007 (01.11.07)	13 November, 2007 (13.11.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/069933

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014931 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text & EP 1528066 A1 & US 2005/209309 A1	1-9
A	MARTIN, A. et al., Synthesis of Chiral Spiroacetals from Carbohydrates, Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.25, pp.4489-4492	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/069933

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/00(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/069933

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

With regard to the term "prodrug" recited in claims 1-5 and 7, the scope of the compound included in the term cannot be specified clearly, and the term is only mentioned abstractively in the paragraph [0065] in the description of the present application. Therefore, it cannot be considered that the term is disclosed in the meaning within PCT Article 5 and is fully supported in the meaning within PCT Article 6.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６９９３３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H7/06, A61K31/7048, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/00, A61P27/02, A61P31/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2005-247834 A (大正製薬株式会社) 2005.09.15, 全文 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2006-117651 A (大正製薬株式会社) 2006.05.11, 全文 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2006/073197 A1 (大正製薬株式会社) 2006.07.13, 全文 (ファミリーなし)	1-9

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０１．１１．２００７	１３．１１．２００７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９４５０
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	伊藤　幸司 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 2004/014931 A1 (大正製薬株式会社) 2004.02.19, 全文 & EP 1528066 A1 & US 2005/209309 A1	1-9
A	MARTIN, A. et al., Synthesis of Chiral Spiroacetals from Carbohydrates, Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.25, pp.4489-4492	1-9

発明の属する分野の分類
C07H7/06(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６９９３３

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲10は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求の範囲1-5及び7の「プロドラッグ」なる記載によっては、意図する化合物の範囲を明確に特定することができず、また、本願明細書においても[0065]に抽象的記載がなされているに過ぎず、PCT第5条の意味において開示されているとは言えず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられているとも言えない。