

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-519273

(P2010-519273A)

(43) 公表日 平成22年6月3日 (2010. 6. 3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 309/10 (2006.01)	C 0 7 D 309/10 C S P	4 C 0 6 2
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	4 C 0 6 3
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-550699 (P2009-550699)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月20日 (2008. 2. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年10月21日 (2009. 10. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/052031
 (87) 国際公開番号 W02008/101939
 (87) 国際公開日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
 (31) 優先権主張番号 07102826.0
 (32) 優先日 平成19年2月21日 (2007. 2. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

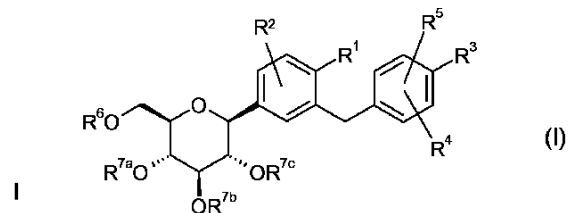
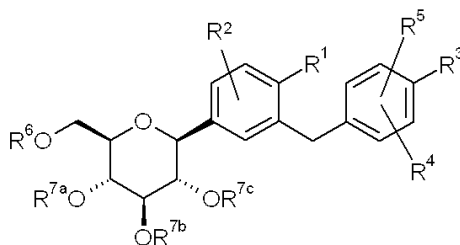
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体、このような化合物を含む薬物、それらの使用及びそれらの製造方法

(57) 【要約】

請求項 1 に特定された一般式 (I)

【化 1】



(I)

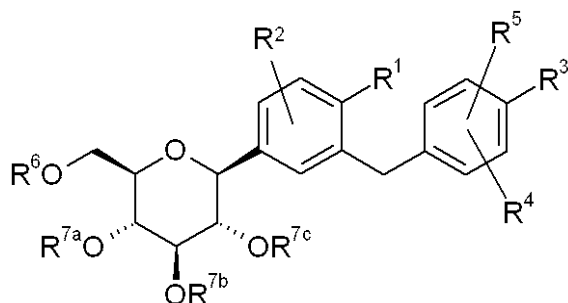
の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体（これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む）。本発明の化合物は代謝障害の治療に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



I

10

の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体（これらの互変異性体、立体異性体又はこれらの混合物、及びこれらの生理学上許される塩を含む）。

[式中、

R^1 は塩素又はメチルを表し、

R^2 は C_{3-7} -シクロアルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルオキシを表し、

上記シクロアルキル環はフッ素により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は同じもしくは異なる置換基 $L2$ により一置換もしくは二置換されていてもよく、かつ／又は

20

上記シクロアルキル環中で、1個のメチレン基がOにより置換されていてもよく、かつ

R^3 は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{5-7} -シクロアルケニル、 C_{5-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4- $(C_{1-4}$ -アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4- $(C_{1-4}$ -アルキル)ピペラジン-1-イル、 C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、 C_{5-7} -シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{1-4} -アルキルスルファニル、 C_{1-4} -アルキルスルフィニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルフィニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルホニル、 C_{5-7} -シクロアルケニルスルファニル、 C_{5-7} -シクロアルケニルスルフィニル、 C_{5-7} -シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロを表し、

30

40

上記アルキル残基、アルケニル残基、アルキニル残基、シクロアルキル残基及びシクロアルケニル残基はフッ素により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は同じもしくは異なる置換基 $L2$ により一置換もしくは二置換されていてもよく、かつ

上記 C_{5-6} -シクロアルキル環及び C_{5-6} -シクロアルケニル環中で、1個又は2個のメチレン基が互いに独立にO、S、CO、SO又は SO_2 により置換されていてもよく、また

上記N-ヘテロシクロアルキル環中で、1個のメチレン基がCO又は SO_2 により置換されていてもよく、かつ

R^4 、 R^5 は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、又は1～3個のフッ素原子により置換されたメチル基もしくはメトキシ基を表し、

50

L1は互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノの中から選ばれ、かつ

L2は互いに独立にフッ素、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、(C₁₋₄-アルキル)オキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノの中から選ばれ、かつ

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立に水素、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルの中から選ばれた意味を有し、そのアリール基は互いに独立に同じ又は異なる基L1により一置換又は二置換されていてもよく、

上記基の定義に記載されたアリール基は定義されたように置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を意味し、また

特にことわらない限り、上記アルキル基は直鎖又は分岐であってもよい]

【請求項 2】

R² がC₃₋₇-シクロアルキル又はC₃₋₇-シクロアルキルオキシを表し、そのシクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、そのシクロアルキル環が一フッ素化もしくは多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる置換基L2 (L2は請求項 1 に定義されたとおりである) で一置換もしくは二置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 記載の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体。

【請求項 3】

R³が塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニルを表し、C₅₋₆-シクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、またアルキル基及びシクロアルキル環が一フッ素化もしくは多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる置換基L2 (L2は請求項 1 に定義されたとおりである) で一置換もしくは二置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体。

【請求項 4】

R⁶が水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、C₁₋₈-アルキルカルボニル又はベンゾイルを表し、かつR^{7a}、R^{7b}、R^{7c} が互いに独立に水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイルを表すことを特徴とする、請求項 1 から 3 の一つ以上に記載の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体。

【請求項 5】

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c} が水素を表すことを特徴とする、請求項 4 記載の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体。

【請求項 6】

無機酸又は有機酸との請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の化合物の生理学上許される塩。

【請求項 7】

必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に、請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 8】

ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTを抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

一種以上の代謝障害の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

【請求項 1 0】

代謝障害が 1 型及び 2 型真性糖尿病、糖尿病の合併症、代謝性アシドーシス又はケトosis、反応性低血糖、高インスリン症、グルコース代謝障害、インスリン耐性、代謝症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム硬化症及び関連の疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 9 記載の使用。

【請求項 1 1】

ナトリウム依存性グルコース共輸送体 SGLT2 を抑制するための医薬組成物を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

【請求項 1 2】

膵臓ベータ細胞の変性を予防し、かつ / 又は膵臓ベータ細胞の機能を改善し、かつ / 又は回復するための医薬組成物を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

【請求項 1 3】

治療を要する患者の肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は症状を予防し、遅くし、遅延し、又は治療するための医薬組成物を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

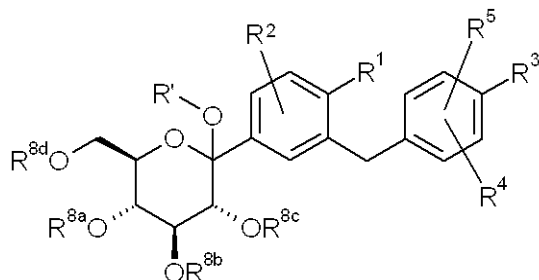
【請求項 1 4】

利尿薬及び / 又は抗高血圧薬を調製するための請求項 1 から 5 の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項 6 記載の生理学上許される塩の使用。

【請求項 1 5】

a) 一般式 II

【化 2】



II

[式中、

R' は H、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d} は互いに独立に基 R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c} について先に、また後に示される意味の一つを有し、又はベンジル基もしくはアリール基又は R^aR^bR^cSi 基或いはケタール基もしくはアセタール基、特にアルキリデンもしくはアリールアルキリデンケタール基又はアセタール基を表し、夫々の場合に 2 個の隣接基 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d} は環状のシリルケタール基、ケタール基もしくはアセタール基又は 1,2-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,2-ジ(C₁₋₃-アルキル)-エチレンブリッジを形成してもよく、上記エチレンブリッジはピラノース環の 2 個の酸素原子及び 2 個の関連炭素原子と一緒に、置換ジオキサン環、特に 2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、またアルキル基、アリール基及び / 又はベンジル基はハロゲン又は C₁₋₃-アルコキシにより一置換又は多置換されていてもよく、またベンジル基はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基により置換されていてもよく、かつ

R^a 、 R^b 、 R^c は互いに独立に C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルを表し、そのアリール基又はアルキル基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

上記基の定義に記載されたアリール基はフェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し、かつ

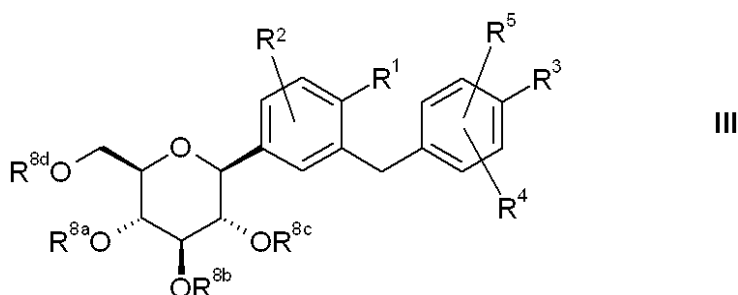
基 $R^1 \sim R^6$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は請求項1に定義されたとおりである]

の化合物をルイス酸又はブレンステッド酸の存在下で還元剤と反応させるとともに、存在する保護基を同時に、又は続いて開裂し、又は

b) 一般式III

【化3】

10



III

[式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び $R^1 \sim R^5$ は請求項1に定義されたとおりであるが、基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} の少なくとも一つは水素を表さない]

20

の化合物を加水分解して請求項1に定義された式I(式中、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} が水素を表す)の化合物を得、そして

所望により、こうして得られた式I(式中、 R^6 が水素原子を表す)の化合物をアシル化により一般式Iの相当するアシル化合物に変換し、かつ/又は

必要により、上記反応に使用された保護基を開裂し、かつ/又は

所望により、こうして得られた式Iの化合物をその立体異性体に分割し、かつ/又は

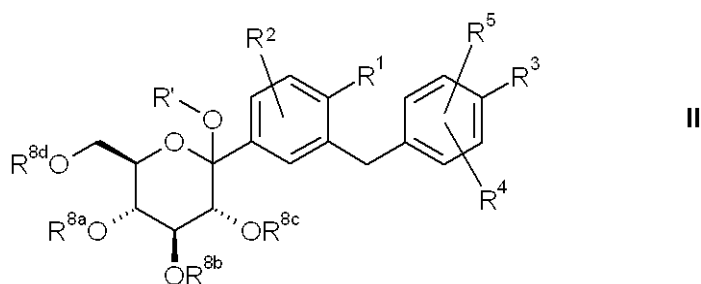
所望により、こうして得られた式Iの化合物をその塩に変換することを特徴とする、請求項1から5の一つ以上に記載の化合物の調製方法。

【請求項16】

一般式II

30

【化4】



II

[式中、

40

R^1 はH、 C_{1-4} -アルキル、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は互いに独立に基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} について示された意味の一つを有し、又はベンジル基もしくはアリル基又は $R^a R^b R^c Si$ 基或いはケタール基もしくはアセタール基を表し、夫々の場合に2個の隣接基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状のシリルケタール基、ケタール基もしくはアセタール基を形成してもよく、又はピラノース環の2個の酸素原子とともに、置換2,3-オキシジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成してもよく、またアルキル基、アリール基及び/又はベンジル基はハロゲン又は C_{1-3} -アルコキシにより一置換又は多置換されていてもよく、ま

50

たベンジル基はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基により置換されていてもよく、かつ

R^a 、 R^b 、 R^c は互いに独立に C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

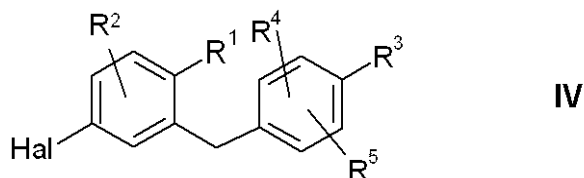
上記基の定義に記載されたアリール基はフェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し、かつ

$R^1 \sim R^6$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は請求項 1 に定義されたとおりである]

の化合物の調製方法であって、

有機金属化合物(V) (これはハロゲン-金属交換により、又は金属を一般式IV

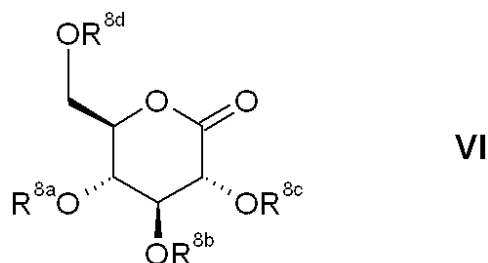
【化 5】



(式中、HalはCl、Br及びIを表し、かつ $R^1 \sim R^5$ は請求項 1 に定義されたとおりである)

のハロゲン-ベンジルベンゼン化合物の炭素-ハロゲン結合に挿入し、必要によりその後の金属交換により得られてもよい)を、一般式VI

【化 6】



(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は請求項 1 に定義されたとおりである)

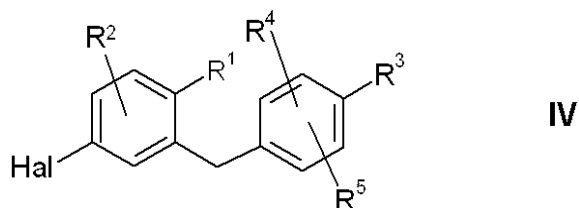
のグルコノラクトンに付加し、

次いで得られる付加物を酸の存在下で水又はアルコール $R'-OH$ (R' は必要により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキルを表す)と反応させ、そして必要により水との反応で得られた生成物 (R' がHを表す)をその後の反応でアシル化剤で式IIの生成物 (式中、 R' は(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル (これらは明記されたように置換されていてもよい)を表す)に変換することの特徴とする、上記一般式IIの化合物の調製方法。

【請求項 17】

一般式IV

【化 7】



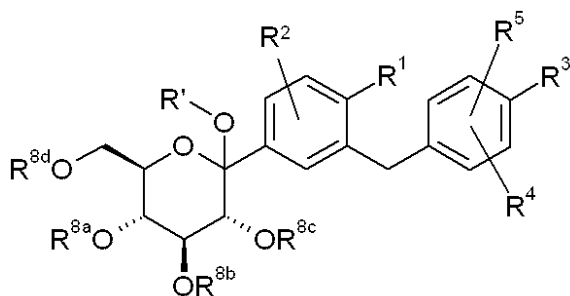
(式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素を表し、かつ基 $R^1 \sim R^5$ は請求項 1 に定義されたとおりである)

の化合物。

【請求項 18】

一般式II

【化 8】



II

(式中、 R^1 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び $R^1 \sim R^5$ は請求項 16 に定義されたとおりである)

の化合物。

【発明の詳細な説明】

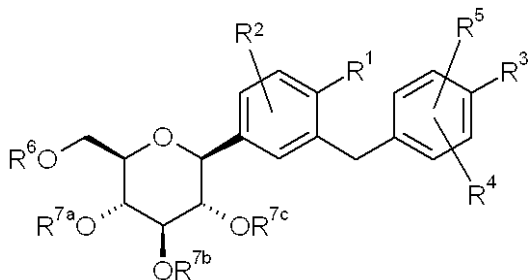
【技術分野】

【0001】

本発明は一般式 I

【0002】

【化 1】



I

【0003】

(式中、基 $R^1 \sim R^6$ 及び R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は以下に定義されたとおりである)

の四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体（これらの互変異性体、立体異性体、混合物及びこれらの塩を含む）に関する。更に、本発明は本発明の式 I の化合物を含む医薬組成物だけでなく、代謝障害の治療のための医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用に関する。加えて、本発明は医薬組成物だけでなく、本発明の化合物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0004】

文献に、ナトリウム依存性グルコース共輸送体 SGLT2 について抑制効果を有する化合物が疾患、特に糖尿病の治療に提案されている。

グルコピラノシルオキシ置換芳香族グループ及びグルコピラノシル置換芳香族グループ並びにこれらの調製及び SGLT2 インヒビターとしてのそれらの可能な活性が公表された国際特許出願 WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO 2006/064033、WO 06/108842、WO 2006/120208、米国特許出願 US 2003/0114390、WO 2006/117360、WO 2007/014894、WO 2007/025943、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2006/117359、WO 2007/093610、WO 2007/128749 から知られている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は新規ピラノシル置換ベンゼン誘導体、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体 SGLT、特に SGLT2 に対して活性であるものを見出すことである。本発明の更なる

10

20

30

40

50

目的はin vitro及び／又はin vivoでナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対し良好～非常に良好な抑制効果を有し、かつ／又は非常に良好な薬理的性質及び／又は薬物速度論的性質及び／又は物理化学的性質を有するピラノシル置換ベンゼン誘導体を見出すことである。

本発明の更なる目的は代謝障害、特に糖尿病の予防及び／又は治療に適している新規医薬組成物を提供することである。

また、本発明は本発明の化合物の調製方法を提供しようとする。

本発明のその他の目的は以上の記載及び以下の記載から直接に当業者に明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

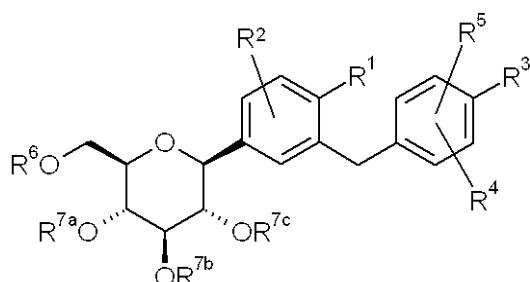
10

【0006】

第一の局面において、本発明は一般式Ⅰの四置換グルコピラノシル化ベンゼン誘導体、これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩に関する。

【0007】

【化2】



20

【0008】

式中、

R¹は塩素又はメチルを表し、

R²はC₃₋₇-シクロアルキル又はC₃₋₇-シクロアルキルオキシを表し、

上記シクロアルキル環はフッ素により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は同じもしくは異なる置換基L2により一置換もしくは二置換されていてもよく、かつ／又は

30

上記シクロアルキル環中で、1個のメチレン基がOにより置換されていてもよく、かつ

R³は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₅₋₇-シクロアルケニル、C₅₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₄-アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C₁₋₄-アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C₁₋₄-アルキル)ピペラジン-1-イル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₅₋₇-シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₁₋₄-アルキルスルフィニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルフィニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルホニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルファニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルフィニル、C₅₋₇-シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ及びニトロを表し、

40

50

【0009】

上記アルキル残基、アルケニル残基、アルキニル残基、シクロアルキル残基及びシクロアルケニル残基はフッ素により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は同じもしくは異なる置換基L2により一置換もしくは二置換されていてもよく、かつ

上記C₅₋₆-シクロアルキル環及びC₅₋₆-シクロアルケニル環中で、1個又は2個のメチレン基が互いに独立にO、S、CO、SO又はSO₂により置換されていてもよく、また

上記N-ヘテロシクロアルキル環中で、1個のメチレン基がCO又はSO₂により置換されていてもよく、かつ

R⁴、R⁵は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、又は1～3個のフッ素原子により置換されたメチル基もしくはメトキシ基を表し、

10

L1は互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノの中から選ばれ、かつ

L2は互いに独立にフッ素、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、(C₁₋₄-アルキル)オキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ及びジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノの中から選ばれ、かつ

20

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立に水素、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルの中から選ばれた意味を有し、そのアリール基は互いに独立に同じ又は異なる基L1により一置換又は二置換されていてもよく、

上記基の定義に記載されたアリール基は定義されたように置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を意味し、また

特にことわらない限り、上記アルキル基は直鎖又は分岐であってもよい。

【0010】

本発明の一般式Iの化合物及びこれらの生理学上許される塩は有益な薬理学的性質、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に対する抑制効果を有する。更に、本発明の化合物はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT1に対する抑制効果を有し得る。SGLT1に対する可能な抑制効果と較べて、本発明の化合物はSGLT2を選択的に抑制することが好ましい。

30

また、本発明は無機酸又は有機酸との本発明の化合物の生理学上許される塩に関する。

また、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明の少なくとも一種の化合物又は本発明の生理学上許される塩を含む、医薬組成物に関する。

また、本発明はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2を抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はその生理学上許される塩の一種の使用に関する。

また、本発明は代謝障害の治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はその生理学上許される塩の一種の使用に関する。

40

更なる局面において、本発明は膵臓ベータ細胞の変性を防止し、かつ／又は膵臓ベータ細胞の機能を改善し、かつ／又は回復するための医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はその生理学上許される塩の一種の使用に関する。

更なる局面において、本発明は治療等を要する患者の肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は症状を予防し、遅くし、遅延し、又は治療するための医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はその生理学上許される塩の一種の使用に関する。

また、本発明はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2を抑制するための医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はその生理学上許される塩の一種の使用に関する。

50

更に、本発明は本発明の化合物又はその生理学上許される塩の一種を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、本発明の医薬組成物の調製方法に関する。

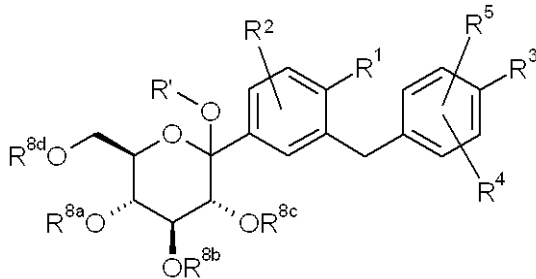
また、本発明は

a) 先に、また後に定義される一般式 I の化合物を調製するために、

一般式 II

【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



II

10

【 0 0 1 2 】

[式中、

R¹はH、C₁₋₄-アルキル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

20

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は互いに独立に基R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}について先に、また後に示される意味の一つを有し、又はベンジル基もしくはアリル基又はR^aR^bR^cSi 基或いはケタール基もしくはアセタール基、特にアルキリデンもしくはアリールアルキリデンケタール基又はアセタール基を表し、夫々の場合に2個の隣接基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}は環状のシリルケタール基、ケタール基もしくはアセタール基又は1,2-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,2-ジ(C₁₋₃-アルキル)-エチレンブリッジを形成してもよく、上記エチレンブリッジはピラノース環の2個の酸素原子及び2個の関連炭素原子と一緒に、置換ジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ(C₁₋₃-アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、またアルキル基、アリール基及び／又はベンジル基はハロゲン又はC₁₋₃-アルコキシにより一置換又は多置換されていてもよく、またベンジル基はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ基により置換されていてもよく、

30

かつ

R^a、R^b、R^cは互いに独立にC₁₋₄-アルキル、アリール又はアリール-C₁₋₃-アルキルを表し、そのアリール基又はアルキル基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

上記基の定義に記載されたアリール基はフェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し、かつ

基R¹ ~ R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は先に、また後に定義されるとおりである]

の化合物をルイス酸又はブレンステッド酸の存在下で還元剤と反応させるとともに、存在する保護基を同時に、又は続いて開裂し、又は

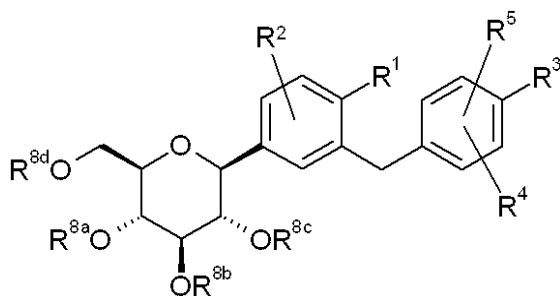
40

b) 一般式 I (式中、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が水素を表す)の化合物を調製するために、

一般式 III

【 0 0 1 3 】

【化 4】



III

【 0 0 1 4 】

10

[式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び $R^1 \sim R^5$ は先に、また後に定義されようであるが、基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} の少なくとも一つは水素を表さない]

の化合物を加水分解し、そして

所望により、こうして得られた一般式 I (式中、 R^6 が水素原子を表す) の化合物をアシル化により一般式 I の相当するアシル化合物に変換し、かつ / 又は

必要により、上記反応に使用された保護基を開裂し、かつ / 又は

所望により、こうして得られた一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、かつ / 又は

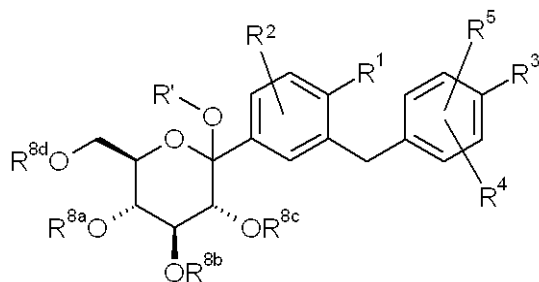
所望により、こうして得られた一般式 I の化合物をその塩、特別には医薬上の使用のためにその生理学上許される塩に変換することを特徴とする、本発明の一般式 I の化合物の調製方法に関する。

20

更に、本発明は一般式 II

【 0 0 1 5 】

【化 5】



II

30

【 0 0 1 6 】

[式中、

R^1 は H、 C_{1-4} -アルキル、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は互いに独立に基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} について示された意味の一つを有し、又はベンジル基もしくはアリル基又は $R^a R^b R^c Si$ 基或いはケタール基もしくはアセタール基を表し、夫々の場合に 2 個の隣接基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状のシリルケタール基、ケタール基もしくはアセタール基を形成してもよく、又はピラノース環の 2 個の酸素原子とともに、置換 2,3-オキシジオキサン環、特に 2,3-ジメチル-2,3-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成してもよく、またアルキル基、アリール基及び / 又はベンジル基はハロゲン又は C_{1-3} -アルコキシにより一置換又は多置換されていてもよく、またベンジル基はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基により置換されていてもよく、かつ

40

R^a 、 R^b 、 R^c は互いに独立に C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルを表し、そのアルキル基又はアリール基はハロゲンにより一置換又は多置換されていてもよく、

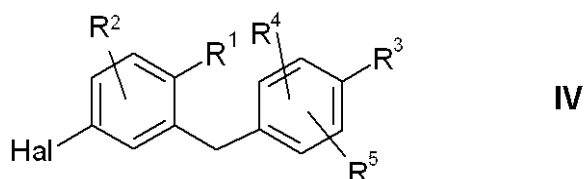
上記基の定義に記載されたアリール基はフェニル基又はナフチル基、好ましくはフェニル基を意味し、かつ

50

$R^1 \sim R^6$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は先に、また後に定義されるとおりである]
 の化合物の調製方法に関するものであり、有機金属化合物(V) (これはハロゲン-金属交換により、又は金属を一般式IV

【0017】

【化6】



10

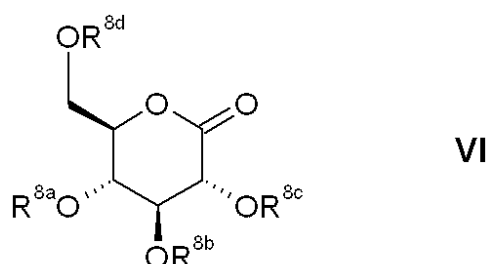
【0018】

(式中、HalはCl、Br及びIを表し、かつ $R^1 \sim R^5$ は先に、また後に定義されるとおりである)

のハロゲン-ベンジルベンゼン化合物の炭素-ハロゲン結合に挿入し、必要によりその後の金属交換により得られてもよい)を一般式VI

【0019】

【化7】



20

【0020】

(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は先に、また後に定義されるとおりである)

のグルコノラクトンに付加し、

次いで得られる付加物を酸、例えば、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸、酢酸又は塩化アンモニウムが存在下で水又はアルコール $R'-OH$ (R' は必要により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキルを表す)と反応させ、そして必要により水との反応で得られた生成物(R' がHを表す)を酸の存在下でアルコールとのその後の反応で変換してそのアルコキシ誘導体を得、又はアシル化剤、例えば、相当する酸クロリドもしくは酸無水物とのその後の反応で式IIの生成物(式中、 R' は(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル(これらは明記されたように置換されていてもよい)を表す)に変換する。

30

リストされた中間体生成物、特に式IV、式II及び式IIIの中間体生成物はまた本発明の主題である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

40

特にことわらない限り、基、残基及び置換基、特に $R^1 \sim R^5$ 、 $L1$ 、 $L2$ 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は先に、また後に定義されるとおりである。

残基、置換基又は基が、例えば、 $L1$ 及び $L2$ として化合物中に数回出現する場合、それらは同じ又は異なる意味を有してもよい。

本発明の化合物の個々の基及び置換基の幾つかの好ましい意味が以下に示されるであろう。

基 R^1 は塩素又はメチルを表す。

基 R^2 は C_{3-7} -シクロアルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルオキシを表すことが好ましく、そのシクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、またそのシクロアルキル環は一フッ素化又は多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる

50

る置換基L2で一置換又は二置換されていてもよい。

R² の更に一層好ましい意味はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、テトラヒドロフランオキシ、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルオキシ及びシクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-3-イル、(R)-テトラヒドロフラン-3-イル、((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ、((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシである。

基R³ の好ましい意味は塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニルであり、C₅₋₆-シクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、またアルキル基及びシクロアルキル環は一フッ素化又は多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる置換基L2で一置換又は二置換されていてもよい。

10

基R³ の更に好ましい意味は塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシル-エチル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロプ-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-イル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、(R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、メチルスルファニル及びエチルスルファニルである。

20

R³ はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル又はエチルスルファニル、特にエチル又はシクロプロピルを表すことが更に一層好ましい。

【0022】

基R⁴の好ましい意味は水素及びフッ素、特に水素である。

基R⁵の好ましい意味は水素及びフッ素、特に水素である。

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

30

基L1の更に好ましい意味はフッ素、塩素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノ、特にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノから選ばれる。

基L2の好ましい意味は互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルコキシカルボニルの中から選ばれる。

基L2の更に好ましい意味はフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルコキシカルボニル、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルから選ばれる。

40

基R⁶ は本発明によれば水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、C₁₋₈-アルキルカルボニル又はベンゾイル、特に水素又は(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニルもしくはC₁₋₆-アルキルカルボニル、特に好ましくは水素、メチルカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル、最も特に好ましくは水素を表すことが好ましい。

置換基R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立に水素、(C₁₋₈-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₁₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル又

50

は(C₁₋₈-アルキル)カルボニル、特に好ましくは水素、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル又はエチルカルボニルを表すことが好ましい。R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}は水素を表すことが最も特に好ましい。

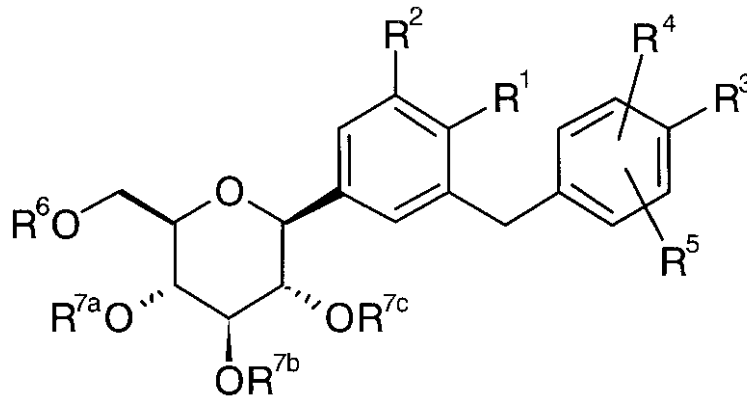
R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が本発明によれば水素以外の意味、例えば、C₁₋₈-アルキルカルボニルを有する式Ⅰの化合物は、R⁶、R^{7a}、R^{7b}及びR^{7c}が水素を表す式Ⅰの化合物の合成のための中間体生成物として適していることが好ましい。

一般式Ⅰの特に好ましい化合物は式Ⅰ.1~Ⅰ.3、特にⅠ.1及びⅠ.2の中から選ばれる。

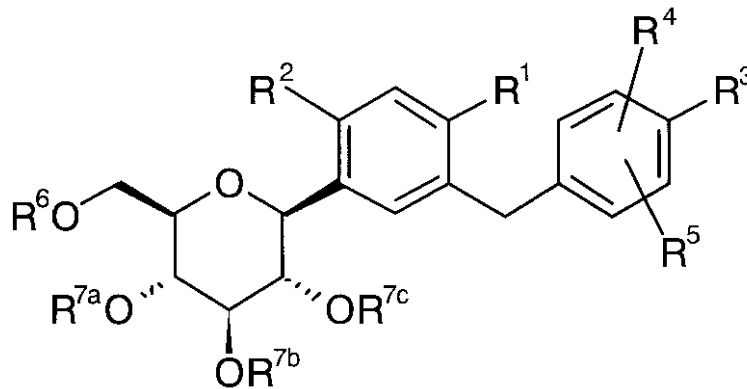
【 0 0 2 3 】

【 化 8 】

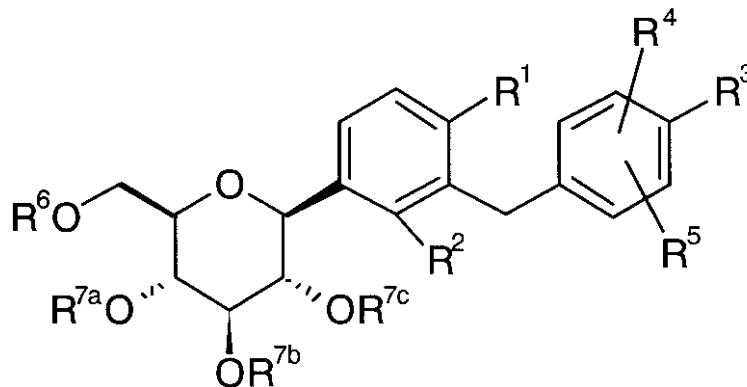
Ⅰ.1



Ⅰ.2



Ⅰ.3



【 0 0 2 4 】

式中、基R¹~R⁶及びR^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は先に示された意味の一つを有し、特に、好ましいと明記された示された意味の一つを有し、特に

R¹が塩素又はメチルを表し、

R²がC₃₋₇-シクロアルキル又はC₃₋₇-シクロアルキルオキシを表し、そのシクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、またそのシクロアルキル環はーフッ素化又は多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる置換基L2で一置換又は二置換されていてもよく、更に好ましくはR²がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシを表し、かつ

R³が塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₇-シクロアルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₇-シクロアルキルスルファニルを表し、C₅₋₆-シクロアルキル環中でメチレン基がOにより置換されていてもよく、またアルキル基及びシクロアルキル環がーフッ素化又は多フッ素化されていてもよく、かつ/又は同じもしくは異なる置換基L2で一置換又は二置換されていてもよく、更に好ましくはR³が塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシル-エチル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロプ-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-イル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、(R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、メチルスルファニル及びエチルスルファニルを表し、最も好ましくはR³がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル又はエチルスルファニルを表し、かつ

R⁴が水素又はフッ素、特に水素を表し、かつ

【0025】

R⁵が水素又はフッ素、特に水素を表し、かつ

L2が互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル及びC₁₋₄-アルキルオキシカルボニル、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシ、メチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルの中から選ばれ、かつ

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

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}が互いに独立に水素、(C₁₋₆-アルキル)オキシカルボニル、(C₁₋₈-アルキル)カルボニル又はベンゾイル、特に水素、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルカルボニル又はエチルカルボニル、特に好ましくは水素を表す。

これらの化合物の互変異性体、立体異性体、混合物及びこれらの塩が本発明により含まれる。

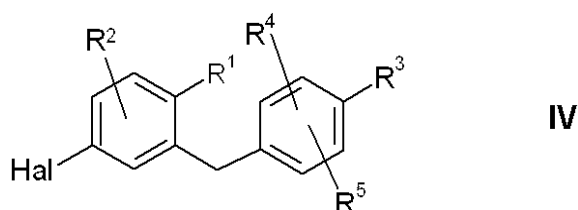
以下の実験の節に明記される一般式Iの化合物、及びこれらの誘導体(R⁶が本発明によれば水素以外の意味を有し、特にR⁶がアセチル、エトキシカルボニル又はメトキシカルボニルを表す)(これらの互変異性体、立体異性体及びこれらの混合物を含む)が本発明の別形によれば好ましい。

本発明の方法において、基R¹ ~ R⁵は好ましいと先に明記された意味を有することが好ましい。更に、R¹はH、C₁₋₃-アルキル又はベンジル、特にH、エチル又はメチルを表すことが好ましい。基R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及びR^{8d}は互いに独立にH、C₁₋₄-アルキルカルボニル又はベンジル、特にH、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルを表すことが好ましい。

また、本発明は本発明の化合物の合成における中間体生成物又は出発物質としての、一般式IVの化合物に関する。

【 0 0 2 6 】

【 化 9 】



IV

【 0 0 2 7 】

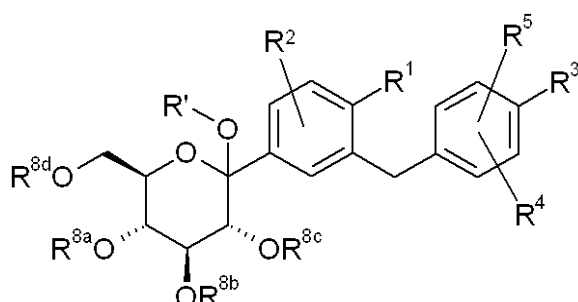
式中、Halは塩素、臭素又はヨウ素を表し、かつ基 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである。基 $R^1 \sim R^5$ は式I.1及びI.2の後に示された意味を有することが特に好ましい。

10

また、本発明は一般式IIの化合物に関する。

【 0 0 2 8 】

【 化 1 0 】



II

20

【 0 0 2 9 】

式中、 R^1 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及び $R^1 \sim R^5$ は先に、また後に定義されたとおりであり、特に R^1 はH、 C_{1-3} -アルキル又はベンジル、特にH、エチル又はメチルを表し、かつ基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 及び R^{8d} は互いに独立にH、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、アリル又はベンジル、特にH、メチルカルボニル、エチルカルボニル又はベンジルを表し、基 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである。これらの化合物は本発明の化合物の合成における中間体生成物又は出発物質として利用し得る。基 $R^1 \sim R^5$ は式I.1～I.2の後に示された意味を有することが特に好ましい。

30

本発明の化合物を記載するのに先に、また後に使用される幾つかの用語が今更に厳密に定義される。

ハロゲンという用語はF、Cl、Br及びIからなる群から選ばれた原子を表す。

【 0 0 3 0 】

C_{1-n} -アルキル（ n は2～18の値を有してもよい）という用語は、1～ n 個のC原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、 n -ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

40

C_{2-n} -アルキニル（ n は3～6の値を有する）という用語は、2～ n 個のC原子及びC三重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。特にことわらない限り、アルキニルは1位でC原子を介してその分子の残部に連結される。それ故、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル等の如き用語は用語1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イル等と均等である。これはまた C_{2-n} -アルケニル基にも同様に適用される。

C_{1-n} -アルコキシという用語は C_{1-n} -アルキル-O基（式中、 C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである）を表す。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロボキシ、イソ-プロボキシ、 n -ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、 n -

50

ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキルカルボニルという用語は C_{1-n} -アルキル-C(=O)基（式中、 C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである）を表す。このような基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソ-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソ-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、イソ-ペンチルカルボニル、ネオ-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、イソ-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は3～n個のC原子を有する飽和単炭素環式、二炭素環式、三炭素環式又はスピロ炭素環式の基を表す。このような基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、デカリニル、ビスシクロ〔3.2.1〕オクチル、スピロ〔4.5〕デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。 C_{3-n} -シクロアルキルという用語は飽和単環式基を表すことが好ましい。

【0031】

C_{5-n} -シクロアルケニルという用語は先に定義されたとおりであり、更に少なくとも一つの不飽和C=C二重結合を有する C_{5-n} -シクロアルキルを表す。

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基（式中、 C_{3-n} -シクロアルキルは先に定義されたとおりである）を表す。

トリ-(C_{1-4} -アルキル)シリルという用語は同じ又は2個もしくは3個の異なるアルキル基を有するシリル基を含む。

ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノという用語は同じ又は2個の異なる C_{1-3} -アルキル基を有するアミノ基を含む。

アリールという用語はナフチル又はフェニル、更に好ましくはフェニルを表すことが好ましい。

ヘテロアリールという用語はN、O及びSを含む群から選ばれた1～4個の同じ又は異なるヘテロ原子を有する5員又は6員単環式芳香族環を表す。ヘテロアリールはピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピリジル基もしくはテトラゾリル基、又は1個もしくは2個のメチン基が夫々の場合に窒素原子により置換されているピロリル基、フラニル基、チエニル基もしくはピリジル基を表すことが好ましい。

先に、また後に使用される構造式における命名法（環式基、例えば、フェニル環中の置換基の結合が、環式基の中央に向かって示される）は、特にことわらない限り、この置換基がH原子を有する環式基のあらゆる自由な位置に結合されてもよいことを表す。

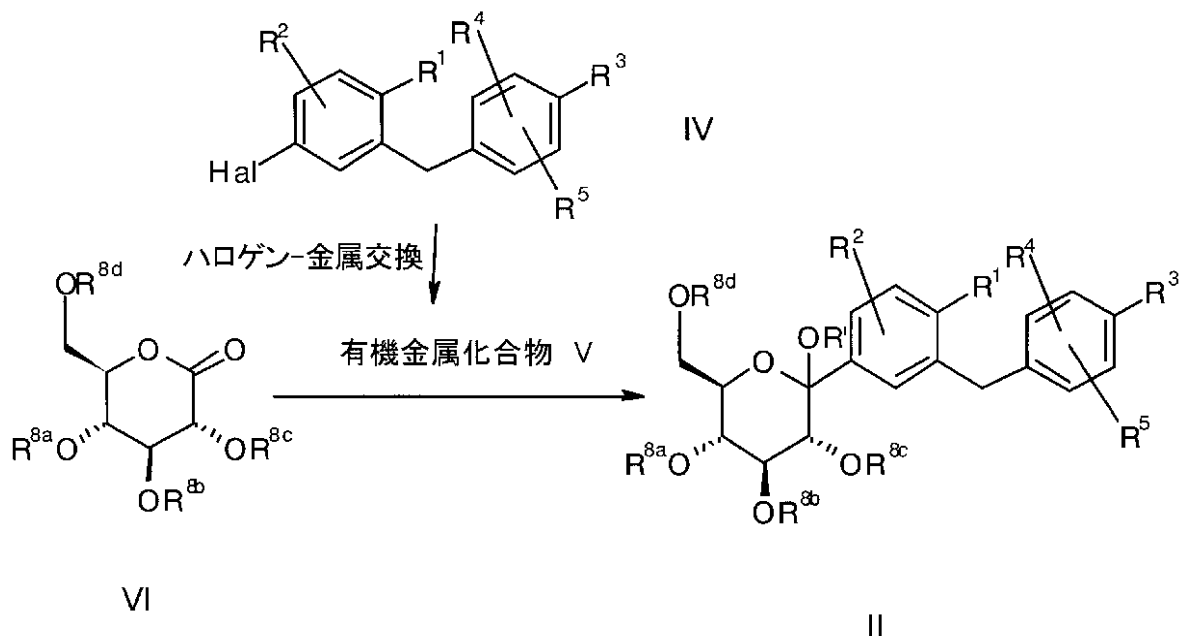
本発明の化合物は原則として知られている合成の方法を使用して得られてもよい。化合物は以下に更に詳しく記載される本発明の下記の方法により得られることが好ましい。

本発明の式IIのグルコース誘導体はD-グルコノラクトン又はその誘導体から有機金属化合物の形態の所望のベンジルベンゼン化合物を付加することにより合成されてもよい（スキーム1）。

スキーム1：グルコノラクトンへの有機金属化合物の付加

【0032】

【化 1 1】



10

【0033】

20

スキーム 1 の反応は一般式 IV (式中、Hal は塩素、臭素、又はヨウ素を表す) のハロゲン化ベンジルベンゼン化合物から出発して行なわれることが好ましい。ベンジルベンゼンのグリニヤール試薬又はリチウム試薬(V)は相当する塩素化、臭化又はヨウ化ベンジルベンゼン IV から所謂ハロゲン-金属交換反応により、又はその金属を炭素-ハロゲン結合に挿入することにより調製されてもよい。相当するリチウム化合物 V を合成するためのハロゲン-金属交換は、例えば、有機リチウム化合物、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム又は *tert*-ブチルリチウムを用いて行なわれてもよい。同様のマグネシウム化合物はまた金属化方法を促進し得る付加的な塩、例えば、塩化リチウムを用いないで、又はその存在下で好適なグリニヤール試薬、例えば、イソプロピル-もしくは *sec*-ブチルマグネシウムプロミドもしくはクロリド又はジイソプロピル-もしくはジ-*sec*-ブチルマグネシウムとのハロゲン-金属交換により生成されてもよい。その特別な金属交換有機マグネシウム化合物はまた好適な前駆体から *in situ* 生成されてもよい(例えば、Angew. Chem. 2004, 116, 3396-3399 及び Angew. Chem. 2006, 118, 165-169 並びにこれらの中に引用された文献を参照のこと)。加えて、例えば、ブチルマグネシウムクロリドもしくはプロミド又はイソプロピルマグネシウムクロリドもしくはプロミドとブチルリチウムを合わせることにより得られる有機マグネシウム化合物のアート錯体が、同様に使用されてもよい(例えば、Angew. Chem. 2000, 112, 2594-2596 及び Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4841-4844 並びにこれらの中に引用された文献を参照のこと)。

30

【0034】

40

そのハロゲン-金属交換反応は好ましくは 40 ~ -100 °C、特に好ましくは 10 ~ -80 °C で、不活性溶媒又はこれらの混合物、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン又はこれらの混合物中に行なわれる。こうして得られたマグネシウム又はリチウム誘導体化合物は必要により金属塩、例えば、三塩化セリウム、塩化亜鉛もしくは臭化亜鉛、塩化インジウムもしくは臭化インジウムと金属交換されて付加に適した別の有機金属化合物(V)を生成してもよい。また、有機金属化合物 V はまた金属をハロ芳香族化合物 IV の炭素-ハロゲン結合に挿入することにより調製されてもよい。リチウム又はマグネシウムがこの変換に適した元素金属である。その挿入は溶媒、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド及びこれらの混合物中で -80 °C から 100 °C まで、好ましくは -70 °C から 40 °C までの範囲の温度で達成し得る。自然反応が起こら

50

ない場合には、金属の前活性化、例えば、1,2-ジブromoエタン、ヨウ素、トリメチルシリルクロリド、酢酸、塩酸による処理及び／又は音波処理が必要であるかもしれない。グルコノラクトン又はその誘導体(VI)への有機金属化合物Vの付加は好ましくは40 ~ -100の温度、特に好ましくは0 ~ -80 で、不活性溶媒又はその混合物中で行なわれて式IIの化合物を得る。全ての以上の反応は空気中に行なわれてもよいが、アルゴン及び窒素の如き不活性ガス雰囲気下の実行が好ましい。金属化及び／又はカップリング反応はまた、例えば、WO 2004/076470に記載された方法と同様にして、マイクロリアクター及び／又はマイクロミキサー（これらは高い交換速度を可能にする）中に行なわれてもよい。適当に保護されたグルコノラクトンVIへの金属化フェニル基Vの付加に適した溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリドン及びこれらの混合物である。

10

【0035】

その付加反応は更なるアジュバントを用いなくて、又は遅く反応するカップリングパートナーの場合には促進剤、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 又は Me_3SiCl の存在下で行なわれてもよい(M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994を参照のこと)。スキーム1中の置換基 R^8 の好ましい定義はベンジル、置換ベンジル、アリル、トリアルキルシリル、特に好ましくはトリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、アリル、4-メトキシベンジル及びベンジルである。二つの隣接置換基 R^8 が一緒に結合される場合、これらの二つの置換基は好ましくはベンジリデンアセタール、4-メトキシベンジリデンアセタール、イソプロピルケタールの一部であり、又はピラノースの隣接酸素原子とそのブタンの2位及び3位を介して結合される2,3-ジメトキシ-ブチレンとジオキサンを構成する。基 R' は好ましくは水素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル又は C_{1-4} -アルキルオキシカルボニル、特に好ましくは水素、メチル又はエチルを表す。基 R' はグルコノラクトンVIへの有機金属化合物V又はその誘導体の付加後に導入される。 R' が水素又は C_{1-4} -アルキルに等しい場合、その反応溶液は酸、例えば、酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、又は塩酸の存在下でアルコール、例えば、メタノールもしくはエタノール又は水で処理される。 R' はまた水素化合物IIの調製後にその化合物を酸性条件下でアルコールと反応させることにより結合されてもよい。 R' を取り付ける間に、保護基 R^8 は使用される反応条件下で不活性の場合に開裂されて相当するプロトン化化合物、即ち、 R^8 がHに等しい化合物IIを生じてもよい。

20

30

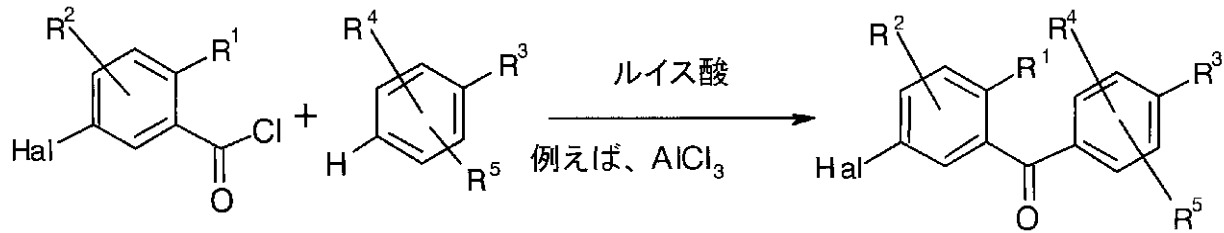
式IVのハロ芳香族化合物の合成は有機化学における通常の変換又は少なくとも有機合成における専門家の文献(とりわけ、J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 及びその中に引用された文献を参照のこと)から知られている方法を使用して行なわれてもよい。更に特別には、芳香族化合物の合成のための遷移金属及び有機金属化合物の使用が異なる論文に詳述されていた(例えば、L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997 及びこれらの中に引用された文献を参照のこと)。以下に記載される合成戦略が、例として、この実証を与える。加えて、アグリコン部分がまた同じ合成アプローチを使用して既に存在するピラノース部分と集合されてもよい。

40

スキーム2：ジアリールケトンフラグメントの合成

【0036】

【化 1 2】



【 0 0 3 7 】

10

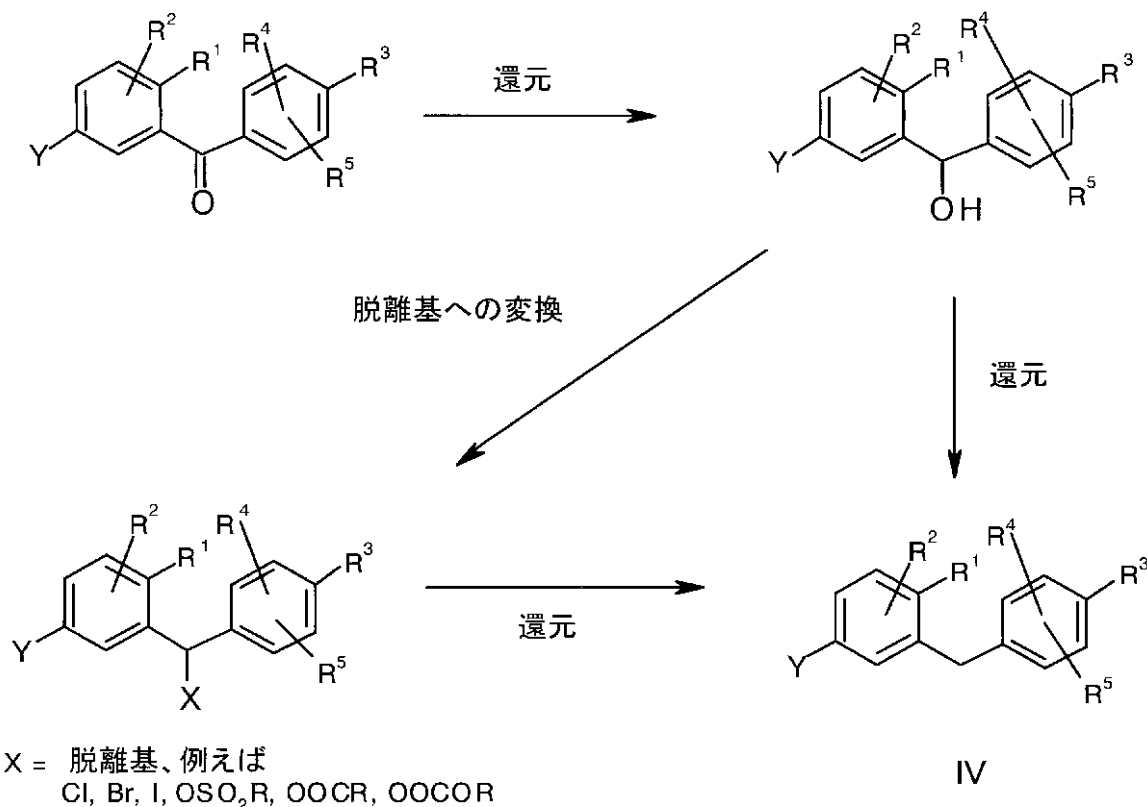
スキーム 2 はフリーデル-クラフツアシル化条件又はこれらの変化を適用して塩化ベンゾイル及び第二芳香族基から出発して式IVのハロ芳香族化合物の合成に利用し得る前駆体化合物の調製を示す。この古典的反応は広い基質範囲を有し、触媒量又は化学量論量で使用する触媒、例えば、 AlCl_3 、 FeCl_3 、ヨウ素、鉄、 ZnCl_2 、硫酸、又はトリフルオロメタンスルホン酸の存在下で普通に行なわれる。塩化ベンゾイルに代えて、相当するカルボン酸、酸無水物、エステル又はベンゾニトリルが同様に使用されてもよい。これらの反応は塩素化炭化水素、例えば、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロエタン中で -30 から 120 までの温度、好ましくは $30 \sim 100$ で優先的に行なわれる。しかしながら、無溶媒反応又はマイクロウェーブオープン中の反応がまた可能である。

スキーム 3: ジアリールメタンへのジアリールケトン及びジアリールメタノールの還元

20

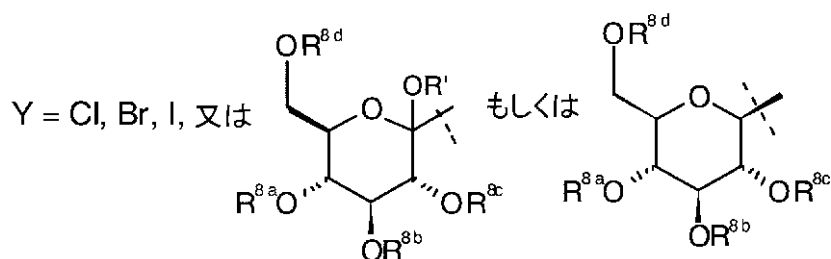
【 0 0 3 8 】

【化 1 3】



10

20



30

【 0 0 3 9 】

スキーム 3 中で、置換基 R は C_{1-3} -アルキル又はアリールを表す。ジアリールケトン又はジアリールメタノールから出発して、ジアリールメタンが一つ又は二つの反応工程で入手し得る。ジアリールケトンは相当するジフェニルメタノールを経由して 2 工程で、又は 1 工程でジアリールメタンに還元されてもよい。その 2 工程別法では、ケトンが還元剤、例えば、水素化金属、例えば、 NaBH_4 、 LiAlH_4 又は iBu_2AlH で還元されてアルコールを生成する。得られるアルコールはルイス酸、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 InCl_3 もしくは AlCl_3 又はブレンステッド酸、例えば、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、もしくは酢酸の存在下で還元剤、例えば、 Et_3SiH 、 NaBH_4 、又は Ph_2SiClH で所望のジフェニルメタンに変換し得る。

ケトンから出発してジフェニルメタンを得るその 1 工程方法は、例えば、シラン、例えば、 Et_3SiH 、ホウ水素化物、例えば、 NaBH_4 又は水素化アルミニウム、例えば、 LiAlH_4 を用いてルイス酸又はブレンステッド酸、例えば $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩化アルミニウム、又は InCl_3 の存在下で行なわれてもよい。これらの反応は好ましくは溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、又はこれらの混合物中で $-30 \sim 150$ の温度、好ましくは $20 \sim 100$ で行なわれる。遷移金属触媒、例えば、 Pd / 木炭の存在下の水素による還元が合成の別の可能な方法である。ウォルフ-キシシュナーによる還元又はその別法がまた可能である。ケトンが最初にヒドラジン又はその誘導体、例えば、1,2-ビス(*tert*-ブチルジメチルシリル)ヒドラジンでヒドラゾンに変換され、これが強塩基性反応条件及び

40

50

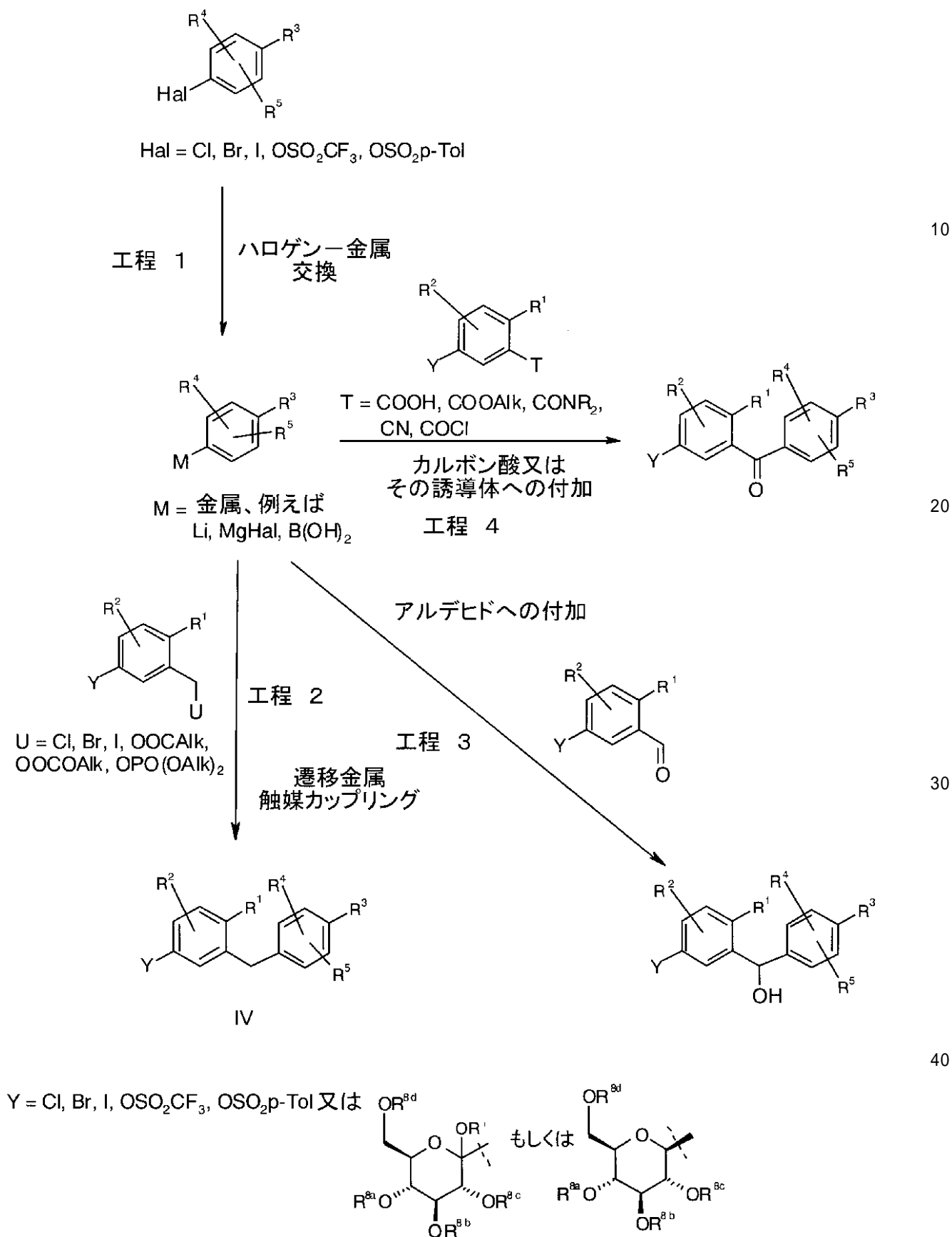
加熱下で分解してジフェニルメタン及び窒素を生成する。その反応は一つの反応工程で、又はヒドラゾンもしくはその誘導体の単離後に二つの別々の反応工程で行なわれてもよい。好適な塩基として、例えば、溶媒、例えば、エチレングリコール、トルエン、DMSO、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール又はtert-ブタノール中のKOH、NaOH又はKOtBuが挙げられ、無溶媒反応がまた可能である。これらの反応は20～250℃、好ましくは80～200℃の温度で行なわれてもよい。ウォルフ-キシュナー還元の塩基性条件の代案は酸性条件下で行なわれるクレメンセン還元であり、これがここでまた使用されてもよい。そのジアリールメタノール中のアルコール官能基はまた最初に一層良好な脱離基、例えば、クロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、カルボネート、ホスフェート、又はスルフェートに変換されてもよく、そのジアリールメタンを生成するためのその後の還元工程は有機化学文献に広く記載されている。

10

スキーム4：ジアリールメタン単位及びその可能な前駆体化合物の合成

【0040】

【化 1 4】



【0041】

スキーム 4 中、“Alk” という用語は C₁₋₃-アルキルを表し、また夫々の置換基 R は互いに独立に H、C₁₋₃-アルキル及び C₁₋₃-アルコキシからなる群から選ばれる。スキーム 4 は

10

20

30

40

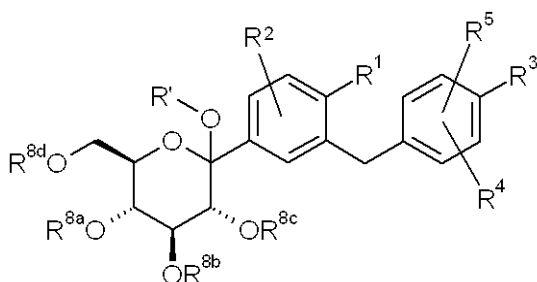
50

金属化フェニル基から出発してジアリールメタン及びこれらの可能な前駆体化合物の合成を概要説明する。リチウム又はマグネシウム置換芳香族化合物は、例えば、ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムハロゲン化物、もしくはジイソプロピルマグネシウムとのハロゲン-金属交換反応により、又はハロゲン-炭素結合への元素金属の挿入により塩素化、臭素化、又はヨウ素化芳香族化合物から合成し得る。相当するホウ素置換化合物、例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、又はジアルキルアリールボランは、これらの金属化フェニル基からホウ素求電子試薬、例えば、ボロン酸エステル又はその誘導体との反応により入手し得る。加えて、ボリル化(borylated)芳香族化合物はまた遷移金属、例えば、パラジウム触媒反応（例えば、Tetrahedron Lett. 2003, p. 4895-4898 及びその中に引用された文献を参照のこと）により相当するハロゲン化又は擬ハロゲン化前駆体とジボロン化合物又はボラン化合物から調製されてもよい。リチウム又はマグネシウム置換フェニル化合物はベンズアルデヒド（工程3）そして安息香酸又はこれらの誘導体（工程4）、例えば、安息香酸エステル、ベンズアミド、例えば、ワインレブ型のベンズアミド、ベンゾニトリル、又は塩化ベンゾイルに付加する。これらの反応は主として付加的な金属触媒又は別の金属、例えば、セリウム、インジウムもしくは亜鉛への金属交換を用いに行なわれてもよく、時折、後者の代案の一つの使用が有利である。アリールボロン酸はロジウム触媒によりベンズアルデヒドに付加されて夫々のジアリールメタノールを完成し得る（例えば、Adv. Synth. Catal. 2001, p. 343-350 及びその中に引用された文献を参照のこと）。更に、アリールボロン酸、これらのエステル、ジアルキルアリールボラン、又はアリールトリフルオロボレートは遷移金属、例えば、パラジウム、ジアリールケトンを送出するその錯体又は塩により媒介されて塩化ベンゾイルとカップリングされてもよい。金属化フェニル基はベンジル求電子試薬、例えば、ベンジルクロリド、プロミド、又はヨージドと反応させられてジアリールメタンを与え得る。リチウム又はマグネシウム誘導体化フェニル化合物は有利であるが、常に必要とは限らないで遷移金属、例えば、銅、鉄、又はパラジウムの存在下で反応させられる（例えば、Org. Lett. 2001, 3, 2871-2874 及びその中に引用された文献を参照のこと）。リチウム又はマグネシウムから、例えば、ホウ素、スズ、ケイ素、又は亜鉛への金属交換は夫々、例えば、相当する芳香族ボロン酸、スタナン、シラン又は亜鉛化合物を完成し、これらはベンジル求電子試薬、例えば、ベンジルハロゲン化物、カーボネート、ホスフェート、スルホネート、又はカルボン酸エステルとのカップリングを受けてもよい。その反応は遷移金属、例えば、パラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄の存在下で行なわれる（例えば、Tetrahedron Lett. 2004, p. 8225-8228 及びOrg. Lett. 2005, p. 4875-4878 並びにこれらの中で引用された文献を参照のこと）。

一般式 I の化合物を調製するために、本発明の方法 a) では、一般式 II

【0042】

【化15】



II

【0043】

（式中、 $R^1, R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりであり、かつ

$R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}$ は先に定義されたとおりであり、また互いに独立に、例えば、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、トリアルキルシリル、アリル、ベンジルもしくは置換ベンジルを表し、又は夫々の場合に二つの隣接基 $R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}$ がベンジリデンアセタール、ジイソプロピルシリ

リデンケタールもしくはイソプロピリデンケタール又は2,3-ジメトキシ-ブチレン基（これはそのブチレン基の2位及び3位を介してピラノース環の酸素原子に結合されてそれらと置換ジオキサンを形成する）と合わされる）

の化合物（これは前記されたように得られてもよい）が、ルイス酸又はブレンステッド酸の存在下で還元剤と反応させられる。

【0044】

その反応に適した還元剤として、例えば、シラン、例えば、トリエチルシラン、トリプロピルシラン、トリイソプロピルシランもしくはジフェニルシラン、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化亜鉛、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又はヨウ化サマリウムが挙げられる。その還元は好適なブレンステッド酸、例えば、塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸もしくは酢酸、又はルイス酸、例えば、三フッ化ホウ素エーテラート、トリメチルシリルトリフレート、四塩化チタン、四塩化スズ、スカンジウムトリフレートもしくはヨウ化亜鉛を用い

10

ないで、又はその存在下で行なわれる。使用される還元剤及び酸に応じて、その反応は溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、水又はこれらの混合物中で-60 ~ 120 の温度で行なわれてもよい。試薬の一つの特に好適な組み合わせは、例えば、トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテラートからなり、これはアセトニトリル又はジクロロメタン中で-60 ~ 60 の温度で都合良く使用される。更に、水素が記載された変換のために遷移金属触媒、例えば、パラジウム/木炭又はラネーニッケルの存在下

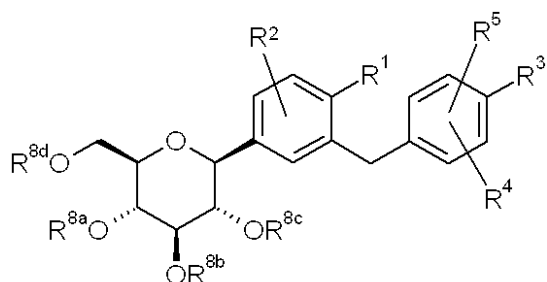
20

で、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、水又は酢酸中で使用されてもよい。

また、一般式 I の化合物を調製するために、本発明の方法b)によれば、一般式 III

【0045】

【化16】



III

30

【0046】

（式中、R¹ ~ R⁵ は先に定義されたとおりであり、かつ

R^{8a} ~ R^{8d} は先に定義された保護基の一つ、例えば、アシル基、アリル基、アリールメチル基、アセタール基、ケタール基又はシリル基を表す）

の化合物（これは、例えば、前記されたように式IIの化合物からの還元により得られてもよい）中で、保護基が開裂される。

使用したアシル保護基は、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で、又はアルカリ金属塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で加水分解により、又は、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0 ~ 120 の温度、好ましくは10 ~ 100 の温度で非プロトンの開裂される。トリフルオロアセチル基は、必要により酢酸の如き溶媒の存在下で50 ~ 120 の温度で塩酸の如き酸で処理することにより、又は必要によりテトラヒドロフランもしくはメタノールの如き溶媒の存在下で0 ~ 50 の温度で水酸化ナトリウム溶液で処理することにより開裂されることが好ましい。

40

使用したアセタール又はケタール保護基は、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば

50

、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で加水分解により、又は、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0～120 の温度、好ましくは10～100 の温度で非プロトンの開裂される。

【0047】

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

水性又はアルコール性溶媒中で、酸、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸がまた好適である。有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタン中の開裂のために、フッ化物試薬、例えば、フッ化テトラブチルアンモニウムを使用することがまた好適である。

ベンジル基、メトキシベンジル基又はベンジロキシカルボニル基は、例えば、水添分解により、例えば、パラジウム/木炭の如き触媒の存在下で好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中で、必要により塩酸の如き酸を添加して、0～100 の温度、好ましくは20～60 の周囲温度で、1～7 バール、好ましくは3～5 バールの水素圧のもとに水素を使用して有利に開裂される。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基はトリフルオロ酢酸中でアニソールの存在下で開裂されることが好ましい。

tert.ブチル基又はtert.ブチロキシカルボニル基は必要により溶媒、例えば、塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルを使用して、トリフルオロ酢酸又は塩酸の如き酸による処理により、又はヨードトリメチルシランによる処理により開裂されることが好ましい。

上記反応において、存在する反応性基、例えば、エチニル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基は通常の保護基（これらはその反応後に再度開裂される）により反応中に保護されてもよい。

例えば、エチニル基の保護基はトリアルキルシリル、例えば、トリメチルシリル及びトリイソプロピルシリル又はジアルキル-ヒドロキシメチル、例えば、2-ヒドロキシイソプロポ-2-イルであってもよい。

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

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

【0048】

更に、得られた一般式 I の化合物は前記のようにそれらの鏡像体及び/又はジアステレオマーに分割されてもよい。こうして、例えば、シス/トランス混合物はそれらのシス異性体及びトランス異性体に分割されてもよく、また少なくとも一つの光学活性炭素原子を有する化合物はそれらの鏡像体に分離されてもよい。

こうして、例えば、シス/トランス混合物はクロマトグラフィーによりそのシス異性体及びトランス異性体に分割されてもよく、ラセミ体として生じる得られた一般式 I の化合物はそれ自体知られている方法(Allinger N. L. 及びElieil E. L. 著“Topics in Stereochemistry”, Vol. 6, Wiley Interscience, 1971を参照のこと)によりそれらの光学鏡像体に分離されてもよく、また少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式 I の化合物はそれ自体知られている方法を使用して、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によりそれらの物理的・化学的相違に基づいてそれらのジアステレオマーに分割されてもよく、これらの化合物がラセミ形態で得られる場合には、それらが続いて上記のように鏡像体に分離されてもよい。

鏡像体はキラル相によるカラム分離もしくは光学活性溶媒による再結晶により、又は光学活性物質（これはラセミ化合物と塩又は誘導体、例えば、エステル又はアミドを生成する）、特に酸及びその活性化誘導体またはアルコールと反応させ、こうして得られた塩又

10

20

30

40

50

は誘導体のジアステレオマー混合物を、例えば、それらの溶解性の相違に基づいて分離することにより分離されることが好ましく、一方、遊離鏡像体は好適な薬剤の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から放出し得る。普通使用される光学活性酸は、例えば、酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-形態及びL-形態である。光学活性アルコールは、例えば、(+)-メントール又は(-)-メントールであってもよく、またアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってもよい。

【0049】

更に、式Iの化合物はそれらの塩、特に医薬用のために無機酸又は有機酸とのそれらの生理学上許される塩に変換し得る。この目的に使用し得る酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

更に、得られた化合物はアミノ酸、特にアルファ-アミノ酸、例えば、プロリン又はフェニルアラニン（これらは高い結晶性の如き特に有利な性質を有し得る）との混合物、例えば、1:1又は1:2の混合物に変換されてもよい。

本発明の化合物はまた下記の実施例に記載された方法を使用して有利に得られ、これらはまたこの目的のために文献から当業者に知られている方法、例えば、WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO 2006/064033、WO 06/108842、WO 2006/120208及び米国特許出願US 2003/0114390に記載された方法と組み合わせられてもよい。

既に記載したように、本発明の一般式Iの化合物及びこれらの生理学上許される塩は有益な薬理学的性質、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、好ましくはSGLT2に対する抑制効果を有する。

【0050】

新規化合物の生物学的性質は以下のようにして調べられてもよい。

SGLT-2活性を抑制する物質の能力はCHO-K1細胞系（ATCC No. CCL 61）又はHEK293細胞系（ATCC No. CRL-1573）（これは発現ベクターpZeoSV（インビトロゲン、EMBL受理番号L36849）で安定にトランスフェクトされ、これはヒトナトリウムグルコース共輸送体2のコーディング配列のためのcDNA（Genbank Acc. No. NM 003041）を含む）（CHO-hSGLT2又はHEK-hSGLT2）が使用される試験セットアップで実証し得る。これらの細胞系は¹⁴C標識アルファ-メチル-グルコピラノシド（¹⁴C-AMG、アメーシャム）をナトリウム依存様式で細胞の内部に輸送する。

SGLT-2アッセイは以下のように行なわれる。

CHO-hSGLT2細胞を10%のウシ胎児血清及び250 µg/mlのゼオシン（インビトロゲン）を含むハムF12培地（パイオウィッテカー）中で培養し、HEK293-hSGLT2細胞を10%のウシ胎児血清及び250 µg/mlのゼオシン（インビトロゲン）を含むDMEM培地中で培養する。細胞をPBSで2回洗浄し、続いてトリプシン/EDTAで処理することにより培養フラスコから脱着する。細胞培地の添加後に、細胞を遠心分離し、培地中で再懸濁させ、キャシイ細胞カウンター中でカウントする。次いでウェル当たり40,000の細胞をポリ-D-リシンで被覆された白色の96ウェルプレートに接種し、37 °C、5%のCO₂で一夜インキュベートする。細胞をアッセイ緩衝液（ハンクス平衡塩溶液、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄及び10 mM HEPES (pH7.4)、50 µg/mlのゲンタマイシン）250 µlで2回洗浄する。次いでアッセイ緩衝液250 µl及び試験化合物5 µlを夫々のウェルに添加し、プレートを更に15分間にわたってインキュベーター中でインキュベートする。10%のDMSO 5 µlを陰性対照として使用する。¹⁴C-AMG (0.05 µCi) 5 µlを夫々のウェルに添加することにより反応を開始する。37 °C、5%のCO₂で2時間のインキュベーション後に、細胞をPBS (20 µl) 250 µlで再度洗浄し、次いで0.1N NaOH 25 µlの添加により溶解する（37 °Cで5分間）。マイクロシント20（パッカード）200 µlを夫々のウェルに添加し、インキュベーション

を37℃で更に20分間続ける。このインキュベーション後に、¹⁴Cシンチレーションプログラムを使用して吸収された¹⁴C-AMGの放射能をトップカウント（パッカード）中で測定する。

【0051】

ヒトSGLT1に関する選択性を測定するために、同様の試験をセットアップし、この場合、hSGLT2 cDNAに代えてhSGLT1に関するcDNA（Genbank Acc. No. NM000343）をCHO-K1細胞又はHEK293細胞中で発現する。

本発明の一般式Iの化合物は、例えば、1000 nM以下、特に200 nM以下、最も好ましくは50 nM以下のEC50値を有し得る。

SGLT活性を抑制するそれらの能力に鑑みて、本発明の化合物及びそれらの相当する医薬上許される塩はSGLT活性、特にSGLT-2活性の抑制により影響し得る全てのこれらの症状又は疾患の治療及び／又は予防治療に適している。それ故、本発明の化合物は疾患、特に代謝障害、又は症状、例えば、1型及び2型真性糖尿病、糖尿病の合併症（例えば、網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性の足の疾患、潰瘍、巨大脈管障害）、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖、高インスリン症、グルコース代謝障害、インスリン耐性、代謝症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム硬化症及び関連の疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症の予防又は治療に特に適している。これらの物質はまたベータ細胞変性、例えば、アポトーシス又は膵臓ベータ細胞の壊死を予防するのに適している。これらの物質はまた膵臓細胞の機能を改善又は回復し、また膵臓ベータ細胞の数及びサイズを増大するのに適している。本発明の化合物はまた利尿薬又は抗高血圧薬として使用されてもよく、急性腎不全の予防及び治療に適している。

本発明の化合物の投与により、肝臓中の脂肪の異常な蓄積が軽減又は抑制し得る。それ故、本発明の別の局面に従って、本発明の化合物又は医薬組成物が投与されることを特徴とする、これらを要する患者の肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は症状を予防し、遅くし、遅延し、又は治療するための方法が提供される。肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は症状は特に一般的な脂肪肝臓、非アルコール性脂肪肝臓（NAFL）、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、過栄養誘発脂肪肝臓、糖尿病性脂肪肝臓、アルコール誘発脂肪肝臓又は中毒性脂肪肝臓からなる群から選ばれる。

特に、本発明の化合物（それらの生理学上許される塩を含む）は、糖尿病、特に型1真性糖尿病及び型2真性糖尿病、及び／又は糖尿病の合併症の予防又は治療に適している。

加えて、本発明の化合物は過剰体重、肥満（クラスI、クラスII及び／又はクラスIIIの肥満を含む）、内臓肥満及び／又は腹部肥満の予防又は治療に特に適している。

【0052】

治療又は予防のための相当する活性を得るのに必要とされる用量は投与すべき化合物、患者、病気又は症状の性質及び重度並びに投与の方法及び頻度に通常依存し、患者の医師が決めるべきである。適当に、用量は夫々の場合に1日1～4回投与されて、静脈内経路により1mgから100mgまで、好ましくは1～30mg、また経口経路により、1～1000mg、好ましくは1～100mgであってもよい。この目的のために、本発明の化合物は一種以上の通常の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に、必要によりその他の活性物質と一緒に製剤化されて、通常のカプセル製剤、例えば、単錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液又は座薬を製造し得る。

本発明の化合物はまた、特に上記疾患及び症状の治療及び／又は予防のために、その他の活性物質と連係して使用されてもよい。このような組み合わせに適しているその他の活性物質として、例えば、記載された指示の一つに関して本発明のSGLTアンタゴニストの治療効果を強化し、かつ／又は本発明のSGLTアンタゴニストの用量が減少されることを可能にするものが挙げられる。このような組み合わせに適している治療薬として、例えば、抗

糖尿病薬、例えば、メトフォルミン、スルホニル尿素（例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド）、ナテグリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、PPAR-ガンマ-アゴニスト（例えば、G1262570）及びアンタゴニスト、PPAR-ガンマ/アルファモジュレーター（例えば、KRP297）、アルファ-グルコシダーゼインヒビター（例えば、アカルボース、ボグリボース）、DPPIVインヒビター（例えば、LAF237、MK-431）、アルファ2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体（例えば、エキセンジン-4）又はアミリンが挙げられる。そのリストはまたタンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓中の脱調節されたグルコース生成に影響する物質、例えば、グルコース-6-ホスファターゼ、又はフラクトース-1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスフォリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルベートデヒドロキナーゼのインヒビター、脂質低下薬、例えば、HMG-CoA-還元酵素インヒビター（例えば、シムバスタチン、アトルバスタチン）、フィブレート（例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸及びその誘導体、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-デルタアゴニスト、ACATインヒビター（例えば、アバシミベ）又はコレステロール吸収インヒビター、例えば、エゼチミベ、胆汁酸結合物質、例えば、コレスチラミン、イレウスの胆汁酸輸送のインヒビター、HDL増大化合物、例えば、CETPインヒビターもしくはABC1レギュレーター又は肥満を治療するための活性物質、例えば、シブトラミン又はテトラヒドロリボスタチン、デクスフェンフルアミン、アキソキン、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、MC4受容体アゴニスト、NPY5もしくはNPY2アンタゴニスト又は3-アゴニスト、例えば、SB-418790又はAD-9677及び5HT_{2c}受容体のアゴニストを含む。

【0053】

更に、高血圧、慢性心不全又はアテローム硬化症に影響するための薬物、例えば、A-IIアンタゴニスト又はACEインヒビター、ECEインヒビター、利尿薬、 α -ブロッカー、Ca-アンタゴニスト、中枢に作用する抗高血圧薬、アルファ-2-アドレナリン作用性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、血小板凝集インヒビター等との組み合わせ又はこれらの組み合わせが好適である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例はカンデサルタン・シレキセチル、カリウムロサルタン、エプロサルタンメシレート、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、しばしばヒドロクロロチアジドの如き利尿薬と組み合わせられて、高血圧及び糖尿病の合併症の治療又は予防に使用されることが好ましい。

尿酸合成インヒビター又は尿酸排泄薬との組み合わせが痛風の治療又は予防に適している。

GABA受容体アンタゴニスト、Naチャンネルブロッカー、トピラマット、タンパク質キナーゼCインヒビター、進行グリケーション最終産物インヒビター又はアルドース還元酵素インヒビターとの組み合わせが糖尿病の合併症の治療又は予防に使用し得る。

上記組み合わせパートナーの用量は通常推奨される最低用量の1/5から通常推奨される用量の1/1までであることが有益である。

それ故、別の局面において、本発明はナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTを抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための、組み合わせパートナーとして上記された活性物質の少なくとも一種と組み合わせられた本発明の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩の使用に関する。これらは代謝疾患、特に先にリストされた疾患又は症状の一種、最も特別には糖尿病又は糖尿病の合併症であることが好ましい。

【0054】

別の活性物質と組み合わせでの、本発明の化合物、又はその生理学上許される塩の使用は同時に、又はずらされた時間に行なわれてもよいが、特に時間の短い間隔内に行なわれ

10

20

30

40

50

てもよい。それらが同時に投与される場合、2種の活性物質と一緒に患者に与えられる。それらがずらされた時間に使用される場合、2種の活性物質は、12時間以下、特に6時間以下の期間内に患者に与えられる。

従って、別の局面において、本発明は、必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に、本発明の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩及び組み合わせパートナーとしての上記活性物質の少なくとも一種を含む医薬組成物に関する。

こうして、例えば、本発明の医薬組成物は必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に本発明の式Iの化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩及び少なくとも一種のアンギオテンシンII受容体アンタゴニストの組み合わせを含む。

本発明の化合物、又はその生理学上許される塩、及びこれらと組み合わせられる付加的な活性物質は一種の製剤、例えば、錠剤又はカプセル中に両方とも一緒に存在してもよく、又は2種の同じもしくは異なる製剤、例えば、所謂パーツのキット中に別々に存在してもよい。

以上及び以下の明細書中、ヒドロキシル基のH原子は夫々の場合に構造式中に明らかに示されない。“周囲温度”という用語は20 から25 までの範囲の温度を意味する。以下の実施例は本発明を説明することを目的とし、それを限定するものではない。

【実施例】

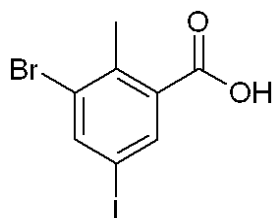
【0055】

出発化合物の調製：

例 I

【0056】

【化17】



【0057】

3-ブromo-5-ヨード-2-メチル-安息香酸

N-ヨードスクシンイミド(5.8 g)を硫酸の氷冷溶液(20 mL)に少しずつ添加した。得られる混合物を40分間攪拌し、その後に硫酸(20mL)に溶解された3-ブromo-2-メチル-安息香酸(5.0 g)を、その溶液温度が5 未満に維持されるような速度で添加した。その混合物を5-10 で更に3時間攪拌し、その後に一夜にわたって室温に温めた。次いでその混合物を砕いた氷(300g)に注ぎ、得られる溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を10% Na₂S₂O₃ 水溶液(2x)、水(3x)、及び食塩水(1x)で連続して洗浄した。有機層を乾燥した(MgSO₄)後、溶媒を減圧で蒸発させて固体を得た。固体を70 の温水ですり碎き、濾過により水から分離し、乾燥させた。固体を少しのエーテルですり碎き、濾過し、乾燥させた後、生成物を白色の固体として得た。

収量：4.9 g (理論値の62%)

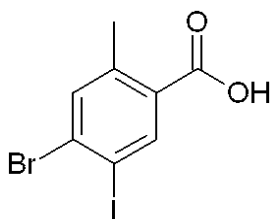
質量スペクトル(ESI⁻): m/z = 339/341 (Br) [M-H]⁻

例 I と同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) 4-ブromo-5-ヨード-2-メチル-安息香酸

【0058】

【化 18】



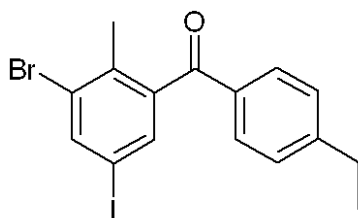
【0059】

質量スペクトル (ESI⁻): m/z = 339/341 (Br) [M-H]⁻

例 II

【0060】

【化 19】



【0061】

(3-ブromo-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

3-ブromo-5-ヨード-2-メチル-安息香酸 (7.3 g) 及びSOCl₂ (70 mL) を還流冷却器と連結されたフラスコ中で合わせた。数滴のDMFを添加し、その混合物を1時間にわたって加熱、還流した。次いで、その反応溶液を減圧で濃縮し、残渣をジクロロメタン (80 mL) 及びエチルベンゼン (15 mL) に吸収させた。得られる溶液を氷浴中で冷却し、三塩化アルミニウム (7.2 g) を少しずつ添加した。次いで、冷却浴を除去し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を砕いた氷に注ぎ、有機相を分離した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を1 M 塩酸、NaHCO₃ 水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。有機相を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた (シクロヘキサン/酢酸エチル 20:1→9:1)。精製された生成物をジイソプロピルエーテルで再結晶した。

収量: 2.6 g (理論値の28%)

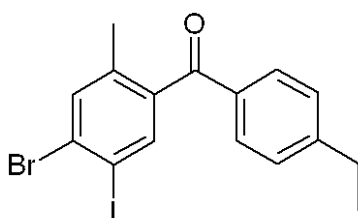
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 429/431 (Br) [M+H]⁺

例 II と同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) (4-ブromo-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン

【0062】

【化 20】



【0063】

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 429/431 (Br) [M+H]⁺

例 III

【0064】

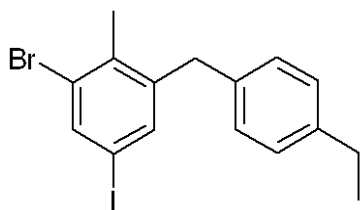
10

20

30

40

【化 2 1】



【 0 0 6 5 】

3-プロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン

ジクロロメタン (10 mL) 及びアセトニトリル (28 mL) 中の (3-プロモ-5-ヨード-2-メチル-フェニル)-(4-エチル-フェニル)-メタノン (4.2 g) 及びトリエチルシラン (4.7 mL) の溶液を氷浴中で冷却した。次いで、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (1.4 mL) を 3 分間にわたって滴下して添加した。その溶液を周囲温度で 14 時間攪拌し、その後に KOH の 25% 水溶液及びジイソプロピルエーテルを添加した。有機相を分離し、水相をジイソプロピルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機相を 2M 水酸化カリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:0->1:1)。

10

収量: 3.5 g (理論値の 86%)

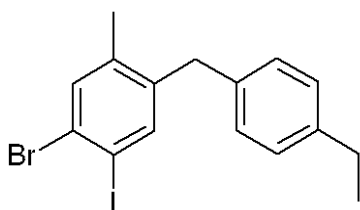
例 III と同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) 2-プロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン

20

【 0 0 6 6 】

【化 2 2】



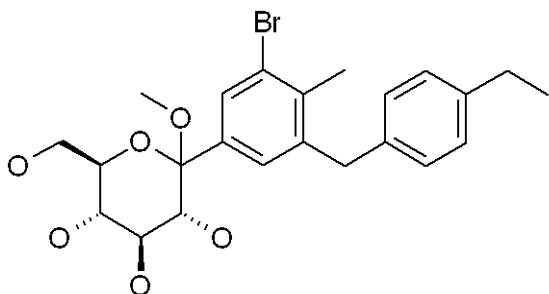
【 0 0 6 7 】

例 IV

30

【 0 0 6 8 】

【化 2 3】



40

【 0 0 6 9 】

1-プロモ-3-(4-エチルベンジル)-5-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-メチル-ベンゼン

THF 中の $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の溶液 (1 モル/L, 10 mL) を THF (20 mL) 中の 3-プロモ-5-(4-エチル-ベンジル)-1-ヨード-4-メチル-ベンゼン (3.5 g) の冷却 (-60) 溶液に滴下して添加した。その溶液を 1 時間の期間にわたって -20 に温め、次いでテトラヒドロフラン (3 mL) 中の 2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン (4.8 g) の溶液をその溶液に添加した。得られる溶液を -5 に徐々に温め、6 時間攪拌した。その反応を NH_4Cl 水溶液で停止し、得られる混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の除去後に、残渣をメタノール

50

(30 mL) に溶解し、メタンスルホン酸 (0.3 mL) で処理した。その溶液を 40 で 6 時間攪拌し、次いで固体 NaHCO_3 の添加により中和した。溶媒を減圧で除去し、残渣を酢酸エチルに吸収させた。その有機溶液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の除去後に、粗生成物を更に精製しないで還元にかけた。

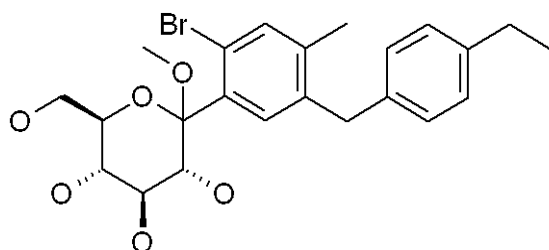
収量: 4.2 g (粗生成物)

例 IV と同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) 1-ブロモ-4-(4-エチルベンジル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-5-メチル-ベンゼン

【0070】

【化24】

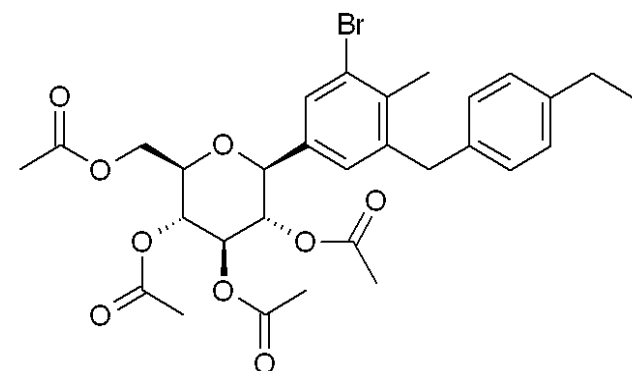


【0071】

例 V

【0072】

【化25】



【0073】

1-ブロモ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

ジクロロメタン (30 mL) 及びアセトニトリル (90 mL) 中の 1-ブロモ-3-(4-エチルベンジル)-5-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-メチル-ベンゼン (4.2 g) 及びトリエチルシラン (3.5 mL) の溶液を -15 に冷却した。次いで三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (2.1 mL) を、その溶液温度が -5 未満に維持されるような速度で滴下して添加した。得られる溶液を氷浴中で更に 0.5 時間攪拌し、次いでその反応を炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により停止した。得られる混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) に吸収させた。得られる溶液を氷浴中で冷却し、ピリジン (4.0 mL)、無水酢酸 (4.3 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.1 g) を連続して添加した。その溶液を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (100 mL) で希釈した。その有機溶液を塩酸 (水中 1 モル/l) で 2 回洗浄し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。減圧下の溶媒の蒸発後に、残渣をエタノールから再結晶した。

収量: 2.7 g (理論値の 53%)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 636/638$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

例 V と同様にして、下記の化合物が得られる。

10

20

30

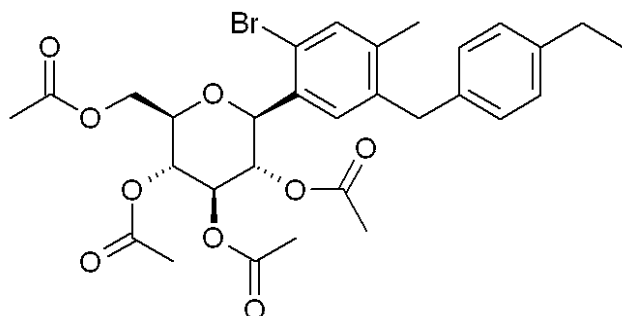
40

50

(1) 1-ブロモ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【0074】

【化26】



10

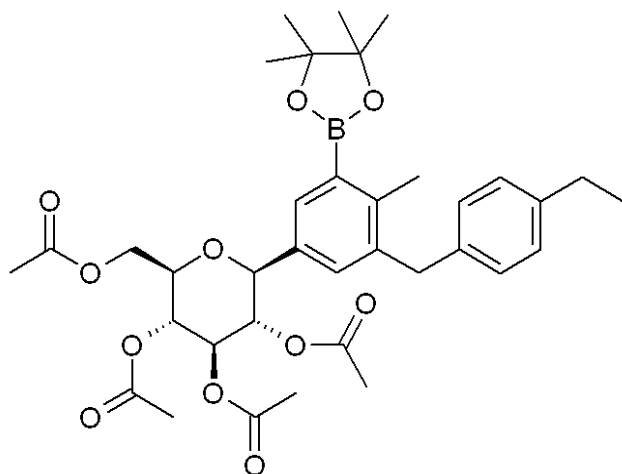
【0075】

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 636/638 (Br) [M+NH₄]⁺

例VI

【0076】

【化27】



20

30

【0077】

3-(4-エチルベンジル)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

Ar雰囲気下に保たれ、攪拌棒を備え、1-ブロモ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン (0.60 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.37 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (43 mg)、ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 1:1 錯体(65 mg)、酢酸カリウム (0.29 g)及びジオキサン (3 mL) を仕込まれたフラスコを100 で加熱した。14時間攪拌した後、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.37 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (43 mg) 及びジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 1:1 錯体の同じ量の別の部分を添加し、その混合物を100 で更に18時間加熱した。室温に冷却した後、その混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、木炭で処理した。濾過後、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させた(硫酸マグネシウム)。溶媒を減圧で除去し、得られる粗生成物を更に精製しないで先に進めた。

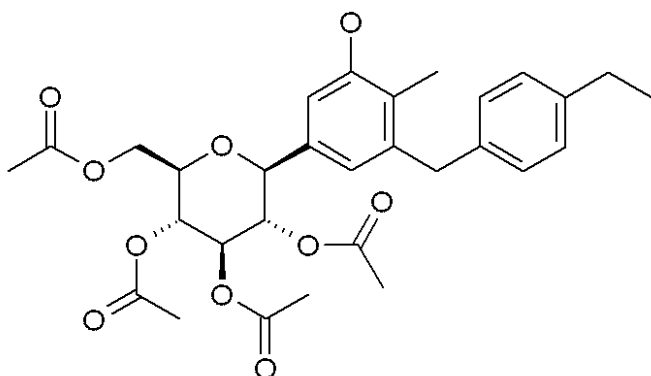
40

収量: 0.65 g (理論値の100%)

例VII

【0078】

【化 2 8】



10

【 0 0 7 9】

3-(4-エチルベンジル)-1-ヒドロキシ-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

酢酸 (3 mL) 中の3-(4-エチルベンジル)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン (0.64 g) の溶液を3時間にわたって過酸化水素溶液 (0.2 mL, 水中35%) で処理した。次いで、酢酸エチル及び水を添加した。有機層を分離し、NaHCO₃ 水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機溶液の乾燥 (硫酸マグネシウム) 後に、溶媒を減圧で除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル2:1->1:2) により精製した。

20

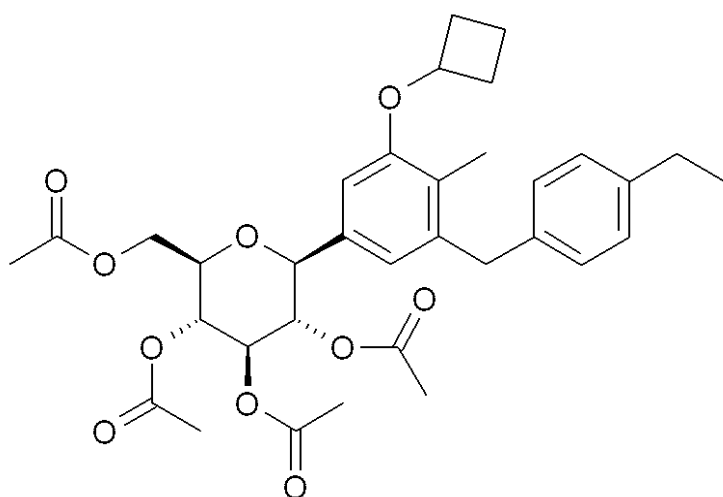
収量: 0.35 g (理論値の65%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 574 [M+NH₄]⁺

例VIII

【 0 0 8 0】

【化 2 9】



30

40

【 0 0 8 1】

1-シクロブトキシ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

THF (0.5 mL) に溶解されたジエチルアゾジカルボキシレート (0.38 g) を THF (2 mL) に溶解された3-(4-エチルベンジル)-1-ヒドロキシ-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン (0.27 g)、シクロブタノール (0.1 mL) 及びトリフェニルホスフィン (0.56 g) に添加した。その混合物を70℃で攪拌しながら一夜加熱した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1->1:3) により精製した。

収量: 0.1 g (理論値の74%)

50

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 628$ [M+NH₄]⁺

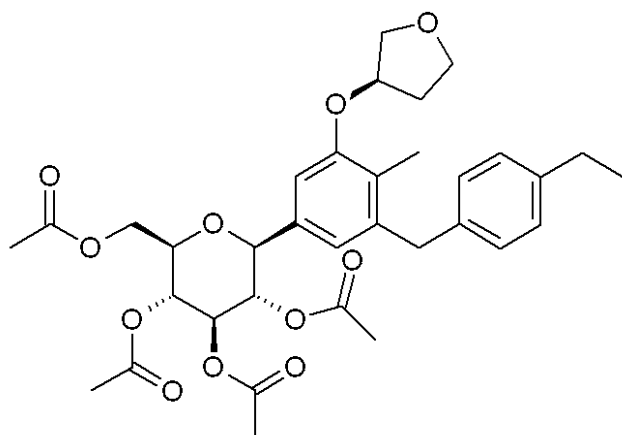
例VIIIと同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) 3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-1-[(R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

(S)-テトラヒドロフラン-3-オールを上記条件下で出発物質として使用した。

【0082】

【化30】



10

【0083】

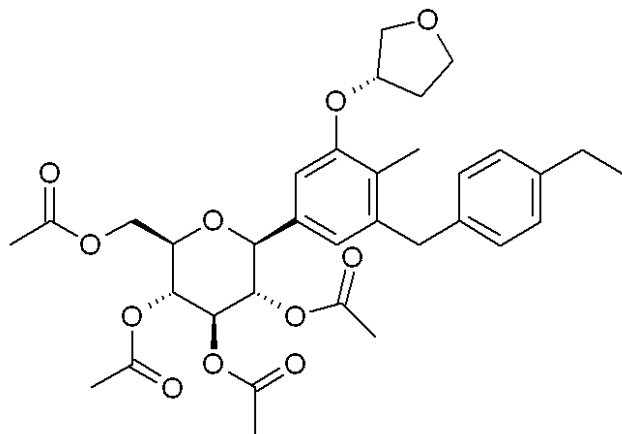
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 644$ [M+NH₄]⁺

(2) 3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-1-[(S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

(R)-テトラヒドロフラン-3-オールを上記条件下で出発物質として使用した。

【0084】

【化31】



30

【0085】

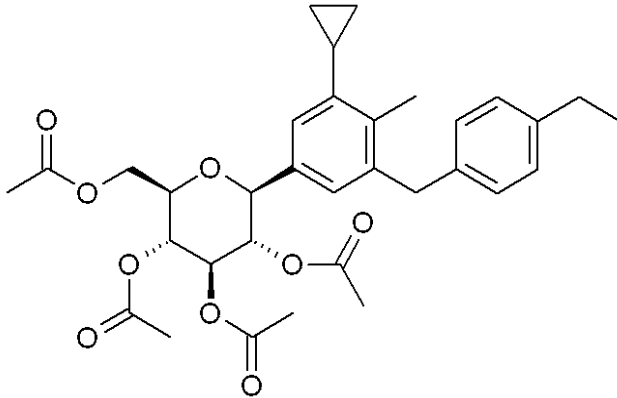
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 644$ [M+NH₄]⁺

例IX

【0086】

40

【化 3 2】



10

【 0 0 8 7 】

3-シクロプロピル-5-(4-エチルベンジル)-4-メチル-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

1-ブromo-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン (0.30 g)、リン酸カリウム(0.38 g)、シクロプロピルボロン酸(50 mg)、トルエン (2 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだフラスコを5分間にわたってArでフラッシュした。次いで、酢酸パラジウム (11 mg) 及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (36 mg) を添加した。そのフラスコをしっかりとシールし、その混合物を100 で一夜撹拌した。室温に冷却した後、その混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、木炭で処理した。濾過後、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させた(硫酸マグネシウム)。溶媒を減圧で除去し、得られる粗生成物を更に精製しないで脱アセチル化にかけた。

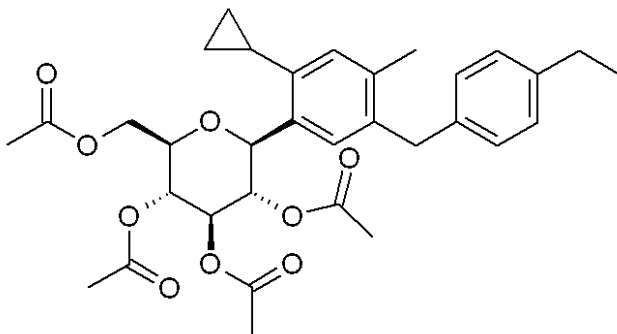
20

例IXと同様にして、下記の化合物が得られる。

(1) 2-シクロプロピル-5-(4-エチルベンジル)-4-メチル-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【 0 0 8 8 】

【化 3 3】



30

【 0 0 8 9 】

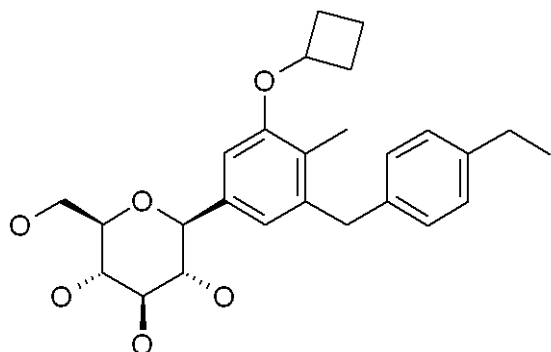
最終化合物の調製：

実施例 1

【 0 0 9 0 】

40

【化 3 4】



10

【0091】

1-シクロブトキシ-3-(4-エチルベンジル)-5-(D-グルコピラノース-1-イル)-2-メチル-ベンゼン

水酸化ナトリウム水溶液 (0.15 mL, 4 モル/L) をメタノール (1 mL) 及びTHF (0.5 mL) に溶解された1-シクロブトキシ-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン (80 mg) に添加した。その溶液を室温で1時間攪拌し、次いで塩酸 (1 モル/L) で中和した。有機溶媒の除去後に、残渣を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、得られる混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、溶媒を蒸発させた。残分をシリカゲルによるクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1:0-→6:1) により精製した。

20

収量: 50 mg (理論値の86%)

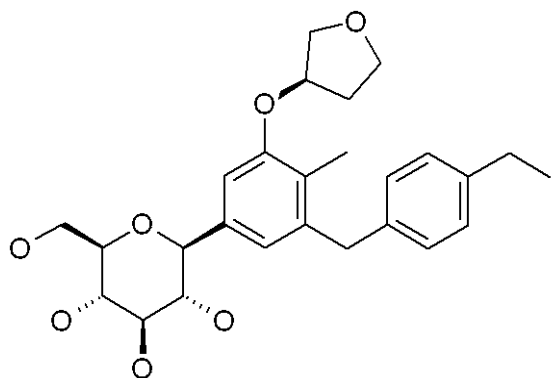
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 460$ [M+NH₄]⁺

実施例 1 と同様にして、下記の化合物が得られる。

(2) 5-(D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-1-[(R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-ベンゼン

【0092】

【化 3 5】



30

【0093】

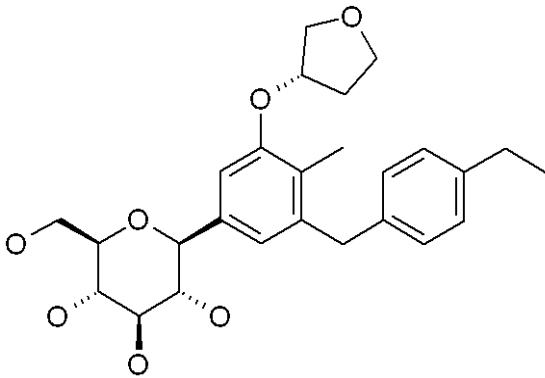
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 476$ [M+NH₄]⁺

40

(3) 5-(D-グルコピラノース-1-イル)-3-(4-エチルベンジル)-2-メチル-1-[(S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-ベンゼン

【0094】

【化 3 6】



10

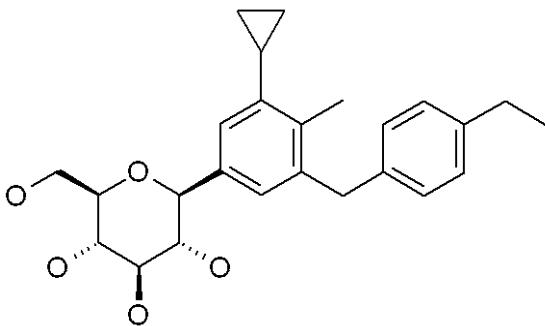
【 0 0 9 5】

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 476$ [M+NH₄]⁺

(4) 3-シクロプロピル-1-(D-グルコピラノース-1-イル)-5-(4-エチルベンジル)-4-メチル-ベンゼン

【 0 0 9 6】

【化 3 7】



20

【 0 0 9 7】

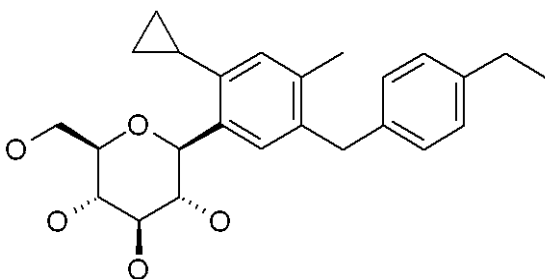
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 430$ [M+NH₄]⁺

(5) 2-シクロプロピル-1-(D-グルコピラノース-1-イル)-5-(4-エチルベンジル)-4-メチル-ベンゼン

30

【 0 0 9 8】

【化 3 8】



40

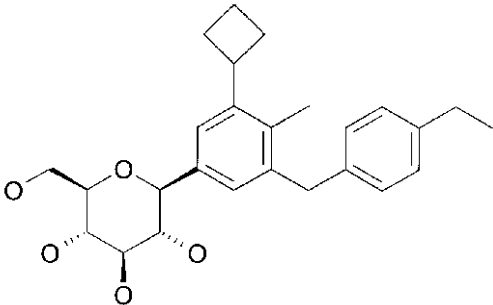
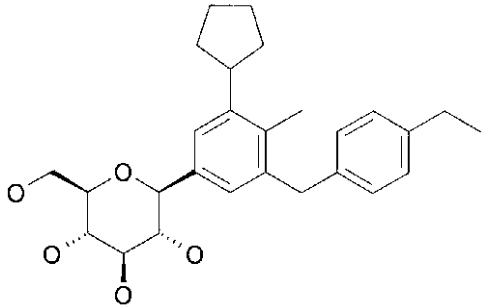
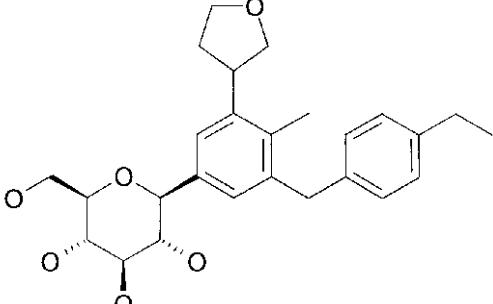
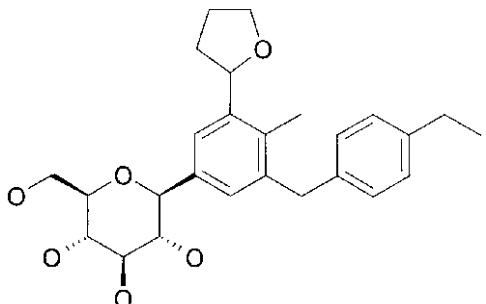
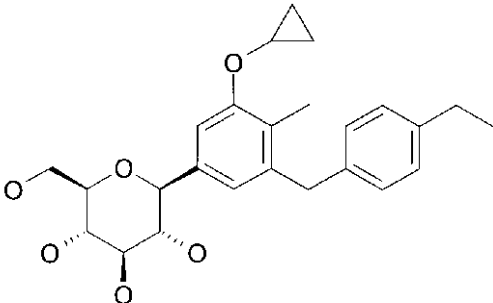
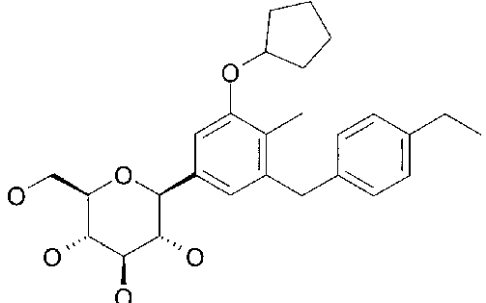
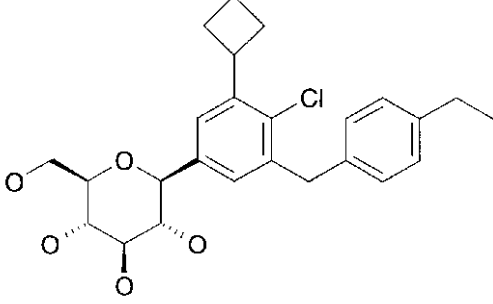
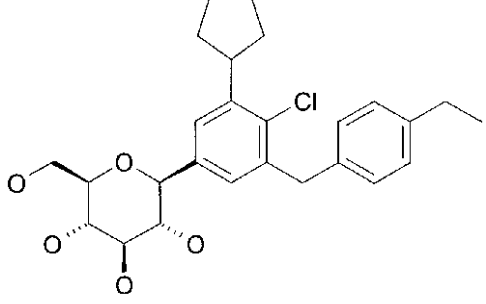
【 0 0 9 9】

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 430$ [M+NH₄]⁺

上記実施例及び文献から知られているその他の方法と同様にして、下記の化合物をまた調製した。

【 0 1 0 0】

【化 3 9】

実施例	構造	実施例	構造
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	

【 0 1 0 1 】

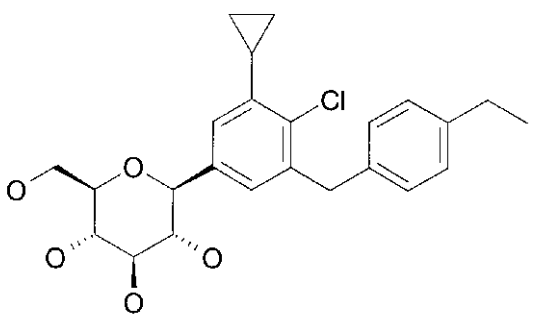
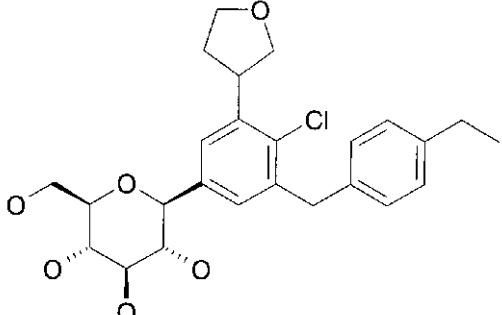
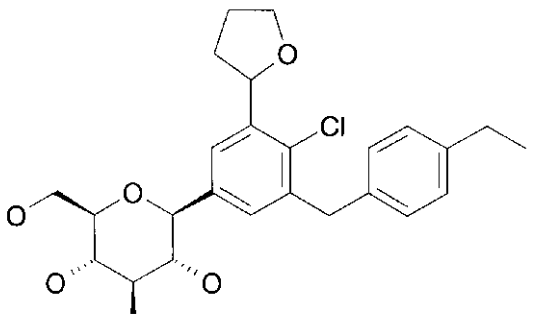
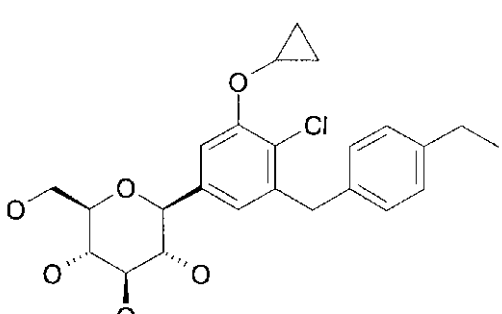
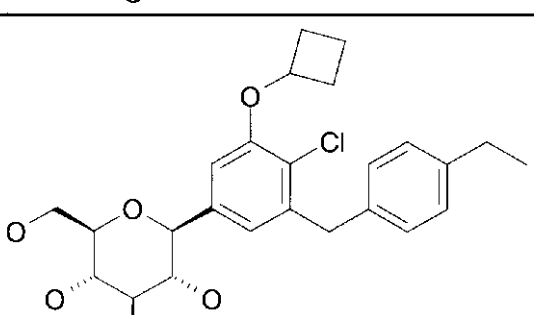
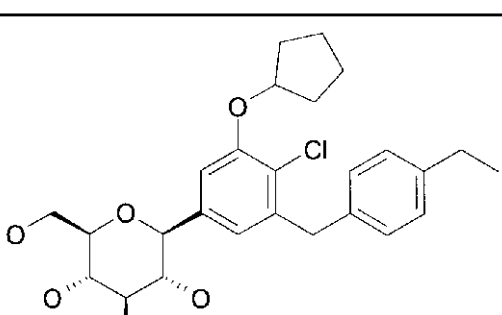
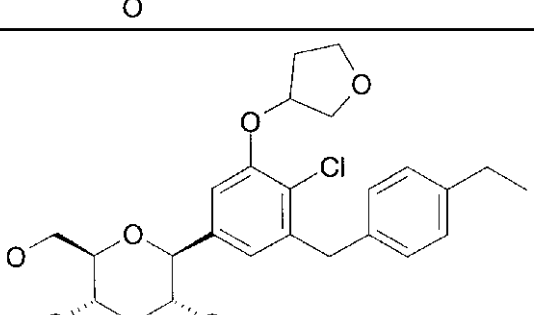
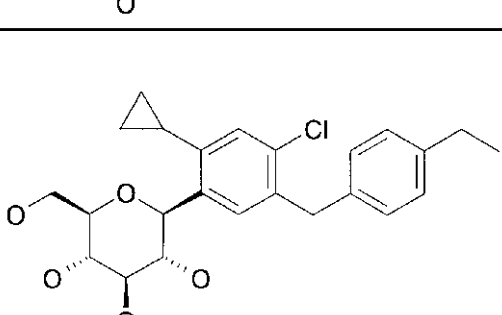
10

20

30

40

【化 4 0】

14		15	
16		17	
18		19	
20		21	

10

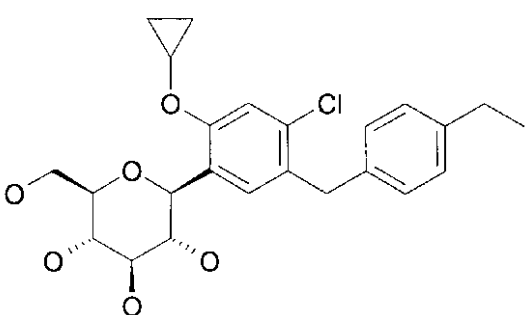
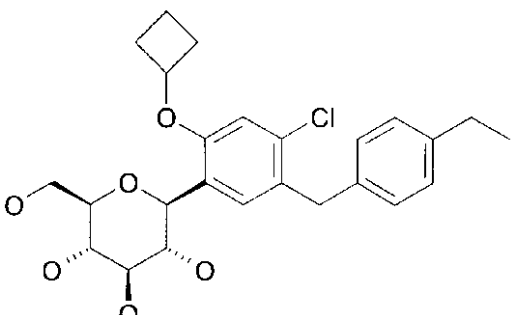
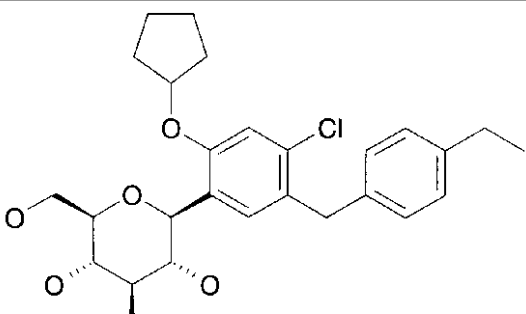
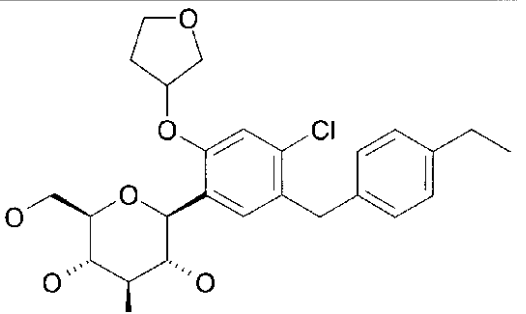
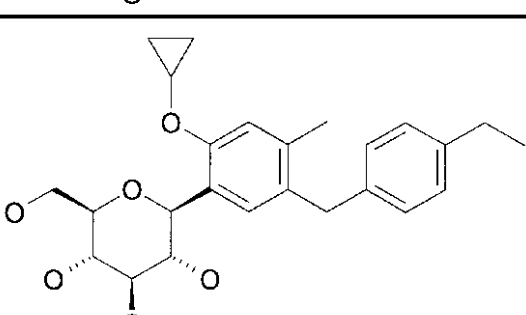
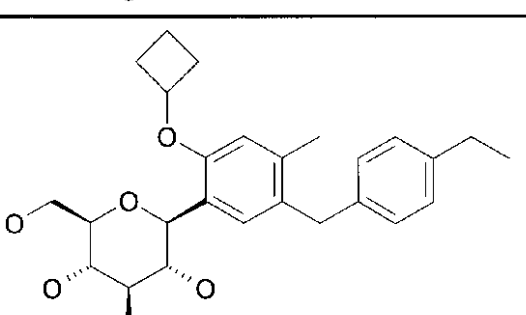
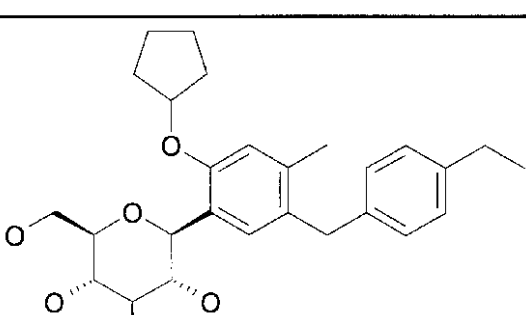
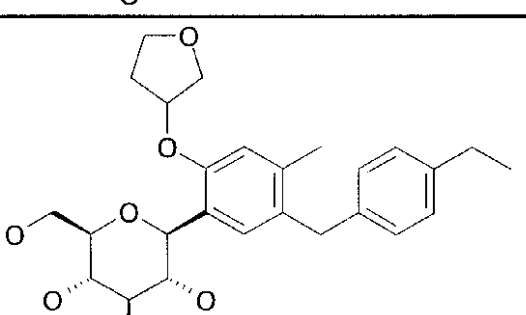
20

30

【 0 1 0 2】

40

【化 4 1】

22		23	
24		25	
26		27	
28		29	

10

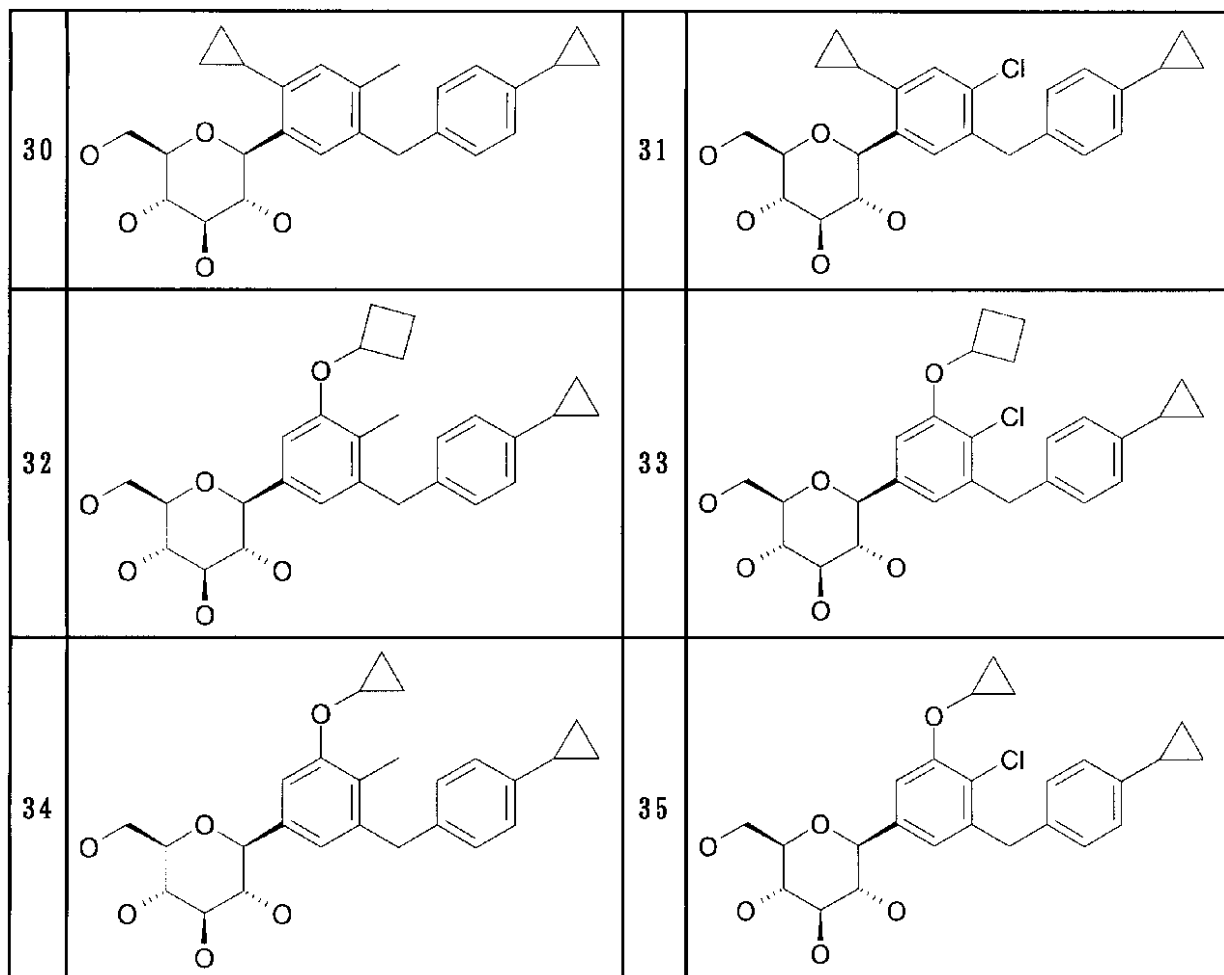
20

30

【 0 1 0 3 】

40

【化 4 2】



10

20

【0104】

製剤の幾つかの実施例が今記載され、その中で“活性物質”という用語は本発明の一種以上の化合物（これらの塩を含む）を表す。一種又は付加的な活性物質との組み合わせの一つの場合、“活性物質”という用語はまた付加的な活性物質を含む。

30

実施例 A

活性物質100mgを含む錠剤

組成：

1 個の錠剤は下記の成分を含む：

活性物質	100.0mg
ラクトース	80.0mg
トウモロコシ澱粉	34.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	220.0mg

40

調製の方法：

活性物質、ラクトース及び澱粉を一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で一様に湿らせる。湿った組成物を篩分け（2.0mmのメッシュサイズ）、ラック型乾燥機中で50℃で乾燥させた後、それを再度篩分け（1.5mmのメッシュサイズ）、滑剤を添加する。完成した混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

直径：10mm（両面で刻まれ、一面でノッチ付けられた、2平面のもの）

【0105】

50

実施例 B活性物質150mgを含む錠剤組成：

1 個の錠剤は下記の成分を含む：

活性物質	150.0mg
粉末ラクトース	89.0mg
トウモロコシ澱粉	40.0mg
コロイドシリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.0mg</u>
	300.0mg

10

調製：

ラクトース、トウモロコシ澱粉及びシリカと混合された活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、1.5mmのメッシュサイズを有する篩に通す。45℃で乾燥された顆粒を同篩に再度通し、明記された量のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤をその混合物からプレスする。

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、平ら

【0106】

実施例 C活性物質150mgを含む硬質ゼラチンカプセル組成：

1 個のカプセルは下記の成分を含む：

活性物質	150.0mg
トウモロコシ澱粉（乾燥）	約180.0mg
ラクトース（粉末）	約 87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0mg</u>
	約420.0mg

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、0.75mmのメッシュサイズを有する篩に通し、好適な装置を使用して均一に混合する。完成した混合物をサイズ1硬質ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填：約320mg

カプセルシェル：サイズ1硬質ゼラチンカプセル

実施例 D活性物質150mgを含む座薬組成：

1 個の座薬は下記の成分を含む：

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

40

調製：

座薬物質を融解した後、活性物質をその中に均一に分配し、融解物を冷却した金型に注入する。

【0107】

実施例 E活性物質10mgを含むアンプル組成：

活性物質	10.0mg
------	--------

50

0.01N塩酸	充分な量
2 回蒸留水	2.0ml 添加

調製：

活性物質を必要な量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌濾過し、2mlのアンブルに移す。

実施例 F活性物質50mgを含むアンブル組成：

活性物質	50.0mg
0.01N塩酸	充分な量
2 回蒸留水	10.0ml 添加

調製：

活性物質を必要な量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌濾過し、10mlのアンブルに移す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/052031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D309/10 C07H7/04 A61K31/70		
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) C07D C07H A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/092877 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application the whole document	1-18
X	WO 2006/089872 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 31 August 2006 (2006-08-31) the whole document	1-18
X	WO 2006/108842 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 19 October 2006 (2006-10-19) the whole document	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 Apr 11 2008		Date of mailing of the international search report 18/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Klein, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/052031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005092877 A	06-10-2005	AR 048041 A1	22-03-2006
		AU 2005225511 A1	06-10-2005
		BR PI0508830 A	14-08-2007
		CA 2557801 A1	06-10-2005
		JP 2007522143 T	09-08-2007
		JP 2007246544 A	27-09-2007
		KR 20060133021 A	22-12-2006
WO 2006089872 A	31-08-2006	AR 056185 A1	26-09-2007
		CA 2595257 A1	31-08-2006
		US 2006189548 A1	24-08-2006
WO 2006108842 A	19-10-2006	AR 056864 A1	31-10-2007
		CA 2605245 A1	19-10-2006
		US 2006234953 A1	19-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
C 0 7 D 407/10 (2006.01)	C 0 7 D 407/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,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

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100152032
弁理士 新谷 雅史

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 エックハルト マティアス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 アイケルマン ペーター
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 トーマス レオ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

F ターム(参考) 4C062 AA01 AA04 AA06 AA17 AA18
4C063 AA01 BB06 CC78 DD73 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA07 GA02 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZA42 ZA45 ZA70 ZB21 ZC31 ZC33 ZC35