

(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2012-502953

(P2012-502953A)

(43) 公表日 平成24年2月2日 (2012. 2. 2)

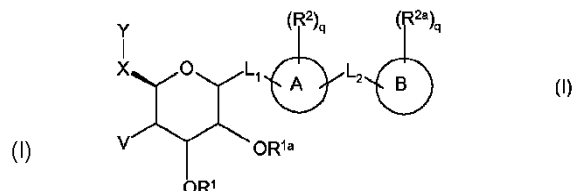
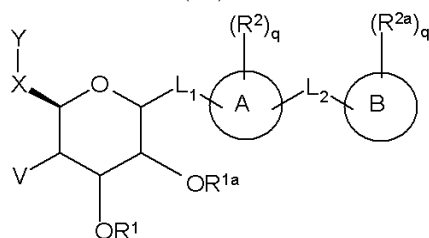
| (51) Int. Cl.                       | F I                  | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| <b>C 0 7 D 309/10 (2006. 01)</b>    | C O 7 D 309/10       | 4 C O 6 2   |
| <b>C 0 7 D 405/06 (2006. 01)</b>    | C O 7 D 405/06 C S P | 4 C O 6 3   |
| <b>A 6 1 K 31/4025 (2006. 01)</b>   | A 6 1 K 31/4025      | 4 C O 8 4   |
| <b>A 6 1 K 31/497 (2006. 01)</b>    | A 6 1 K 31/497       | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 K 31/4192 (2006. 01)</b>   | A 6 1 K 31/4192      | 4 C 2 O 6   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く |                      |             |

|               |                              |          |                     |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2011-527324 (P2011-527324) | (71) 出願人 | 504389991           |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)     |          | ノバルティス アーゲー         |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成23年5月13日 (2011. 5. 13)     |          | スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2009/062069            |          | 3 5                 |
| (87) 国際公開番号   | W02010/031820                | (74) 代理人 | 100062144           |
| (87) 国際公開日    | 平成22年3月25日 (2010. 3. 25)     |          | 弁理士 青山 稔            |
| (31) 優先権主張番号  | 2200/DEL/2008                | (74) 代理人 | 100101454           |
| (32) 優先日      | 平成20年9月19日 (2008. 9. 19)     |          | 弁理士 山田 卓二           |
| (33) 優先権主張国   | インド (IN)                     | (74) 代理人 | 100106518           |
|               |                              |          | 弁理士 松谷 道子           |
|               |                              | (74) 代理人 | 100067035           |
|               |                              |          | 弁理士 岩崎 光隆           |
|               |                              | (74) 代理人 | 100156144           |
|               |                              |          | 弁理士 落合 康            |
|               |                              | 最終頁に続く   |                     |

(54) 【発明の名称】 グルコシド誘導体および S G L T 阻害剤としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)



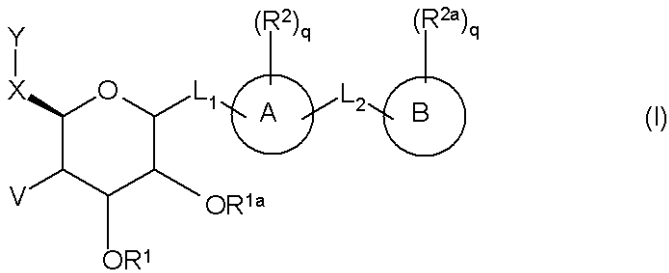
の化合物および薬学的に許容される塩類、製剤および代謝障害の処置における使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

〔式中、

環 A および B は独立して  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ環であり；

$L_1$  は  $-(CH_2)_n O (CH_2)_m -$ 、 $-S(O)_p -$ 、 $-N(R^3) -$  または  $-(CH_2)_n -$  であり；

$L_2$  は  $-(CH_2)_n O (CH_2)_m -$ 、 $-S(O)_p -$ 、 $-N(R^3) -$ 、 $-Si(R')(R'')$ 、 $-(C(R')(R''))_n -$ 、 $-(CH_2)_n C(O)(CH_2)_m -$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR^3(CH_2)_m -$ 、 $-(CH_2)_n NR^3 C(O)(CH_2)_m -$ 、 $-C_{2-6}$  アルケニル、 $-C(O)C_{2-6}$  アルケニル、 $-N(R^3)C(O)N(R^3) -$ 、 $-N(R^3)SO_2 -$  または  $-SO_2 N(R^3) -$  である；ただし、 $L_1$  が  $-O-CH_2 -$  または  $-O-CH_2 CH_2 -$  であるとき  $L_2$  は  $-O -$  または  $-S(O)_2 -$  ではなく；

V はハロゲン、 $-OR^{1b}$  または水素であり；

m は、それぞれで独立して 0 または 1～4 の整数であり；

n は、それぞれで独立して 0 または 1～4 の整数であり；

p は、それぞれで独立して 0 または 1～2 の整数であり；

$R'$  および  $R''$  は、それぞれで独立して水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、または一体となって、場合により O、N または S から選択されるヘテロ原子を有してよい環を形成し；

$R^1$ 、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-C(O)C_{6-10}$  アリールまたは  $-C(O)C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^2$  および  $R^{2a}$  は、それぞれで独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、シアノ、 $-NR^4 R^5$ 、 $-CH_2 NR^4 R^5$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、 $-S(O)_p R^3$ 、 $-S(O)_2 NR^4 R^5$ 、 $-OS(O)_2 R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CH_2 C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-CH_2 C(O)NR^4 R^5$ 、 $-NR^3 C(O)NR^4 R^5$ 、 $-NR^3 C(O)OR^3$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロシクロオキシから選択され；

$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

q は、それぞれで独立して 0 または 1～3 の整数であり；

X は  $[C(R^6)(R^7)]_t$  であり；

t は 1～3 の整数であり；

Y は  $NR^8 R^9$  である；

ただし；

20

30

40

50

Vが $-OR^{1b}$ であり、 $L_1$ が結合であり、 $L_2$ が $-CH_2-$ であり、環AおよびBがフェニルであり、そしてXが $C=O$ であるならば、Yは非置換ピロリジン、非置換ピペリジンまたは非置換モルホリン環ではなく、またはハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ(alkoxy)またはシアノで置換されたピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンではなく；

Vが $-OR^{1b}$ であり、 $L_1$ が結合であり、 $L_2$ が $-CH_2-$ であり、そして環AおよびBがフェニルであるならば、 $-X-Y$ はカルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、またはアミノメチルではなく；

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれで独立して水素または $C_{1-6}$ アルキル、または $R^6$ および $R^7$ はオキシ基を形成し、そして $t=1$ であるか、または $R^6$ および $R^7$ が同じ炭素上の $C_{1-4}$ アルキルであるならば、それらは一体となってN原子、S原子またはO原子を含み得るスピロを形成でき；

$R^4$ および $R^5$ は、それぞれで独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル $C_{1-4}$ アルキルであるか、または

$R^4$ および $R^5$ は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NまたはSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；そして

$R^8$ および $R^9$ は独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル $C_{1-4}$ アルキルであるか、または

$R^8$ および $R^9$ は、それらが結合している窒素と一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよい。]

の化合物、またはその立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

#### 【請求項2】

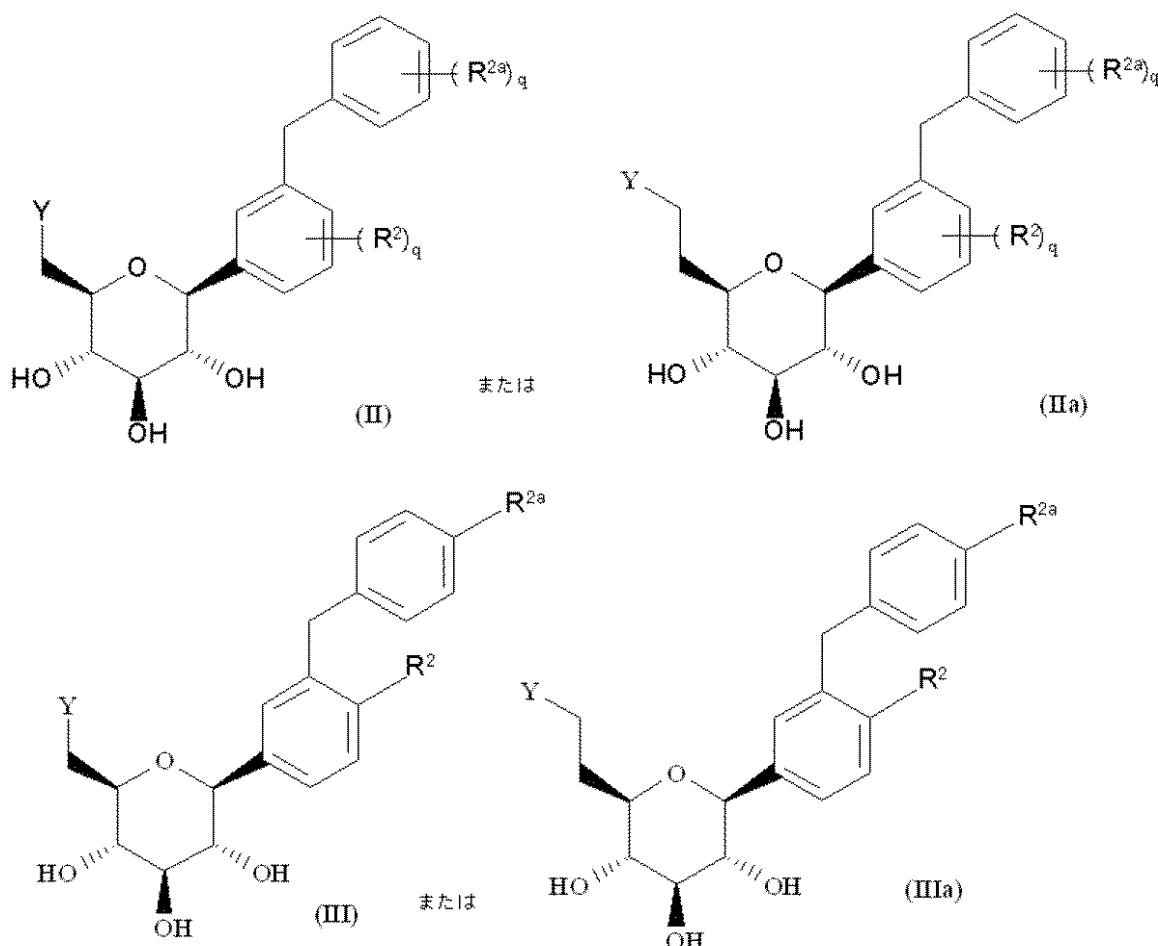
式(II)または式(IIa)、(III)または(IIIa)

10

20

30

## 【化 2】



〔式中、

$R^2$  および  $R^{2a}$  は独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、シアノ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され；

30

$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

$R^4$  および  $R^5$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキルであるか、または

40

$R^4$  および  $R^5$  は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；

$q$  は、それぞれで独立して 1、2、または 3 であり；

$Y$  は  $NR^8R^9$  であり；そして

$R^8$  および  $R^9$  は、それらが結合している窒素と一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよい。〕

の式を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

## 10

20

## 30

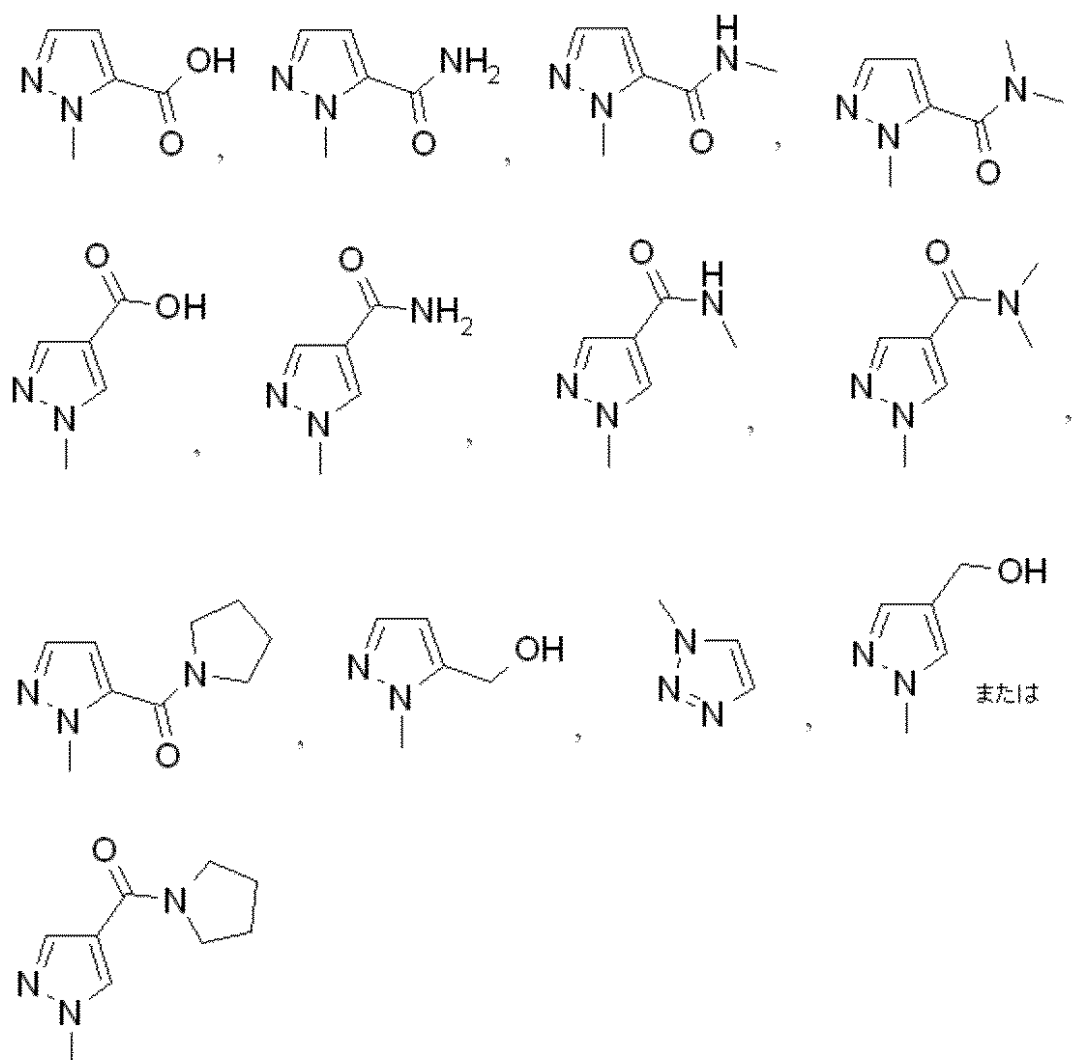
40

[illegible]

40

Y が

【化 4】



10

20

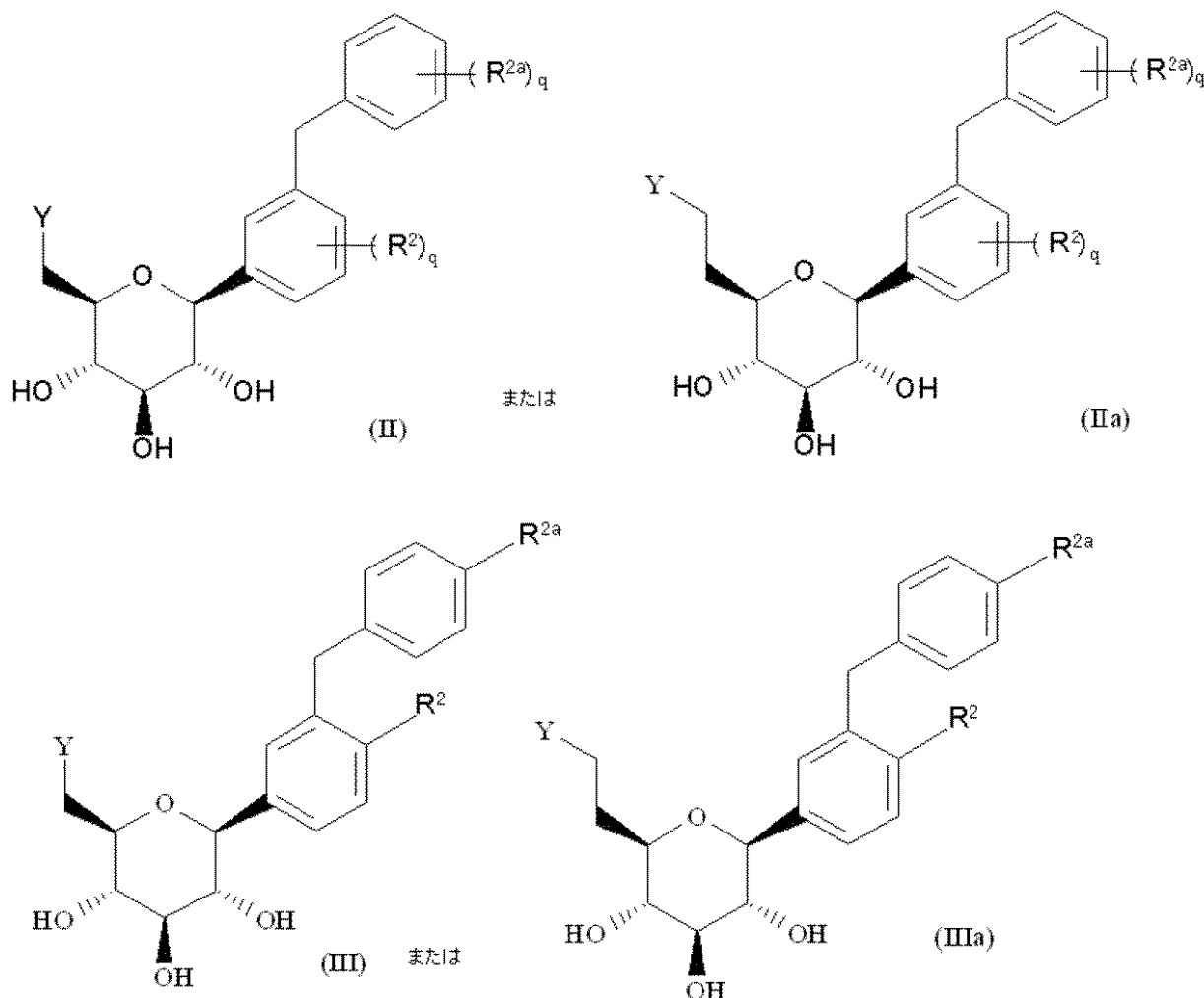
である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

30

【請求項 6】

式(II)または式(II a)、(III)または(III a)

## 【化 5】



〔式中、

$R^2$  および  $R^{2a}$  は独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、シアノ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され；

$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

$R^4$  および  $R^5$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキルであるか、または

$R^4$  および  $R^5$  は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；

$q$  は 1、2、または 3 であり；

$Y$  は  $NR^8R^9$  であり；そして

$R^8$  または  $R^9$  の一方は水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、他方は  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノで置換されているフェニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カル

バモイル、N,N-ジ- $(C_1 - 6$  アルキル)カルバモイル、またはヘテロ環カルボニルである。]

の式を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^2$  がクロロであり、そして  $R^{2a}$  がエトキシであり、そして  $q = 1$  である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^8$  または  $R^9$  の一方が水素またはメチルであり、そして他方がアセトアミドで置換されているフェニル、N-メチルカルバモイル、またはカルバモイル、ピロリジン-1-イルカルボニルである、請求項 1、6、または 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

治療に使用するための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

糖尿病の処置方法であって、それを必要とする対象に請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

20

【請求項 12】

哺乳動物におけるナトリウム D-グルコース共輸送体の阻害が仲介する疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療有効量の請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項 13】

疾患または状態がメタボリック症候群、症候群 X、糖尿病、インスリン抵抗性、糖耐性低下、非インスリン依存性真性糖尿病、2 型糖尿病、1 型糖尿病、糖尿病合併症、体重障害、減量、肥満度指数またはレプチン関連疾患である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

メタボリック症候群が異脂肪血症、肥満、インスリン抵抗性、高血圧、微量アルブミン尿、高尿酸血症、および凝固性亢進である、請求項 13 に記載の方法。

30

【請求項 15】

治療有効量の請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量のインスリン、インスリン誘導体または模倣剤；インスリン分泌促進物質；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド；PPAR リガンド；インスリン増感剤；ビグアナイド；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤；GLP-1、GLP-1 類似体または模倣剤；DPP IV 阻害剤；HMG-CoA レダクターゼ阻害剤；スクアレンシンターゼ阻害剤；FXR または LX R リガンド；コレステラミン；フィブラート；ニコチン酸；またはアスピリンと組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 16】

対象におけるナトリウム D-グルコース共輸送体の阻害が仲介する障害または疾患を処置するための医薬組成物の製造のための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

40

【請求項 17】

医薬として使用するための、請求項 10 または 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

対象におけるナトリウム D-グルコース共輸送体の阻害が仲介する障害または疾患の処置用医薬の製造における、請求項 10 または 15 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体GLTの阻害効果を有する化合物および治療におけるその使用に関する。

## 【0002】

本開示は、一連の新規グルコシド誘導体、その多形、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、薬学的に許容される塩類およびその製剤に関する。本開示はまたナトリウム-D-グルコース共輸送体(SGLT)阻害効果と組み合わせた置換グルコシド誘導体製造方法にも関し、これは、糖尿病(I型およびII型を含む)、肥満、異脂肪血症、インスリン抵抗性、および他のメタボリック症候群、および／または網膜症、腎症、ニューロパシー、虚血性心臓疾患、動脈硬化症、β細胞機能不全を含む糖尿病関連合併症のようなSGLTの阻害が有益であろう疾患および／または医学的状態の予防、管理、処置、進行の管理、または補助療法に、および肥満の治療剤および／または予防剤として有益である。

10

## 【0003】

真性糖尿病は、単一疾患または状態とは異なって、反復または継続する高血糖(高い血中グルコース)および他の徴候によって特徴付けられる代謝障害である。血中グルコース異常は心血管疾患、慢性腎不全、網膜損傷、神経損傷(数種の)、微小血管損傷および肥満を含む重篤な長期の合併症を起こし得る。

## 【0004】

1型糖尿病は、インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)としても知られており、インスリンの欠乏をもたらす膵臓のランゲルハンス島のインスリン産生β細胞の喪失により特徴付けられる。2型糖尿病は、以前は成人発症型糖尿病または非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)としても知られていたが、肝臓グルコース産出量増加、インスリン分泌欠損、およびインスリン抵抗性またはインスリン感受性低下(組織のインスリンに対する感受性欠損)の組合せが原因である。

20

## 【0005】

慢性高血糖はまた、β細胞からのインスリン分泌、インスリン感受性の低下により特徴付けられるグルコース毒性の発症または進行も起こし得て；その結果真性糖尿病は自己増悪する[Diabetes Care, 1990, 13, 610]。

## 【0006】

血糖値の慢性的上昇は血管の損傷も起こす。糖尿病で、結果として起こる問題は、“微小血管疾患”(小血管の損傷による)および“大血管疾患”(動脈の損傷による)の下にグループ分けされる。微小血管疾患の例は糖尿病性網膜症、ニューロパシーおよび腎症を含み、一方大血管疾患の例は冠動脈疾患、卒中、末梢血管疾患、および糖尿病性筋壊死を含む。

30

## 【0007】

網膜での弱化した血管の増殖ならびに黄斑浮腫(網膜黄斑の腫脹)により特徴付けられる糖尿病性網膜症は、重篤な視力喪失または失明に至り得る。網膜損傷(微小血管障害による)は、米国での非高齢成人の失明の最も一般的な原因である。糖尿病性ニューロパシーは、下肢の神経機能の障害により特徴付けられる。血管損傷と組み合わせたとき、糖尿病性ニューロパシーは糖尿病性足病変を起こし得る。糖尿病性ニューロパシーの他の形態は、単神経炎または自律神経ニューロパシーとして存在し得る。糖尿病性腎症は腎臓の損傷により特徴付けられ、それは、最終的に透析が必要となる慢性腎不全を起こし得る。真性糖尿病は、世界中の成人腎不全の最も一般的な原因である。高血糖食(すなわち、食後血糖値が高くなる食材からなる食事)が肥満の発症に関与する原因因子の一つとして知られている。

40

## 【0008】

2型糖尿病は、インスリン抵抗性および／または上昇したグルコース濃度に対する不適切なインスリン分泌により特徴付けられる。2型糖尿病に対する治療はインスリン感受性上昇(例えばTZD類)、肝臓グルコース利用(例えばビグアナイド類)、インスリン濃度の直接修飾(例えばインスリン、インスリンアナログ、およびインスリン分泌促進物質)、イ

50

ンクレチンホルモン作用上昇(例えばエクセナチドおよびシタグリブチン)、または食事からのグルコース吸収阻害(例えばアルファグルコシダーゼ阻害剤)を標的とする[Nature 2001, 414, 821-827]。

#### 【0009】

グルコースは細胞膜を超えて拡散することができず、輸送タンパク質を必要とする。上皮細胞へのグルコース輸送は、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ により産生されるナトリウム勾配により駆動される二次的活性共輸送系であるナトリウム-D-グルコース共輸送体(SGLT)が仲介する。上皮細胞に蓄積されたグルコースは、さらにGLUTトランスポーター類を経由する促進拡散により膜を通して血中に輸送される[Kidney International 2007, 72, S27-S35]。

10

#### 【0010】

SGLTはナトリウム/グルコース共輸送体ファミリーLCA5に属する。2種の異なるSGLTアイソフォームであるSGLT1およびSGLT2がヒトでの腎臓尿細管グルコース再吸収を仲介することが同定されている[Curr. Opinon in Investigational Drugs (2007): 8(4), 285-292およびそこに引用されている参考文献]。その療法とも異なる基質親和性により特徴付けられる。その両方ともがアミノ酸配列は59%相同性を示すが、機能的に異なる。SGLT1はグルコースならびにガラクトースを輸送し、腎臓および腸で発現されるのに対し、SGLT2は、腎臓近位尿細管のS1およびS2セグメントに排他的に見られる。その結果、糸球体で濾過されたグルコースは、S1およびS2尿細管セグメントの内側の上皮細胞表面上に存在する、低親和性/大容量系であるSGLT2により、腎臓近位尿細管上皮細胞に再吸収される。はるかに少量のグルコースが、近位尿細管のより遠位なセグメント上にある高親和性/低容量系としてのSGLT1により回収される。健常者において、腎臓糸球体で濾過された血漿グルコースが99%を超えて再吸収され、結果として濾過されたグルコースの総量の1%未満が尿中に排泄される。総腎臓グルコース吸収の90%がSGLT2により促進されると概算される; 残りの10%がSGLT1により仲介され则认为られる[J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371]。

20

#### 【0011】

SGLT2は、ナトリウムグルコース共輸送体の候補としてクローン化され、その組織分布、基質特異性、および親和性は、腎臓近位尿細管の低親和性ナトリウムグルコース共輸送体に非常に類似すると報告されている。SGLT2阻害の作用機序を有する薬剤は、インスリン分泌を保持しながら血糖コントロールを必要とする患者のニーズに答えるための糖尿病およびその関連疾患の患者のための既存の薬剤群に対する、新規であり相補的なアプローチである。加えて、過剰なグルコースの減少とそれによる過剰なカロリーの減少を導くSGLT2阻害剤は、肥満の処置のためのさらなる可能性を有し得る。

30

#### 【0012】

実際小分子SGLT2阻害剤が発見されており、かかる分子の抗糖尿病性治療能が文献で報告されている[T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729))]

種々のO-アリールおよびO-ヘテロアリールグリコシド類が、WO01/74834、WO03/020737、US04/0018998、WO01/68660、WO01/16147、WO04/099230、WO05/011592、US06/0293252、WO05/021566のような特許公報でSGLT-2阻害剤として報告されている。

40

#### 【0013】

種々のグルコピラノシル置換芳香族およびヘテロ芳香族化合物もまた、WO01/27128、WO04/080990、US06/0025349、WO05/085265、WO05/085237、WO06/054629、WO06/011502のような特許公報でSGLT-2阻害剤として報告されている。

#### 【0014】

SGLT1は主に腸で発見され、D-グルコースおよびD-ガラクトースの吸収に大き

50

な役割を有する。それ故に、SGLT1阻害剤は、カロリー摂取および高い血糖を減らすために、腎臓ならびに腸の両方で作用する可能性を有する。

WO2004/018491は、SGLT1阻害剤であるピラゾール誘導体を開示する。

#### 【0015】

一般に糖部分がピラノースのC4位、C5位、またはC6位で修飾されているグルコピラノシル置換芳香族またはヘテロ芳香族化合物が公開されている(US06/0009400、US06/0019948、US06/0035841、US06/0074031、US08/0027014、WO08/016132)。

#### 【0016】

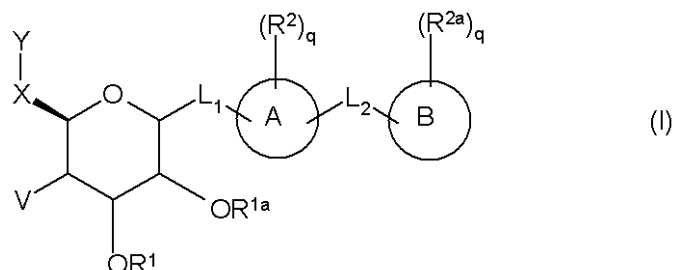
本発明の目的で、SGLTの阻害は、排他的なSGLT2の阻害、排他的なSGLT1の阻害またはSGLT1とSGLT2両方の阻害を意味する。

#### 【発明の概要】

#### 【0017】

それ故に、最初の態様として、本発明は、式(I)：

#### 【化1】



〔式中、

環AおよびBは独立してC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ環であり；

L<sub>1</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>-, -N(R<sup>3</sup>)-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり；

L<sub>2</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>-, -N(R<sup>3</sup>)-, -Si(R')(R'')-, -(C(R')(R''))<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C<sub>2-6</sub>アルケニル-, -C(O)C<sub>2-6</sub>アルケニル-, -N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3</sup>)-, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-である；ただし、L<sub>1</sub>が-O-CH<sub>2</sub>-または-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であるときL<sub>2</sub>は-O-または-S(O)<sub>2</sub>-ではなく；

Vはハロゲン、-OR<sup>1b</sup>または水素であり；

mは、それぞれで独立して0または1~4の整数であり；

nは、それぞれで独立して0または1~4の整数であり；

pは、それぞれで独立して0または1~2の整数であり；

R'およびR''は、それぞれで独立して水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ペルハロアルキルであるか、または一体となって、場合によりO、NまたはSから選択されるヘテロ原子を有してよい環を形成し；

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(O)C<sub>6-10</sub>アリールまたは-C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>は、それぞれで独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、シアノ、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルコキシ、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)OR<sup>3</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、

—NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、ヘテロアリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロシクロオキシから選択され；

R<sup>3</sup>は水素、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

qは、それぞれで独立して0または1～3の整数であり；

Xは[C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)]<sub>t</sub>であり；

tは1～3の整数であり；

YはNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>である；

ただし：

Vが—OR<sup>1b</sup>であり、L<sub>1</sub>が結合であり、L<sub>2</sub>が—CH<sub>2</sub>—であり、環AおよびBがフェニルであり、そしてXがC=Oであるならば、Yは非置換ピロリジン環、非置換ピペリジン環または非置換モルホリン環ではなく、またはハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ペルハロアルコキシ(alkoy)またはシアノで置換されたピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンではなく；

Vが—OR<sup>1b</sup>であり、L<sub>1</sub>が結合であり、L<sub>2</sub>が—CH<sub>2</sub>—であり、そして環AおよびBがフェニルであるならば、—X—Yはカルバモイル、N—メチルカルバモイル、N,N—ジメチルカルバモイル、N—ベンジルカルバモイル、またはアミノメチルではなく；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれで独立して水素またはC<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキルであるか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はオキシ基を形成し、そしてt=1であるか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が同じ炭素上のC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキルであるならば、それらは一体となってN原子、S原子またはO原子を含み得るスピロを形成でき；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれで独立して水素、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキルであるか、または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NまたはSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；そして

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>—<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>—<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>—<sub>10</sub>アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルC<sub>1</sub>—<sub>4</sub>アルキルであるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合している窒素と一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよい。]

の化合物、またはその立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを提供する。

#### 【0018】

本明細書を解釈する目的で、以下の定義を適用し、そして適切であれば、単数表現で使用する表現は複数表現も含み、その逆も同様である。

#### 【0019】

ここで使用する用語“アルキル”は、完全に飽和された分枝または非分枝炭化水素部分を意味する。好ましくはアルキルは1～20個の炭素原子、より好ましくは1～16個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含む。アルキルの代表例は、メチル、エチル、n—プロピル、イソプロピル、n—ブチル、sec—ブチル、イソブチル、tert—ブチル、n—ペンチル、イソペンチル、ネオペ

10

20

30

40

50

ンチル、 $n$ -ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、または $n$ -デシルを含み、これらに限定されない。

#### 【0020】

“アルキレン”は、1～12個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有し、分子の残りとなる基を連結する、炭素原子と水素原子のみからなる直線状または分枝した二価炭化水素鎖を意味する。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、 $n$ -ブチレンなどを含む。アルキレンは、分子の残りに単結合を介し、そして該基に単結合を介し結合する。アルキレンの分子の残りおよび該基への結合点は、鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介してであり得る。一態様において、アルキレン基は、場合により1個以上の以下の基で置換されていてよい： $C_{1-4}$ アルキル、トリハロ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシル。

10

#### 【0021】

ここで使用する用語“ハロアルキル”は、ここで定義した1個以上のハロ基で置換されている、ここで定義したアルキルを意味する。好ましくはハロアルキルはモノハロアルキル、ジハロアルキルまたはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは1個のヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロ置換基を含み得る。ジハロアルキル(alky)基およびポリハロアルキル基は、2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組合せで置換され得る。好ましくは、ポリハロアルキルは、最大12個、10個、8個、6個、4個、3個、または2個のハロ基で置換されている。ハロアルキルの非限定的例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルを含む。ペルハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子に置き換わったアルキルを意味する。

20

#### 【0022】

“ハロゲン”または“ハロ”はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであり得る。

用語“アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する一価炭化水素を意味する。用語“ $C_{2-6}$ アルケニル”は、2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む一価炭化水素を意味する。

30

#### 【0023】

用語“アルキニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する一価炭化水素を意味する。用語“ $C_{2-6}$ -アルキニル”は、2～6個の炭素原子を含み、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する一価炭化水素を意味する。

#### 【0024】

ここで使用する用語“アルコキシ”は、アルキル-O-(ここで、アルキルは上に定義した通りである)を意味する。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含み、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ基は約1～6個、より好ましくは約1～4個の炭素を有する。

40

#### 【0025】

必要な数の炭素原子を含むアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基は、分枝していなくても分枝していてもよい。必要な数の炭素は $C_{1-6}$ 、 $C_{1-4}$ などとして表され得る。

#### 【0026】

用語“アリール”は、環部分に6～10個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基を意味する。非限定的例はフェニルおよびナフチルを含み、その各々は、場合により $C_{1-6}$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アシル、 $C_{1-6}$ アルキル-C(O)-O-、 $C_{6-10}$ アリール-O-、ヘテロアリール-O-、アミノ、チオール、 $C_{1-6}$ アルキル-S-

50

、 $C_{6-10}$  アリール-S-、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-O-C (O)-、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-S(O)-、スルホニル、スルホンアミド、またはヘテロシクリルのような1～4個の置換基で置換されていてよい。

#### 【0027】

用語“アリール”はまた、単環式アリール環が1個以上のヘテロシクリル環またはシクロアルキル環に縮合し、結合する基または点がアリール環上にある二環基も意味する。非限定的例は、テトラヒドロナフチレン、インダン、ベンゾオキサジン、およびクロマンを含む。

#### 【0028】

ここで使用する用語“アシル”は、基 $R-C(O)-$ (ここで、アシル基のRは $C_{1-6}$  アルキル、または $C_{1-6}$  アルコキシ、または $C_{6-10}$  アリール、またはヘテロアリールである)を意味する。また好ましくは、アシル基中の1個以上の炭素は、親分子への結合点がカルボニルのままである限り窒素、酸素または硫黄で置き換えられてよい。アシルの例は、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを含み、これらに限定されない。低級アシルは、1～4個の炭素を含むアシルを意味する。

#### 【0029】

ここで使用する用語“カルバモイル”は、 $H_2NC(O)-$ 、 $C_{1-6}$  アルキル-NHC(O)-、 $(C_{1-6}$  アルキル) $_2NC(O)-$ 、 $C_{6-10}$  アリール-NHC(O)-、 $C_{1-6}$  アルキル( $C_{6-10}$  アリール)-NC(O)-、ヘテロアリール-NHC(O)-、 $C_{1-6}$  アルキル(ヘテロアリール)-NC(O)-、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル-NHC(O)-、または $C_{1-6}$  アルキル( $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル)-NC(O)-を意味する。

#### 【0030】

ここで使用する用語“スルホニル”は、 $R-SO_2-$ (ここで、Rは水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロ(hereo)アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、またはヘテロシクリルを意味する。

#### 【0031】

ここで使用する用語“スルホンアミド”は、 $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -NH-、 $C_{6-10}$  アリール-S(O) $_2$ -NH-、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -NH-、ヘテロアリール-S(O) $_2$ -NH-、ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -NH-、 $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -N( $C_{1-6}$  アルキル)-、 $C_{6-10}$  アリール-S(O) $_2$ -N( $C_{1-6}$  アルキル)-、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -N( $C_{1-6}$  アルキル)-、ヘテロアリール-S(O) $_2$ -N( $C_{1-6}$  アルキル)-、またはヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキル-S(O) $_2$ -N( $C_{1-6}$  アルキル)-を意味する。

#### 【0032】

ここで使用する用語“スルファモイル”は、 $(R)_2NSO_2-$ (ここで、Rは、それぞれ独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロ(hereo)アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、またはヘテロシクリルである)を意味する。

#### 【0033】

ここで使用する用語“ヘテロシクリル”または“ヘテロシクロ”は、例えば、4、5、6、または7員単環式、7、8、9、10、11、または12員二環式または10、11、12、13、14または15員三環式環系であり、少なくとも1個のO、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含み、ここで、NおよびSはまた種々の酸化状態に酸化されていてよい、場合により置換されていてよい、飽和または不飽和の非芳香環または環系を意味する。ヘテロ環基はヘテロ原子または炭素原子で結合できる。ヘテロシクリルは縮合ま

10

20

30

40

50

たは架橋環ならびにスピロ環状環を含むことができる。ヘテロ環の例は、ジヒドロフラニル、[1,3]ジオキサラン、1,4-ジオキサソ、1,4-ジチアソ、ピペラジニル、1,3-ジオキサソ、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリジン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサソ、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ペリリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル、オキサゼピニルおよびジアゼピニルを含む。

#### 【0034】

一態様において、ヘテロシクリルは、以下のものからなる基から選択される1個、2個または3個の置換基で置換されていてよい：

- (a)  $C_{1-6}$  アルキル；
- (b) ヒドロキシ(または保護されたヒドロキシ)；
- (c) ハロ；
- (d) オキソ、すなわち、 $=O$ ；
- (e) アミノ(すなわち  $NH_2$ )、 $C_{1-6}$  アルキルアミノまたはジ- ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ；
- (f)  $C_{1-6}$  アルコキシ；
- (g)  $C_{3-7}$  シクロアルキル；
- (h) カルボキシル；
- (i) ヘテロシクロオキシ(ここで、ヘテロシクロオキシは、酸素架橋を介して結合するヘテロ環基を意味する)；
- (j)  $C_{1-6}$  アルキル- $O-C(O)-$ ；
- (k) メルカプト；
- (l) ニトロ；
- (m) シアノ；
- (n) スルファモイルまたはスルホンアミド；
- (o)  $C_{6-10}$  アリール；
- (p)  $C_{1-6}$  アルキル- $C(O)-O-$ ；
- (q)  $C_{6-10}$  アリール- $C(O)-O-$ ；
- (r)  $C_{6-10}$  アリール- $S-$ ；
- (s)  $C_{6-10}$  アリールオキシ；
- (t)  $C_{1-6}$  アルキル- $S-$ ；
- (u) ホルミル、すなわち、 $HC(O)-$ ；
- (v) カルバモイル；
- (w)  $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル；および
- (x)  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキル- $C(O)-NH-$ 、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノまたはハロゲンで置換された  $C_{6-10}$  アリール。

#### 【0035】

ここで使用する用語“ヘテロシクリルアルキル”は、アルキレン基を介して別の部分に結合する上で定義したヘテロシクリル、例えばモルホリン- $CH_2-$ を意味する。

#### 【0036】

ここで使用する用語“シクロアルキル”は、飽和または部分的不飽和の(しかし芳香族ではない)3~12個の炭素原子、好ましくは3~9個の、または3~7個の炭素原子の単環式、二環式または三環式炭化水素基を意味し、その各々は、場合により  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $C(O)-$ 、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル- $NH-$ 、( $C_{1-6}$  アルキル) $_2N-$ 、チオール、 $C_{1-6}$  アルキル- $S-$ 、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $O-C(O)-$ 、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、またはヘテロシクリルのような1個、2

個、3個またはそれ以上の置換基で置換されてよい。例示的単環式炭化水素基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルを含み、これらに限定されない。例示的二環式炭化水素基は、ボロニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、またはビシクロ[2.2.2]オクチルを含む。例示的三環式炭化水素基はアダマンチルを含む。

#### 【0037】

ここで使用する用語“アリアルオキシ”は-O-アリアル(ここで、アリアルはここに定義した通りである)を意味する。

10

ここで使用する用語“ヘテロアリアルオキシ”は-O-ヘテロアリアル(ここで、ヘテロアリアルはここに定義した通りである)を意味する。

#### 【0038】

ここで使用する用語“ヘテロアリアル”は、1~8個のN、OまたはSから選択されるヘテロ原子を有する、5-14員単環式または二環式または多環式芳香環系を意味する。好ましくは、ヘテロアリアルは、5-10員環系または5-7員環系である。単環式ヘテロアリアル基の例は、ピリジル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、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、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルおよびテトラゾリルを含む。二環式ヘテロアリアル基の例は、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリルインダゾリル、インドリニル、イソインドリル、インドーリジニル、ベンズアミダゾリル、およびキノリニルを含む。より具体的なヘテロアリアル基は、2-または3-チエン-2-イル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-、または5-イミダゾリル、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、3-または5-1,2,4-トリアゾリル、4-または5-1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-、または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-、4-、または5-ピラジニル、2-ピラジニル、2-、4-、または5-ピリミジニルを含む。

20

#### 【0039】

用語“ヘテロアリアル”はまた、ヘテロ芳香環が1個以上のシクロアルキル、またはヘテロシクリル環に縮合し、結合する基または点がヘテロ芳香環上にある基も意味する。非限定的例は、5,6,7,8-テトラヒドロキノリンおよび6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンを含む。

30

#### 【0040】

ヘテロアリアル基は単、二、三、または多環式、好ましくは単、二、または三環式、より好ましくは単または二環式であり得る。

#### 【0041】

“ヘテロアリアル”および“ヘテロシクリル”はまた、スルフィニル、スルホニルおよび四級環窒素のN-オキシドのような酸化されたSまたはNを含むことも意図する。

40

#### 【0042】

アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルが場合により置換されていてよいとされているならば、それはヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ペルハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $(CH_2)_n-COOR^3$ 、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$

50

<sub>6</sub> アルキルスルホニル(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルチオール、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルファニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニルおよびジ-C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニル、アミノカルボニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アミノカルボニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、ジ-C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アミノカルボニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、スルファニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルファニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、スルフィニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルフィニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、スルホニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニルC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - <sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択される1個または1個以上の置換基で置換されていてよく、前記の炭化水素基の各々は場合により1個以上のハロゲン、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノまたはシアノで置換されていてよい。

10

#### 【0043】

本明細書および添付する特許請求の範囲を通して、文脈から他の解釈が必要ではない限り、用語“含む”、または“含み”または“包含する”のような変化形は、記載した整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を包含することを意図するが、全ての他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外することを意図しない。

#### 【0044】

“プロドラッグ”は、生理学的条件下で、または加溶媒分解により、生物学的に活性な本発明の化合物に変換し得る化合物を意味する。それ故に、用語“プロドラッグ”は、薬学的に許容される本発明の化合物の代謝前駆体を意味する。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与したときは不活性でよいが、インビボで本発明の活性化化合物に変換する。プロドラッグは、典型的にインビボで急速に、例えば、血中の加水分解によりまたは腸または肝臓での変換により変換されて、本発明の親化合物を生じる。プロドラッグ化合物は溶解度、組織適合性または哺乳動物中への放出遅延の利益を提供する(Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)参照)。

20

#### 【0045】

プロドラッグの記載は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されている。

30

#### 【0046】

“場合による”または“場合により”は、その後に記載されている状況の事象が起こっても起きなくてもよく、該記載が、該事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、“場合により置換されていてよいアリール”は、アリール基が置換されていていてもされていなくてもよく、該記載が置換アリール基および置換されていないアリール基の両方を含むことを意味する。

#### 【0047】

“薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤”は、限定せずに、米国食品医薬品局によりヒトまたは家畜への使用が認可されている全てのアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、風味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張化剤、溶媒、または乳化剤を含む。

40

#### 【0048】

“薬学的に許容される塩”は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

“薬学的に許容される酸付加塩”は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような、しかしこれらに限定されない無機酸類、および酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、樟脳酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシ

50

ル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、バルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデセン酸などのような、しかしこれらに限定されない有機酸と形成される塩類を意味する。

10

#### 【0049】

“薬学的に許容される塩基付加塩”は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、塩類を意味する。これらの塩類は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加により製造する。無機塩基から誘導される塩類は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含み、これらに限定されない。好ましい無機塩類は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩類は、一級、二級、および三級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩類を含み、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

20

30

#### 【0050】

結晶化により、しばしば本発明の化合物の溶媒和物が生じる。ここで使用する用語“溶媒和物”は、本発明の化合物分子1個以上と溶媒分子1個以上を含む集合体を意味する。溶媒は水であってよく、その場合溶媒和物は水和物であり得る。あるいは、溶媒は有機溶媒であり得る。それ故に、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和された形態として存在し得る。本発明の化合物は真の溶媒和物であり得るが、他の場合には、本発明の化合物は、単に偶発的な水を保持するか、または水と何らかの偶発的な溶媒の混合物を保持し得る。

#### 【0051】

“医薬組成物”は、本発明の化合物と、生物学的に活性な化合物の哺乳動物、例えば、ヒトへの送達のために当分野で一般的に許可されている媒体の製剤を意味する。かかる媒体は、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。

40

#### 【0052】

ここで使用する用語“疾患”および“状態”は交換可能に使用してよく、または、特定の疾病または状態の原因が未知であり(したがって病因がまだ解明されていない)、それ故に、疾患としてはまだ認識されず、多少とも特異的な症状が臨床医により特定されている望ましくない状態または症候群としてのみ認識されている点で両者は異なり得る。

#### 【0053】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩類は、1個以上の不斉中心を含み得

50

て、それ故に、鏡像体、ジアステレオマー、および絶対立体化学の観点で(R)－または(S)－として、またはアミノ酸については(D)－または(L)－として定義し得る他の立体異性形態を生じ得る。特にことわらない限り、本発明は全てのかかる可能な異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学活性(+)および(－)、(R)－および(S)－、または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントンはまたはキラル試薬を使用して製造でき、または慣用の方法、例えばキラルカラムを使用するHPLCを使用して分割できる。ここに記載する化合物がオレフィン二重結合または他の幾何不斉中心を含むとき、そして特にことわらない限り、該化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むことを意図する。同様に、全ての互変異性形態も包含することを意図する。

10

#### 【0054】

“立体異性体”は、同じ結合により結合した同じ原子から構成されるが、置き換えられない異なる三次元構造を有する化合物を意味する。本発明は、種々の立体異性体およびその混合物を意図し、そして分子が互いに重なり合わない鏡像である2個の立体異性体を意味する“鏡像体”を含む。

#### 【0055】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が天然に見られる原子質量または質量数と異なる原子で置き換えられている、全ての薬学的に許容される同位体標識された式(I)の化合物を含む。

#### 【0056】

本発明の化合物に包含させるのに適する同位体は、水素の同位体、例えば<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>H、炭素の同位体、例えば<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>Cおよび<sup>15</sup>C、塩素の同位体、例えば<sup>36</sup>Cl、フッ素の同位体、例えば<sup>18</sup>F、ヨウ素の同位体、例えば<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>I、窒素の同位体、例えば<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>N、酸素の同位体、例えば<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>O、リンの同位体、例えば<sup>32</sup>P、および硫黄の同位体、例えば<sup>35</sup>Sを含む。重水素、すなわち<sup>2</sup>Hのような重い同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点を提供し、例えば、インビボ半減期を延長するかまたは必要投与量を減少し得て、それ故に、ある状況下では好ましいことがある。同位体標識された式(I)の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用法を使用して、または、付随する実施例および製造の章に記載した方法に準じて、先に用いた標識されていない反応材に変えて適当な同位体標識された反応材を使用して製造できる。

20

30

#### 【0057】

本発明のさらなるまたは別の態様において、式(II)、(IIa)、(III)および(IIIa)

## 10



40

50

50

50

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、それらが結合している窒素と一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N および S から選択されるさらなるヘテロ原子を含ん

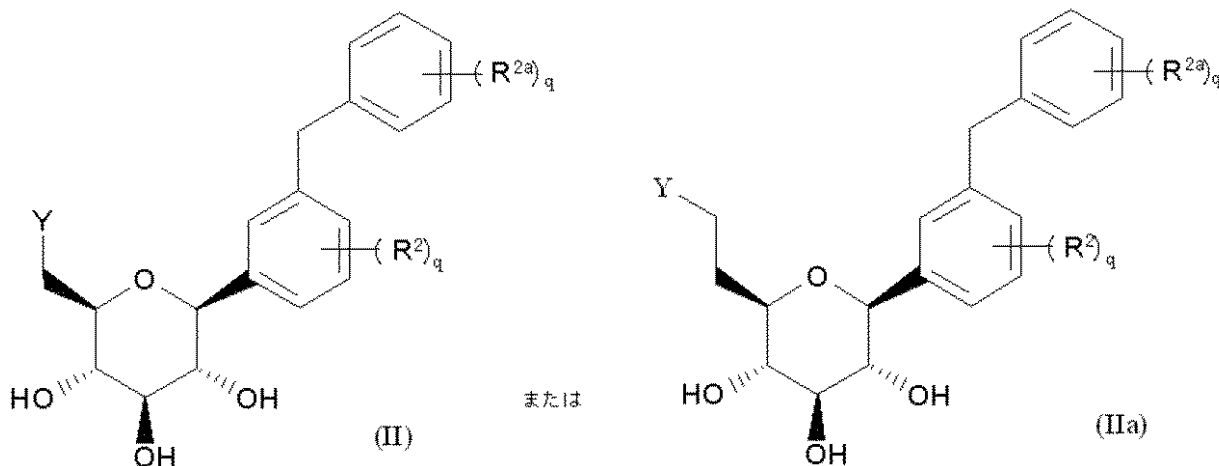
でよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよい。]

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

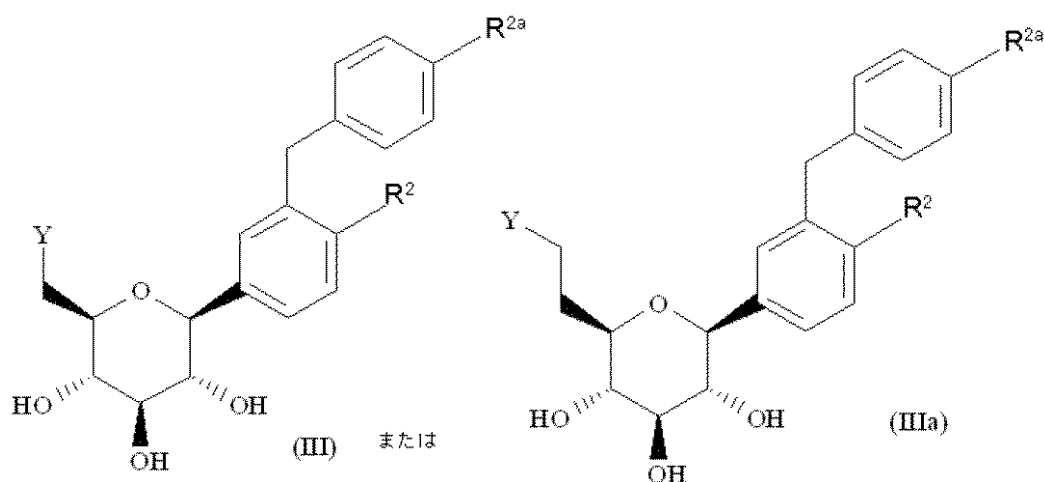
【0058】

本発明のさらなるまたは別の態様において、式(II)、(IIa)、(III)および(IIIa)

【化3】



10



20

30

[式中、

$R^2$  および  $R^{2a}$  は独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロシラルキル、シアノ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され；

40

$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

$R^4$  および  $R^5$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール、 $C_{1-4}$  アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル  $C_{1-4}$  アルキルであるか、または

$R^4$  および  $R^5$  は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NまたはSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；

50

q は 1、2、または 3 であり；  
Y は  $\text{NR}^8\text{R}^9$  であり；そして

$\text{R}^8$  または  $\text{R}^9$  の一方は水素または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、他方は  $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノで置換されているフェニル、カルバモイル、 $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $\text{N},\text{N}$ -ジ- $(\text{C}_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、またはヘテロ環カルボニルである。]

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0059】

本明細書での式(I)の化合物についての記載は、式(II)、(IIa)、(III)および(IIIa)の化合物にも等しく適用される。

10

【0060】

本明細書での本発明の態様に関する記載は、その態様が存在する限り、式(I)の化合物および式(II)、(IIa)、(III)および(IIIa)の化合物に等しく適用される。

【0061】

種々の本発明の態様を以下に記載する。各態様で明記された特性を他の明記された特性と組み合わせて、別の態様を成し得ることは当然である。

【0062】

一態様において、環AおよびBはフェニルである。

他の態様において、 $\text{L}_1$  は結合である。

他の態様において、 $\text{L}_2$  は  $-(\text{CH}_2)-$  である。

20

【0063】

他の態様において、Vはハロゲン、例えばフルオロ、または-OHである。さらなる態様において、Vは-OH、好ましくは(3S)配置のOHである。

他の態様において、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^{1a}$  は水素である。

【0064】

他の態様において、 $\text{R}^2$  はハロゲン、例えばクロロであり、そして  $q = 1$  である。 $\text{R}^2$  は好ましくはクロロであり、そして  $q = 1$  である。

他の態様において、 $\text{R}^{2a}$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、例えばエトキシであり、そして  $q = 1$  である。 $\text{R}^{2a}$  は好ましくはエトキシであり、そして  $q = 1$  である。

他の態様において、 $q = 1$  である。

30

【0065】

他の態様において、環AおよびBはフェニルであり、 $\text{L}_1$  は結合であり、 $\text{L}_2$  は  $-(\text{CH}_2)-$  であり、Vは-OHであり、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^{1a}$  は水素であり、 $\text{R}^2$  はクロロであり、そして  $q = 1$  であり、そして  $\text{R}^{2a}$  はエトキシであり、そして  $q = 1$  である。

【0066】

他の態様において、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  が一体となって飽和でも、部分的に飽和でも、芳香族でもよく、場合によりO、NまたはSから選択されるさなるヘテロ原子を有してよい単環式または二環式環系を形成するとき、該環系は置換されていない。

【0067】

他の態様において、Xは  $-(\text{CH}_2)-$  または  $\text{C}(\text{O})$  である。さらなる態様において、Xは  $-(\text{CH}_2)-$  である。

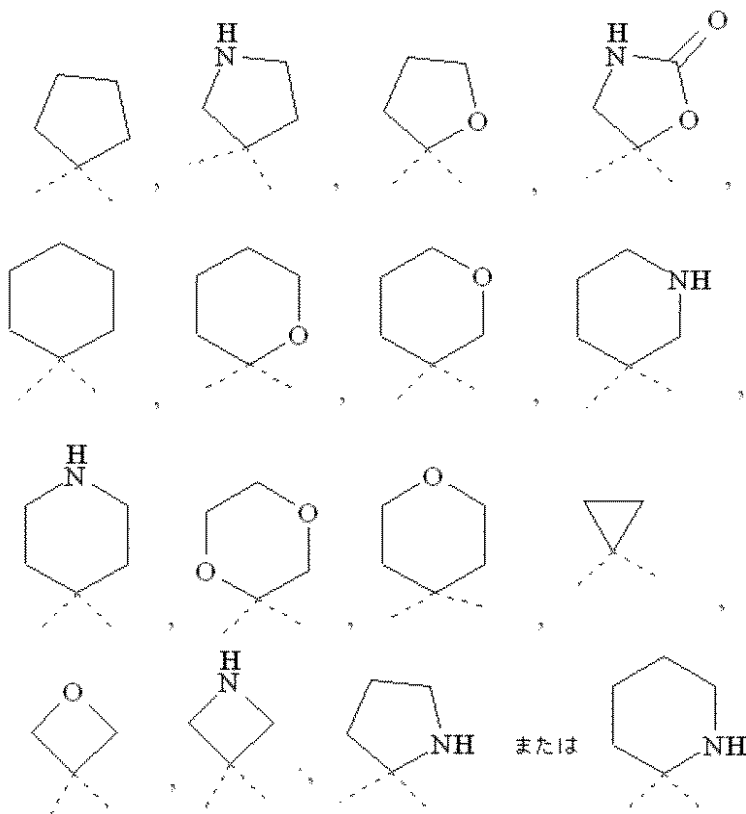
40

他の態様において、Xは  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)-$  である。

【0068】

一態様において、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、一体となって、場合によりO、NまたはSから選択されるヘテロ原子を有してよい環を形成できる。かかるスピロ環系の非限定的例は

## 【化 4】



10

20

である。

## 【0069】

他の態様において、Yは $\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、そして $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合している窒素と一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよい。

## 【0070】

他の態様において、Yが $\text{NR}^8\text{R}^9$ であるとき、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合している窒素と共に飽和であり、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を有してよい単環式環系を形成し、該環はピロリジニル、ピペリジニル、ペラジニルおよびモルホリニルから選択される。

## 【0071】

他の態様において、Yが $\text{NR}^8\text{R}^9$ であるとき、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合している窒素と共に飽和であり、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を有してよい単環式環系を形成し、該環系は $(\text{R}^{15})_w$ により置換され、ここで：

$\text{R}^{15}$ は独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、シアノ、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、オキソ(=O)、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{18}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{OC}_{1-4}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{OC}_{1-4}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

$\text{R}^{16}$ および $\text{R}^{17}$ は独立して水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6-10}$ アリール( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、 $\text{C}_{6-10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル( $\text{C}_{1-4}$ )アルキルであ

30

40

50

るか、または

$R^{16}$  および  $R^{17}$  は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；

$R^{18}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

p、はそれぞれ独立して 0 または 1～2 の整数であり；そして

w は 0～4 である。

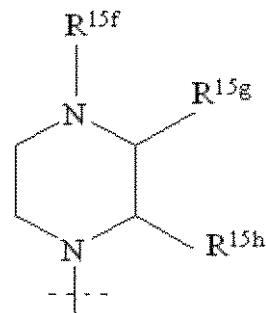
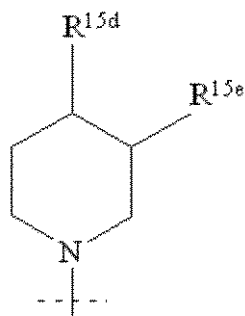
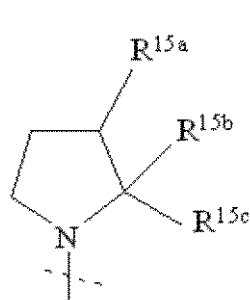
#### 【0072】

他の態様において、 $R^{15}$  はハロゲン、例えばフルオロ、クロロまたはブロモ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、例えばヒドロキシメチルまたは 2-ヒドロキシエチル、シアノ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、例えばメチルアミノまたはジメチルアミノ、 $-CH_2NR^{16}R^{17}$ 、例えばメチルアミノメチル、 $-CH_2NR^{16}C(O)R^{18}$ 、例えば  $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NR^{16}C(O)OR^{18}$ 、例えば  $-CH_2NHC(O)_2CH_3$ 、 $CH_2NR^{16}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、例えば  $-CH_2NHC(O)NHCH_3$ 、 $CH_2NR^{16}S(O)_pR^{18}$ 、例えば  $-CH_2NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、例えば  $-S(O)_2NHCH_3$ 、ヘテロシクリル、例えばピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはヘテロアリール、例えばピリミジル、ピラゾリル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピリジルまたはピラジニルであり、そして w は 1～3 である。

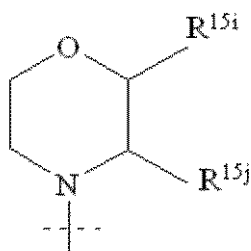
#### 【0073】

他の態様において、Y が  $NR^8R^9$  であるとき、 $R^8$  および  $R^9$  は、それらが結合している窒素と共に飽和であり、場合により O、N および S から選択されるさらなるヘテロ原子を有してよい単環式環系を形成し、該環は

#### 【化 5】



または



から選択され、

ここで、

$R^{15a} - R^{15j}$  は独立して、水素、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、オキシ(=O)、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$

、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $\text{OC}_{1-4}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ および $\text{OC}_{1-4}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ であるか；または $\text{R}^{15a}$ および $\text{R}^{15d}-\text{R}^{15j}$ はハロゲンであってもよく；

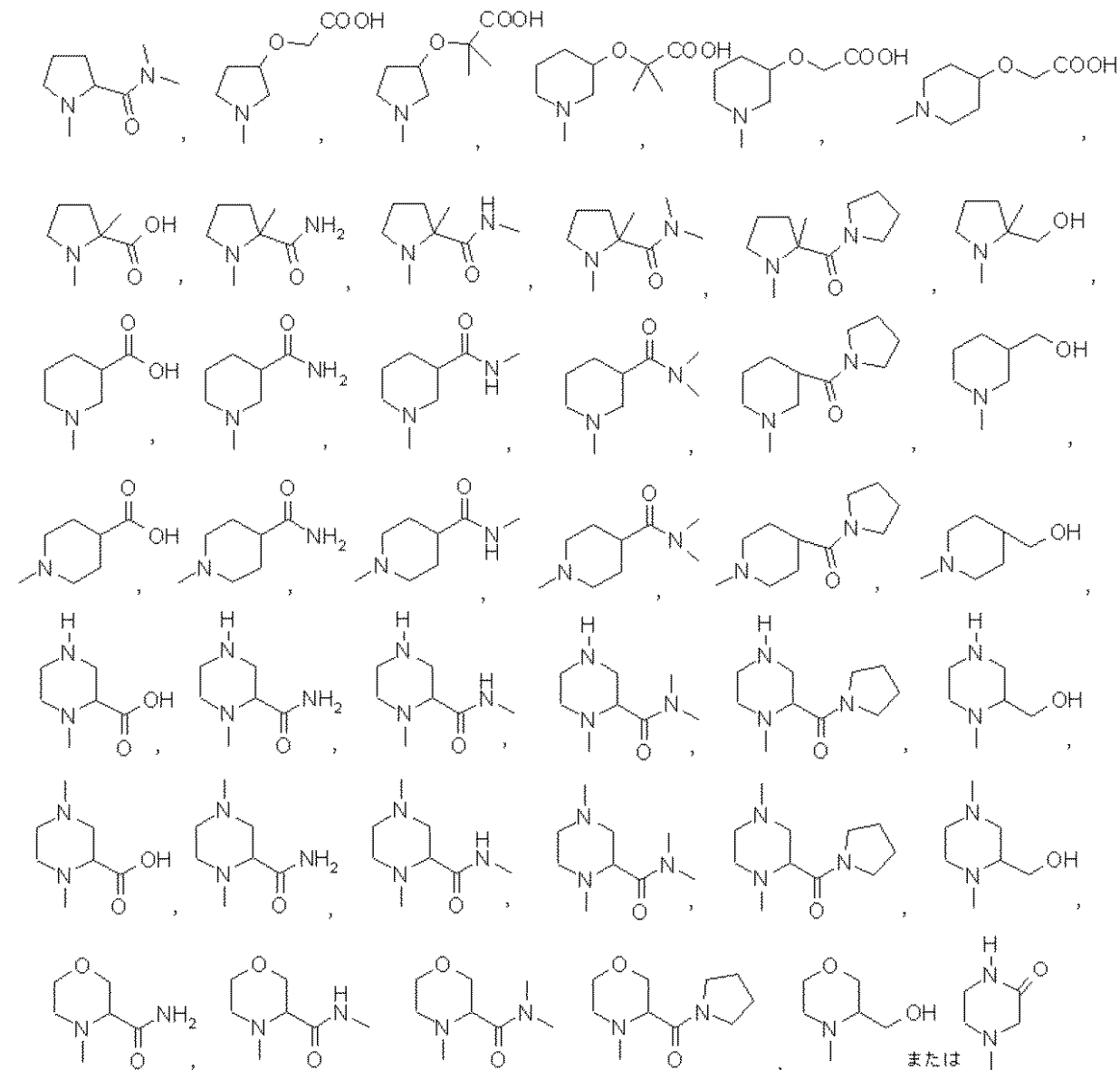
$\text{R}^{16}$ および $\text{R}^{17}$ は独立して水素または $\text{C}_{1-6}$ アルキルであるか、または $\text{R}^{16}$ および $\text{R}^{17}$ は一体となって $\text{C}_{5-7}$ ヘテロシクリルを形成してよく；そして

$\text{R}^{18}$ は水素、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-4}$ アルキルである。

【0074】

他の態様において、Yは

【化6】



である。

【0075】

他の態様において、Yが $\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、そして $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ がそれらが結合している窒素と一体となって、O、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を有する単環式芳香環系を形成するとき、該環はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリルおよび1,3,4-トリアゾリルから選択される。

【0076】

他の態様において、Yが $\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、そして $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ がそれらが結合している窒素と一体となって、O、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を有する単環式芳香環系を形成するとき、該環は場合により $(\text{R}^{19})_w$ で置換されていてよく、ここ

で、

$R^{19}$  は独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、シアノ、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-CH_2NR^{20}R^{21}$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-S(O)_pR^{22}$ 、 $-OS(O)_2R^{22}$ 、 $-C(O)R^{22}$ 、 $-C(O)OR^{22}$ 、 $-CH_2C(O)OR^{22}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)OR^{22}$ 、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ペルハロアルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

$R^{22}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$ ) アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル ( $C_{1-4}$ ) アルキルであるか、または

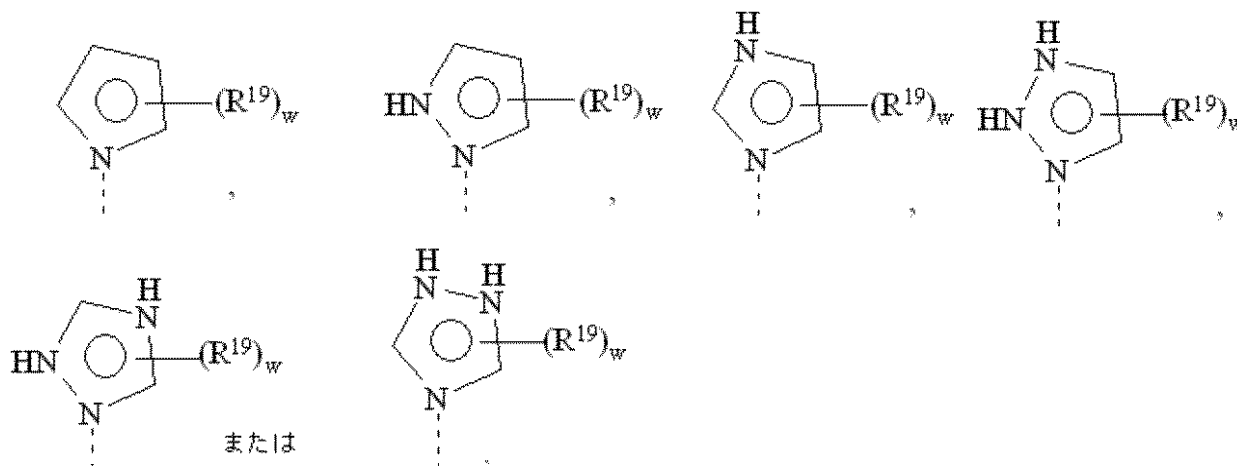
$R^{20}$  および  $R^{21}$  は、一体となって、飽和でも部分的に飽和でも芳香族でもよく、場合により O、N または S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでよい単環式または二環式環系を形成してよく、該環は場合によりさらに置換されていてよく；そして

w は 1-4 である。

【0077】

さらなる態様において、Y は

【化7】

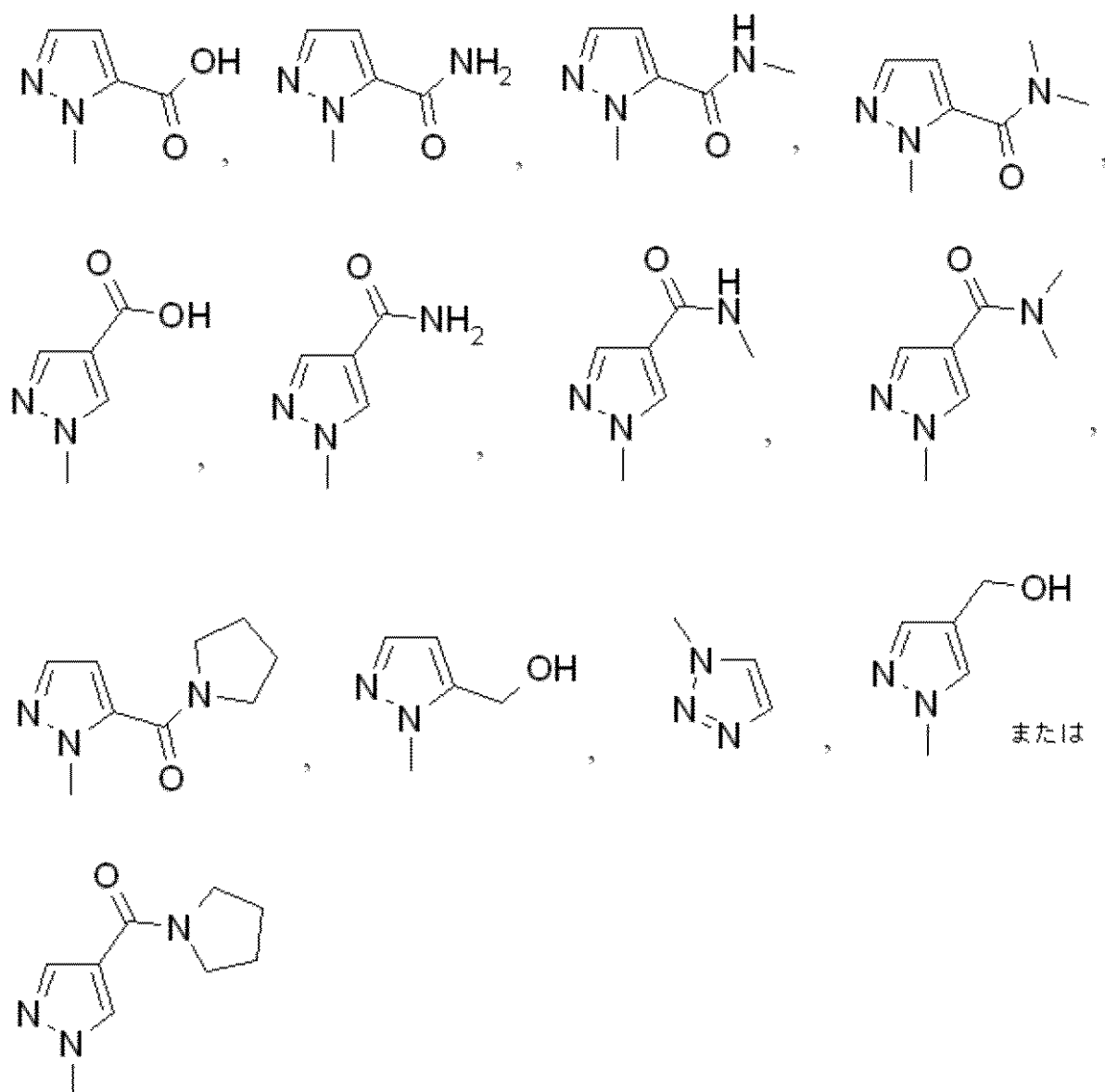


であり、ここで、 $R^{19}$  および w は上に定義している。

【0078】

さらなる態様において、Y は

【化 8】



10

20

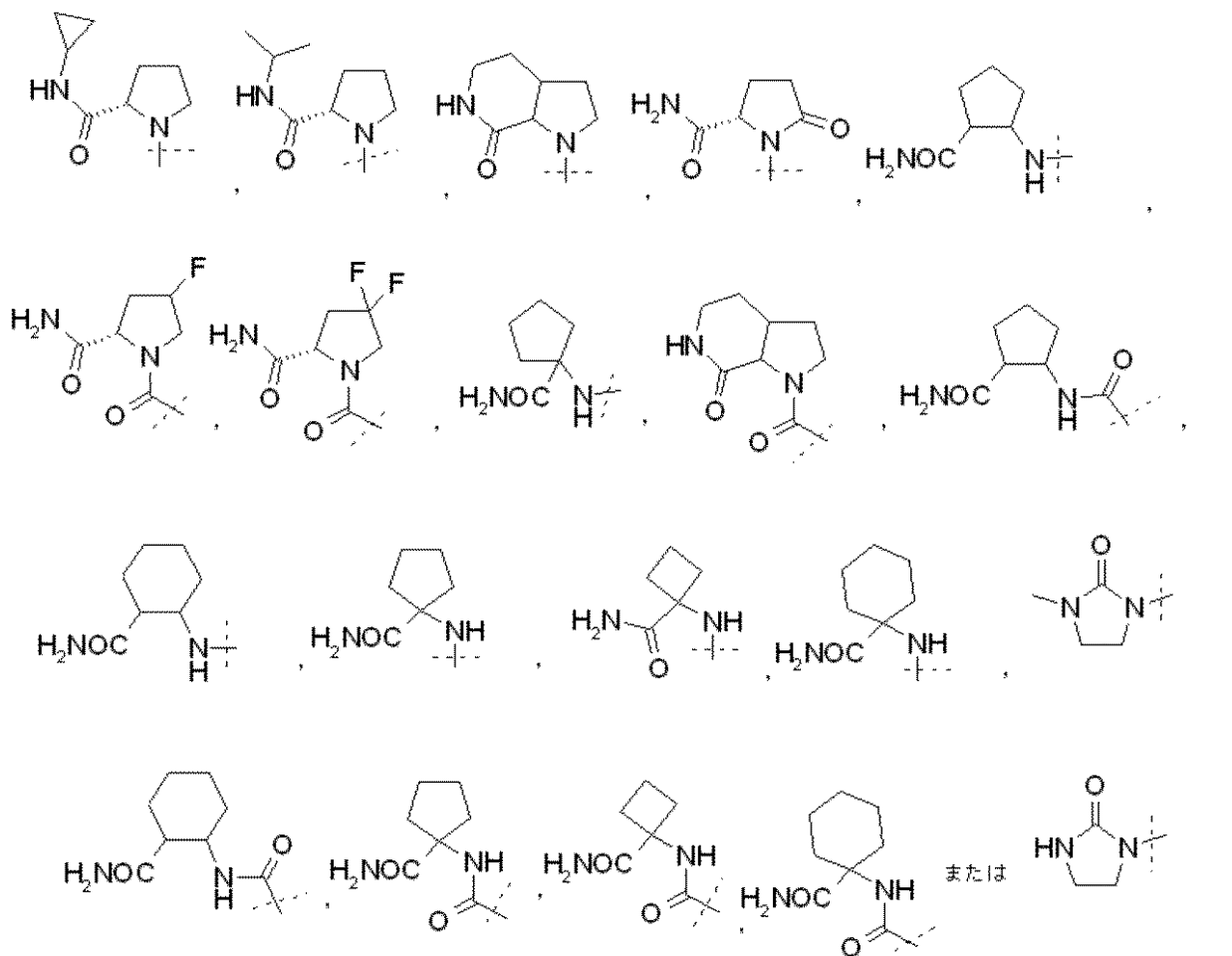
30

である。

【0079】

本発明の他の面において、Yは

## 【化 9】



10

20

である。

## 【0080】

本発明の他の態様において、 $R^8$  または  $R^9$  の一方は水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、他方は  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノで置換されているフェニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N$ -ジ- $(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、またはヘテロ環カルボニルである。

30

## 【0081】

本発明の他の態様において、 $R^8$  または  $R^9$  の一方は水素またはメチルであり、そして他方はアセトアミドで置換されているフェニル、 $N$ -メチルカルバモイル、またはカルバモイル、ピロリジン-1-イルカルボニルである。

## 【0082】

具体的な本発明の態様の化合物は次のものから選択される：

1- $\{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル\}$ -ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル；

40

1- $\{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル\}$ -ピロリジン-2-カルボン酸；

1- $\{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル\}$ -ピロリジン-2-カルボキサミド；

( $S$ )-1- $\{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル\}$

50

ーピロリジンー2ーカルボン酸メチルアミド；

(S)ー1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ーピロリジンー2ーイル)ーピロリジンー1ーイルメタノン；

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー((S)ー2ーヒドロキシメチルーピロリジンー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

4ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラ(etra)ヒドローピランー2ーイルメチル}ーピペラジンー2ーオン；

4ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ー1ーメチルーピペラジンー2ーオン；

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー(4ーヒドロキシメチルー[1, 2, 3]トリアゾールー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー(5ーヒドロキシメチルー[1, 2, 3]トリアゾールー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾールー4ーカルボン酸メチルエステル；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾールー4ーカルボン酸アミド；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ー1Hー[1, 2, 3]トリアゾールー4ーカルボン酸；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ーピペリジンー4ーカルボン酸エチルエステル；

### 【0083】

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ーピペリジンー4ーカルボン酸；

1ー(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー(4ーヒドロキシメチルーピペリジンー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ーピペリジンー3ーカルボン酸エチルエステル；

1ー{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)ー6ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー3, 4, 5ートリヒドロキシーテトラヒドローピランー2ーイルメチル}ーピペリジンー3ーカルボン酸；

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー(3ーヒドロキシメチルーピペリジンー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)ー2ー[4ークロロー3ー(4ーエトキシーベンジル)ーフェニル]ー6ー(3ーヒドロキシーピペリジンー1ーイルメチル)ーテトラヒドローピランー3, 4, 5ートリオール；

10

20

30

40

50

(2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) - 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - テトラヒドロ - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール ;

(2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) - 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 6 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - テトラヒドロ - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール ;

(2 S, 4 R) - 1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド ;

(R) - 1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ;

1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

2 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル ;

2 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ;

2 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド ;

(S) - 1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 2 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

(2 S, 4 S) - 1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド ;

(S) - 1 - {(2 S, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - カルボニル} - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド ;

1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - 3 - エチル - ウレア ;

N - [3 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - アミノ) - フェニル] - アセトアミド ;

3 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - アミノ) - N - メチル - ベンズアミド ;

3 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - アミノ) - ベンズアミド ;

[3 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシ - ベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル} - メ

10

20

30

40

50

チルーアミノ)−フェニル]−ピロリジン−1−イル−メタノン；  
 3−({(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S)−6−[4−クロロ−3−(4−エトキシ−ベンジル)  
 −フェニル]−3, 4, 5−トリヒドロキシ−テトラヒドロ−ピラン−2−イルメチル}−メ  
 チルーアミノ)−N−メチルーベンズアミド；  
 またはその薬学的に許容される塩。

#### 【0084】

本発明の化合物は、SGLT−2およびSGLT−1の阻害に関連する疾患または状態  
 の予防的および治療的処置の両方に有用である。

#### 【0085】

それ故に、さらなる面として、本発明は、SGLT−2の阻害に関連する疾患または状  
 態の処置方法であって、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を  
 投与することを含む方法に関する。

10

#### 【0086】

式(I)の化合物は、(例えば網膜症、腎症またはニューロパシー、糖尿病性足病変、潰  
 瘍、大血管障害のような)、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高イ  
 ンスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、様々な原  
 因の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、  
 浮腫および高尿酸血症のような代謝障害または状態の処置に有用であり得る。

#### 【0087】

式(I)の化合物は、またベータ細胞変性、例えば膵臓ベータ細胞のアポトーシスまたは  
 壊死の予防のため、膵臓細胞の機能性の改善または回復のため、膵臓ベータ細胞の数と大  
 きさの増加のため、利尿剤または降圧剤として使用するため、および急性腎不全の予防お  
 よび処置のためにも適する。

20

#### 【0088】

さらなる面として、本発明は、1型および2型真性糖尿病、糖尿病合併症から選択され  
 る障害の処置方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を  
 投与することを含む、方法に関する。

#### 【0089】

本発明の式(I)の化合物は他の、他の1種の薬理学的活性化合物、または2種以上の他  
 の薬理学的活性化合物と組み合わせて、治療に使用するために有用であり得る。例えば、  
 上に定義した式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、先に記載した障害の  
 処置のために1個以上の薬剤と組み合わせて同時に、連続的にまたは連続的に投与してよ  
 い。

30

#### 【0090】

かかる組合せに適する治療剤は、例えば、抗糖尿病剤、例えばメトホルミン、スルホニ  
 ルウレア類(例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド)、ナテグリニド、レ  
 バグリニド、チアゾリジンジオン類(例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、PPAR  
 −ガンマ−アゴニスト類(例えばG1 262570)およびアンタゴニスト類、PPAR  
 −ガンマ/アルファモジュレーター(例えばKRP 297)、アルファ−グルコシダーゼ  
 阻害剤(例えばアカルボース、ボグリボース)、DPPIV阻害剤(例えばLAF237、M  
 K−431)、アルファ2−アンタゴニスト類、インスリンおよびインスリン類似体、G  
 LP−1およびGLP−1類似体(例えばエキセジン−4)またはアミリンを含む。タン  
 パク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、肝臓における脱制御されたグルコース産生に  
 作用する物質、例えばグルコース−6−ホスファターゼの阻害剤またはフルクトース−1  
 , 6−ビスホスファターゼの阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、グルカゴン  
 受容体アンタゴニスト類およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、  
 グリコーゲンシンターゼキナーゼの阻害剤またはピルビン酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、  
 脂質低下剤、例えばHMG−CoA−レダクターゼ阻害剤(例えばシンバスタチン、アト  
 ルバスタチン)、フィブラート(例えばベザフィブラート、フェノフィブラート)、ニコチ  
 ン酸およびその誘導体、PPAR−アルファアゴニスト類、PPAR−デルタアゴニスト

40

50

類、A C A T 阻害剤(例えばアバシミブ)またはコレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミブ、胆汁酸結合性物質、例えば、例えば、コレスチラミン、回腸(ileac)胆汁酸輸送の阻害剤、H D L 増加性化合物、例えばC E T P 阻害剤またはA B C 1 レギュレーターまたは肥満処置用活性物質、例えばシブトラミンまたはテトラヒドロリポスタチン、デキスフェンフルラミン、アキソキン、カンナビノイド i 受容体のアンタゴニスト類、M C H - 1 受容体アンタゴニスト類、M C 4 受容体アゴニスト類、N P Y 5 または N P Y 2 アンタゴニスト類または  $\beta$  3 - アゴニスト類、例えば S B - 4 1 8 7 9 0 または A D - 9 6 7 7 および 5 H T 2 c 受容体アゴニスト類もまた含む。

#### 【0091】

さらに、高血圧、慢性心不全またはアテローム性動脈硬化症に作用する薬剤、例えば A - I 1 アンタゴニスト類または A C E 阻害剤、E C E 阻害剤、利尿剤、 $\beta$  - ブロッカー、C a - アンタゴニスト類、中枢作用降圧剤、アルファ - 2 - アドレナリン受容体のアンタゴニスト類、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤などまたはそれらの組合せとの組合せが適する。アンギオテンシン II 受容体アンタゴニスト類の例は、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、E X P - 3 1 7 4、L - 1 5 8 8 0 9、E X P - 3 3 1 2、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、K T - 3 - 6 7 1、G A - 0 1 1 3、R U - 6 4 2 7 6、E M D - 9 0 4 2 3、B R - 9 7 0 1 などである。アンギオテンシン II 受容体アンタゴニスト類は、好ましくは、しばしば利尿剤、例えばヒドロクロチアジドと組み合わせて、高血圧および糖尿病合併症の処置または予防に用いる。

#### 【0092】

尿酸合成阻害剤または尿酸排泄剤(uricosurics)との組合せは痛風処置または予防に適する。

#### 【0093】

G A B A - 受容体アンタゴニスト類、N a - チャネルブロッカー、トピラマート(topiramate)、タンパク質 - キナーゼ C 阻害剤、終末糖化産物阻害剤またはアルドースレダクターゼ阻害剤との組合せは、糖尿病合併症の処置または予防に使用され得る。

#### 【0094】

かかる組合せは、治療において、相乗活性を含む顕著な利点を提供し得る。

#### 【0095】

本発明はまた式 ( I ) の化合物またはそのプロドラッグおよび薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

#### 【0096】

さらに別の本発明の態様において、プロドラッグは、エステル類および水和物から成る群から選択される。

#### 【0097】

用語プロドラッグはまた、かかるプロドラッグを哺乳動物対象に投与したときに、本発明の活性化合物をインビボで放出する、全ての共有結合した担体を含むことも意図する。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する官能基を、修飾が日常的な操作でまたはインビボで開裂され、本発明の親化合物になるような方法で修飾することにより製造し得る。

#### 【0098】

さらに別の本発明の態様において、賦形剤は、結合剤、抗付着剤、崩壊剤、増量剤、希釈剤、香味剤、着色剤、流動促進剤、滑剤、防腐剤、吸着剤および甘味剤からなる群から選択されるか、またはそれらの組合せである。

#### 【0099】

さらに別の本発明の態様において、本組成物を、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液剤、軟膏剤、パッチ剤、ゲル剤、ローション剤、歯磨剤、カプセル剤、エマルジョン剤、クリーム剤、スプレー剤、滴剤、分散性粉末剤または顆粒剤、硬または軟ゲルカプセル中のエマルジョン剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む群から選択さ

10

20

30

40

50

れる種々の投与形態に製剤する。

【0100】

本発明の実施に際して用いる本発明の薬剤の投与量は、当然、例えば、処置する特定の状態、望む効果および投与方式によって変わる。一般に、経口投与用の適当な1日投与量は0.1～10mg/kgの程度である。

【0101】

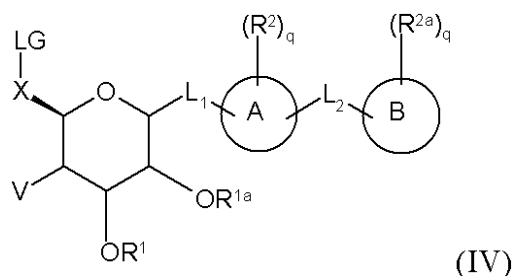
製造方法

本発明は、他の面において、式(I)の化合物の製造方法を提供する。以下に詳細に示すスキームは、式(I)の化合物の合成のための一般的スキームを示す。

【0102】

YがNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、そしてR<sup>8</sup>が水素またはC<sub>1</sub>–6アルキルであり；  
R<sup>9</sup>が水素、C<sub>1</sub>–6アルキル、C<sub>3</sub>–7シクロアルキル、C<sub>6</sub>–10アリールC<sub>1</sub>–4アルキル、C<sub>6</sub>–10アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC<sub>1</sub>–4アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルC<sub>1</sub>–4アルキルであるか、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが結合している窒素と一体となって、飽和の、部分的に飽和のまたは芳香族の、場合によりO、NおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を有してよい単環式または二環式環系を形成する、式(I)の化合物は、式(IV)

【化10】



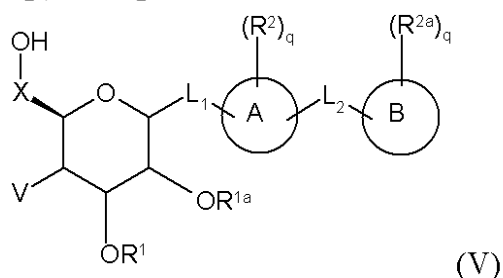
〔式中、V、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、Xおよびqは上で定義した通りであり、そしてLGは適当な脱離基である。〕

の化合物とHNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>を反応させることにより製造し得る。XがC<sub>1</sub>–3アルキレンであるとき、適当なLGはメシレートまたはトシレートを含み、この変換は適当な塩基、例えばトリエチルアミンと共に、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、または当業者に既知の類似の条件で行い得る。Xがカルボニルであるとき、適当なLGはハライドを含み、この変換は、適当な塩基を用いて適当な溶媒中で、当業者に既知の条件下に行い得る。

【0103】

式(IV)の化合物は、式(V)

【化11】



の化合物から、脱離基を形成するのに適当な条件下、例えばLGがトシルまたはメシルであるとき、対応するトシルまたはメシルのハロゲン化物、例えば塩化物を、適当な溶媒、例えば2,6-ルチジン中で、または当業者に既知の類似の条件下反応させることにより製造し得る。

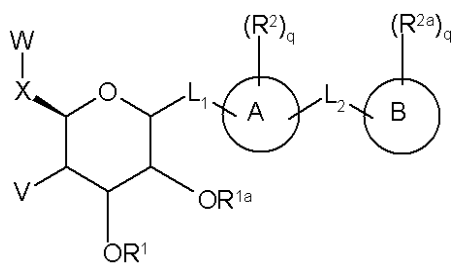
【0104】

式(V)の化合物は当分野で既知であるか、または当業者に既知の方法により製造し得る。

【0105】

Yが $\text{NR}^8\text{R}^9$ であり、そして $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ が、それらが結合している窒素と一体となって芳香族である単環式または二環式環系を形成する、式(I)の化合物は、別法として、式(VI)

【化12】



10

〔式中、V、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{L}_1$ 、 $\text{L}_2$ 、Xおよびqは上で定義した通りであり、そしてWは所望の環を形成するための適当な前駆体である。〕

の化合物の反応により製造し得る。例えば、Yが1,2,3-トリアゾリル基またはテトラゾリル基であり、Wがアジドであるとき、環は、適当な反応材、例えば1,2,3-トリアゾールについては、適当なアルキニル基との、またはテトラゾリルについては適当なシアノ誘導体との、当業者に既知の条件下の反応により形成し得る。

20

【0106】

式(VI)の化合物は既知であるか、または式(IV)の化合物から当業者に既知の条件下に製造し得る。

【0107】

式(I)の化合物を、当業者に既知の変換により、例えばY上の置換基としての官能基を別の官能基に変えることにより、例えばエステル官能基を酸、アミド、ヒドロキシメチル、ケト、アルデヒドならびにエステルに変換することによる、他の式(I)の化合物の誘導体化により製造し得ることは当然である。該変換は、文献に十分に報告された反応材および条件を使用して行い得る。

30

【0108】

上におよび本明細書のどこかの場所に詳細に記載した方法は、単に本発明を説明する目的であり、限定と解釈してはならないと解釈すべきである。当業者に既知の類似のまたは同様の反応材および／または条件を利用する方法も、本発明の化合物を得るために使用し得る。

【0109】

得られた最終生成物または中間体の全ての混合物を、構成成分の物理化学的差異に基づき、既知方法で、例えばクロマトグラフィー、蒸留、分別結晶により、またはその状況下で適当であるか可能であるならば塩の形成により、純粋な最終生成物または中間体に分割できる。

40

【0110】

用語“包む”は“包含する”と同様に“から成る”を含み、例えばXを“含む”組成物は排他的にXから成るかもしれず、何か別の物、例えばX+Yを含むかもしれない。

【0111】

用語“実質的に”は“完全に”を除外せず、例えばYが“実質的にない”組成物において、Yは完全にないかもしれない。必要であれば、用語“実質的に”を本発明の定義から削除してよい。

数値xに関する用語“約”は、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

【0112】

以下の実施例は本発明を説明することを意図し、それへの限定であると解釈してはなら

50

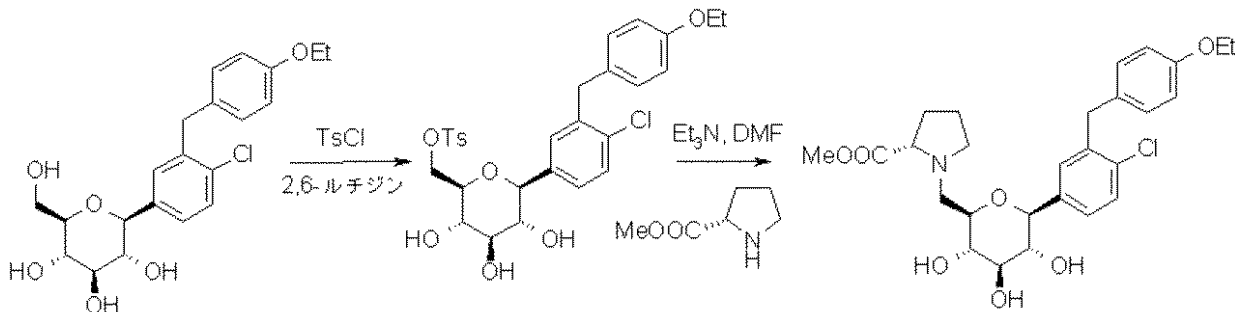
ない。特にことわらない限り、全ての蒸発は減圧下で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は標準的分析法、例えば、微量分析および分光特性、例えばMSおよびNMRにより確認する。使用する略語は当分野で一般的なものである。

# 【実施例】

## 【0113】

実施例1. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル

## 【化13】



10

工程I: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (1.0 g, 2.45 mmole) (J. Med. Chem. 2008; 51, 5, 1145-1149の記載に従い製造)の2, 6-ルチジン(10 mL)溶液に、トシルクロライド(2.3 g, 12.25 mmole)を0℃で添加し、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出し、2N HClおよび塩水で洗浄した。溶媒除去後に得られた粗生成物をシリカゲルカラム(1% MeOHのDCM溶液)で精製して、トルエン-4-スルホン酸(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチルエステル(1.15 g)を得た。

20

## 【0114】

工程II: 工程Iで得たトルエン-4-スルホン酸(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチルエステル(1.0 g, 2.1 mmole)のDMF(10 mL)溶液に、L-プロリンメチルエステルヒドロクロライド(3.4 g, 20.1 mmole)、トリエチルアミン(5.8 mL, 42.2 mmole)を0℃で添加した。反応を室温乃至80℃で10-14時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水(50 mL)で希釈し、クロロホルム(2×50 mL)で抽出した。有機層を2N HClおよび塩水で洗浄し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOHのDCM溶液)で精製して、表題化合物を得た(700 mg)。

30

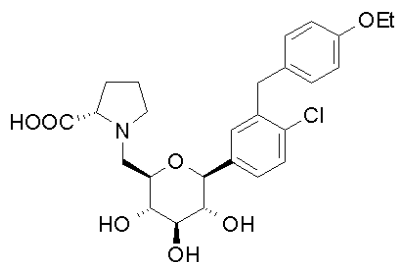
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.75-1.8 (m, 3H), 2.0-2.11 (m, 1H), 2.45 (q, J=8 Hz, 1H), 2.66 (d, 1H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.41 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.90-4.04 (m, 6H), 6.77 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 520 (M+1).

40

## 【0115】

実施例2. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化 1 4】



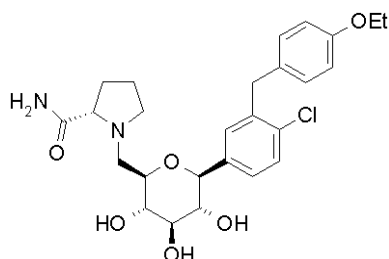
実施例 1 で得た 1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(95mg、0.18mmole)の T H F-M e O H-H<sub>2</sub>O (3:1:2、5mL) 溶媒混合物中の溶液に L i O H (15mg、0.36mmole) を添加し、一夜、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、中和し、クロロホルム(2×50mL)で抽出した。粗生成物を H P L C で精製して、表題化合物を得る(30mg)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.35 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.73-1.8 (m, 1H), 2.0-2.11 (m, 2H), 2.38-2.40 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.45 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.61-3.77 (m, 3H), 3.85-4.01 (m, 5H), 4.13 (d, J=12 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.1 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 506 (M+1)。

## 【0116】

実施例 3. 1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【化 1 5】



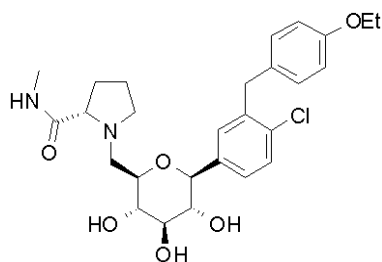
実施例 1 で得た 1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(100mg、0.19mmole)の 2 M メタノール性アンモニア(5mL)中の溶液を、封管中、80℃で一夜加熱した。反応混合物を濃縮して粗物質を得て、それをさらに H P L C で精製して、表題化合物を得た(80mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.72 (dd, J=7.6 & 9.2Hz, 1H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 3H), 3.44 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.99-4.08 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=8.0 & 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 505 (M+1)。

## 【0117】

実施例 4. (S)-1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミド

## 【化 1 6】



表題化合物を実施例 3 に記載の方法に準じて製造した。

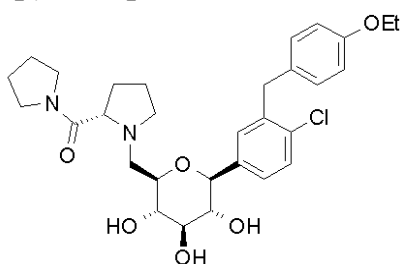
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.6-1.758 (m, 3H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.72 (dd,  $J=7.6$  & 13.2 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J=16.8$  & 13.2 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J=4$  & 10 Hz, 1H), 3.10-3.31 (m, 3H), 3.33 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.9-4.03 (m, 5H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.244 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  519 ( $M+1$ ).

10

## 【0 1 1 8】

実施例 5. (S)-1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-イル)-ピロリジン-1-イルメタノン

## 【化 1 7】



20

表題化合物を実施例 3 に記載の方法に準じて製造した。

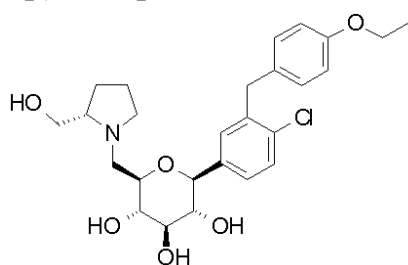
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.30 (m, 2H), 1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.44-2.16 (m, 10H), 2.61 (m, 1H), 2.81 (dd,  $J=7.6$  & 13.6 Hz, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.13-3.30 (m, 2H), 3.4 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.5-3.66 (m, 2H), 3.9-4.08 (m, 5H), 6.8 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J=8$  & 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  559 ( $M+1$ ).

30

## 【0 1 1 9】

実施例 6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール。

## 【化 1 8】



40

1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (150 mg, 0.29 mmol) の THF-水-MeOH (1:1:1, 5 mL) 混合物中の混合物に、 $\text{NaBH}_4$  (20 mg, 0.57 mmol) を添加し、6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC で精製して、表題化合物を得た (70 mg)。

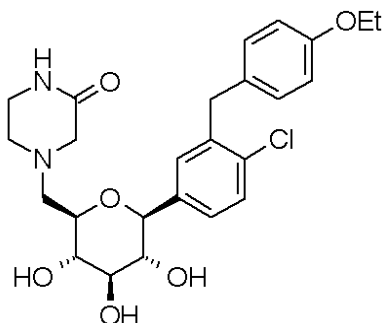
50

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.70-2.16 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.42-3.50 (m, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 3H), 3.95-4.01 (m, 4H), 4.15 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 6.8 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  492 (M+1)。

【0120】

実施例 7. 4-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピペラジン-2-オン

【化19】



10

表題化合物を実施例 1 に記載の方法に準じて製造した。

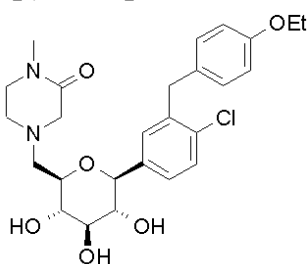
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.354 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.77 (t,  $J=5.2$  Hz, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.42 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 4H), 4.06 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  491 (M+1)。

20

【0121】

実施例 8. 4-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル]-1-メチルピペラジン-2-オン。

【化20】



30

表題化合物を実施例 1 に記載の方法に準じて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.82 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 3H), 3.41 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 4H), 4.06 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H). MS (ES)  $m/z$  505 (M+1)。

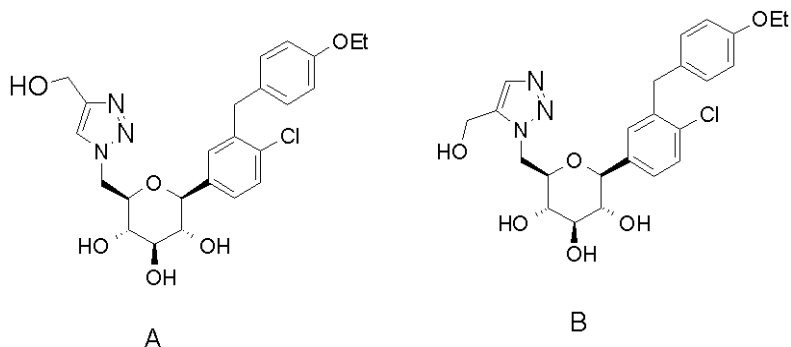
40

【0122】

実施例 9. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(5-ヒドロキシメチル-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール。

実施例 10. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(4-ヒドロキシメチル-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール

## 【化 2 1】



10

工程 I : トルエン-4-スルホン酸 (2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ( 1.0 g、1.7 mmole ) の DMF ( 10 mL ) 溶液に、触媒量のテトラブチルアンモニウムアイオダイド ( 30 mg ) およびナトリウムアジド ( 660 mg、8.6 mmole ) を環境温度で添加し、60℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、水 ( 30 mL ) で希釈し、クロロホルム ( 2 × 30 mL ) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、濃縮して粗物質を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 1 % MeOH の DCM 溶液 ) で精製して、( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S ) - 2 - アジドメチル - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - テトラヒドロ - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール ( 1.0 g ) を得た。

20

## 【 0 1 2 3 】

工程 II : 上記工程 I で得た ( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S ) - 2 - アジドメチル - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - テトラヒドロ - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール ( 100 mg、0.23 mmole ) の乾燥トルエン ( 3.0 mL ) 溶液に、プロパルギルアルコール ( 0.12 gm、2.3 mmole ) を添加し、反応混合物を 80℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を HPLC で精製して、表題化合物を得た。

## 【 0 1 2 4 】

実施例 9 . <sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : ( For B ) δ 1.35 ( t, J=6.8 Hz, 3H ), 3.180-3.30 ( m, 2H ), 3.45 ( t, J=8.8 Hz, 1H ), 3.70-3.73 ( m, 1H ), 3.95-4.07 ( m, 5H ), 4.47-4.88 ( m, 4H ), 6.81 ( d, J=8.4 Hz, 2H ), 7.05 ( d, J=8.4 Hz, 2H ), 7.12 ( d, J=9.2 Hz, 2H ), 7.33 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.53 ( s, 1H ). MS ( ES ) m/z 490 ( M+1 ).

30

## 【 0 1 2 5 】

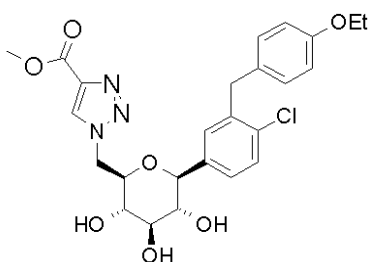
実施例 10 . <sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : ( For A ) δ 1.35 ( t, J=6.8 Hz, 3H ), 3.18-3.30 ( m, 2H ), 3.45 ( t, J=8.8 Hz, 1H ), 3.70 ( m, 1H ), 3.97-4.01 ( m, 5H ), 4.48-4.63 ( m, 4H ), 6.81 ( d, J=8.4 Hz, 2H ), 7.09 ( d, J=8.0 Hz, 2H ), 7.19 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.22 ( s, 1H ), 7.34 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.76 ( s, 1H ). MS ( ES ) m/z 490 ( M+1 ).

## 【 0 1 2 6 】

実施例 11 . 1 - { ( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S ) - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル } - 1 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

40

## 【化 2 2】



表題化合物を実施例 9 に記載の方法に準じて製造した。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : δ 1.35 ( t, J=6.8 Hz, 3H ), 3.13-3.25 ( m, 3H ), 3.46 ( t,

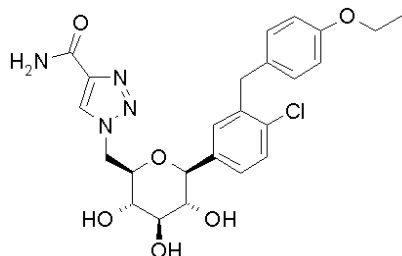
50

J=8.8 Hz, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 3H), 4.10 (d, J=8.4 Hz, 1H) 4.67 (dd, J=4.8 & 14.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.0 & 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H). MS (ES) m/z 568 (M+1)。

【0127】

実施例 12. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸アミド

【化23】



10

1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボキシル酸メチルエステル(160mg、0.30mmole)および触媒量のNaCN(1mg)の2Mメタノール性アンモニア(5mL)溶液を、封管中、80℃で50時間加熱した。反応混合物を濃縮し、HPLCで精製して、表題化合物を得た(7mg)。

20

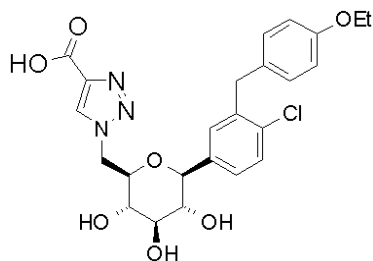
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.35 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.195(q, J=9.2Hz, 3H), 3.44(t, J=8.8 Hz, 1H), 3.69-3.71(m, 1H), 3.93-4.00(m, 4H), 4.07(d, J=9.6Hz, 1H), 4.58-4.65(t, J=6.8Hz, 1H) 6.79(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.07(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14(d, J=2.0Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.32(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.22(s, 1H). MS (ES) m/z 503 (M+1)。

【0128】

実施例 13. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸

30

【化24】



表題化合物を実施例 2 に記載の方法に準じて製造した。

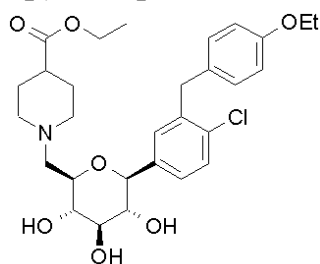
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.45 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.97-4.04 (m, 4H), 4.089(d, J=9.2 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d J=6.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H). MS (ES) m/z 504 (M+1)。

40

【0129】

実施例 14. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化 2 5】



表題化合物を実施例 1 に記載の方法に準じて製造した。

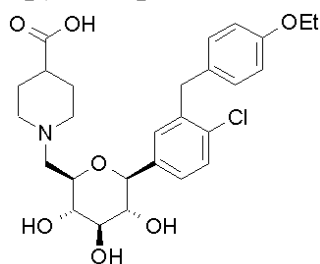
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.69 (m, 2H), 1.849 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.42 (t,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.53 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 4H), 4.06-4.13 (m, 3H), 6.80 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.22 (dd,  $J=6.0$  &  $2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.23(s, 1H) 7.34 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H). MS (ES)  $m/z$  548 (M+1).

10

## 【0130】

実施例 15. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸

## 【化 2 6】



20

表題化合物を実施例 2 に記載の方法に準じて製造した。

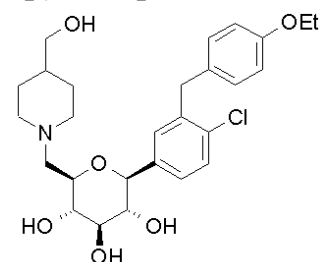
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.85-2.0 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.02-3.1 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.35-3.51 (m, 5H), 3.76 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.95-4.02 (m, 4H), 4.19 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26(s, 1H), 7.38 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H). MS (ES)  $m/z$  520 (M+1).

30

## 【0131】

実施例 16. 1-(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロ-ピラン-3, 4, 5-トリオール

## 【化 2 7】



40

表題化合物を実施例 6 に記載の方法に準じて製造した。

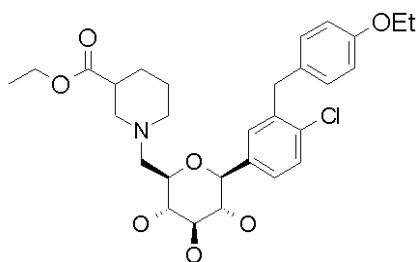
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 7H), 3.77 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.95-4.0 (m, 4H), 4.18 (d,  $J=9.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26(s, 1H), 7.38 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H). MS (ES)  $m/z$  506 (M+1).

50

## 【0132】

実施例 17. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化28】



10

表題化合物を実施例 1 に記載の方法に準じて製造した。

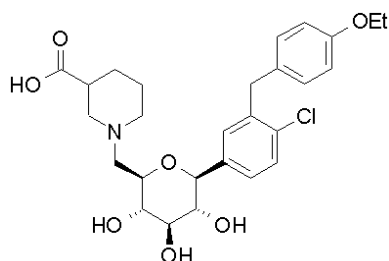
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.95-1.97 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 5H), 2.90-3.26 (m, 2H), 3.47 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.97-4.12 (m, 8H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=8.4 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ES) m/z 548 (M+1)。

## 【0133】

実施例 18. 1-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸

20

## 【化29】



30

表題化合物を実施例 2 に記載の方法に準じて製造した。

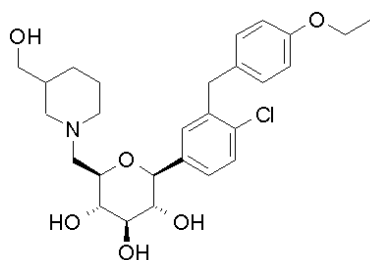
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.72-1.88 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 3H), 3.33-3.58 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 4H), 4.22 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ES) m/z 520 (M+1)。

## 【0134】

実施例 19. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロ-ピラン-3, 4, 5-トリオール

## 【化30】

40



表題化合物を実施例 6 に記載の方法に準じて製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.70-1.92 (m, 4H), 2.65-2.78 (m, 3H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.30-3.52 (m, 7H), 3.78 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.95-4.02

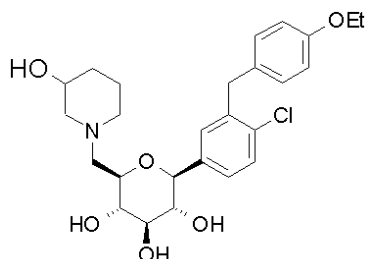
50

(m, 4H), 4.18 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ES) m/z 506 (M+1)。

【0135】

実施例20. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール

【化31】



10

表題化合物を実施例1に記載の方法に準じて製造した。

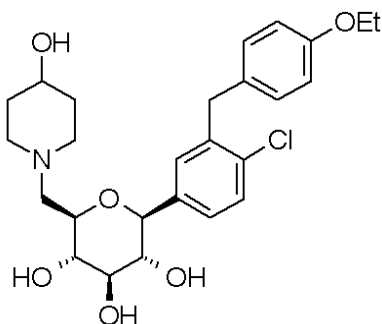
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 3.07-3.24 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 6H), 4.17 (dd, J=6.0 & 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ES) m/z 492 (M+1)。

20

【0136】

実施例21. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール

【化32】



30

表題化合物を実施例1に記載の方法に準じて製造した。

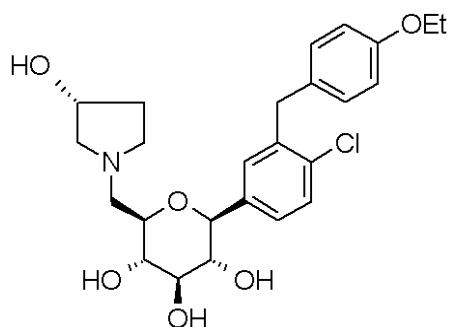
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 3.07-3.27 (m, 6H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 5H), 4.19 (d, J=9.60 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24(d, J=2.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ES) m/z 492 (M+1)。

40

【0137】

実施例22. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-テトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール

## 【化 3 3】



10

表題化合物を実施例 1 に記載の方法に準じて製造した。

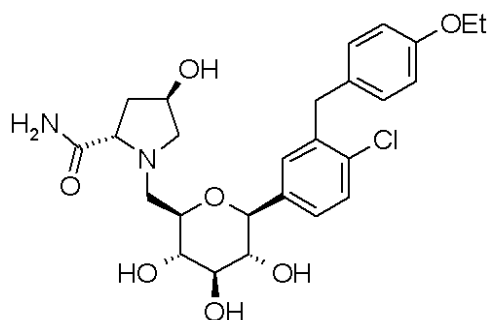
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.21-3.43 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.57(d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 3.71 (t  $J=7.5$  Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 5H), 4.17 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.4 (m, 1H), 6.80 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.24(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  492 ( $M+1$ ).

## 【 0 1 3 8】

実施例 2 3. (2 S, 4 R) - 1 - { ( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S ) - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド

20

## 【化 3 4】



30

表題化合物を実施例 3 に記載の方法に準じて製造した。

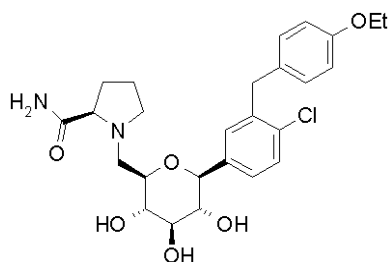
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.33 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 2.13-2.14 (m, 1H), 2.70(dd,  $J=8.0$  & 3.2Hz, 1H), 2.90(dd,  $J=8.4$  & 13.2 Hz, 1H), 3.23 (t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 3.40(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.50(dd,  $J=5.2$  & 11.6 Hz, 2H), 3.64(t,  $J=10.8$  Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 5H), 4.29(m, 1H), 6.79 (d,  $J=8.4$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.20 (dd,  $J=6.4$  & 1.6Hz 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H). MS (ES)  $m/z$  521 ( $M+1$ ).

## 【 0 1 3 9】

実施例 2 4. (R) - 1 - { ( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S ) - 6 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシ - ベンジル ) - フェニル ] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル } - ピロリジン - 2 - カルボキサミド

40

## 【化 3 5】



表題化合物を実施例 3 に記載の方法に準じて製造した。

50

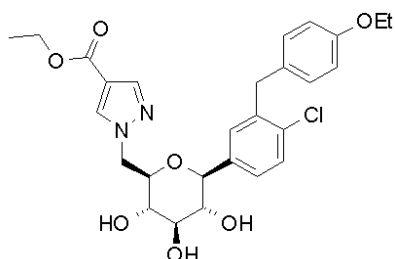
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.77-1.836 (m, 3H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.92-2.99(m, 1H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.24(t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.34(m, 3H), 3.55(t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.05 (m, 5H), 6.81(dd,  $J=8.4$  & 4.4 Hz, 2H), 7.10(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.19-7.27(m, 2H), 7.35(d,  $J=8.0$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  505 ( $M+1$ ).

【0140】

実施例 25. 1-{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化36】

10



1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(76mg、0.54mmole)のDMF(2mL)溶液に、炭酸セシウム(337mg、1.0mmole)を添加した。反応混合物を1時間、60℃で加熱後、実施例1の工程Iで得たトルエン-4-スルホン酸(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチルエステル(300mg、0.51mmole)を添加し、加熱を一夜続けた。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。溶媒を除去し、粗物質をHPLCで精製して、表題化合物を得た。

20

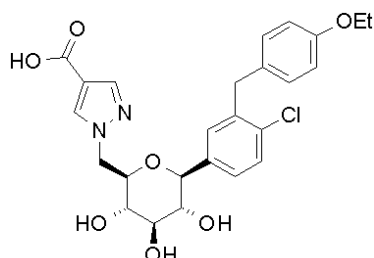
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.28 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 4H), 4.07 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H). MS (ES)  $m/z$  531 ( $M+1$ ).

【0141】

30

実施例 26. 1-{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化37】



40

表題化合物を実施例2に記載の方法に準じて製造した。

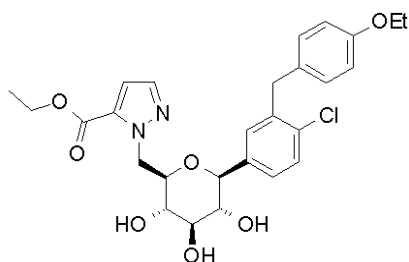
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 4H), 4.07 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (m, 1H), 4.58(m, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H). MS (ES)  $m/z$  503 ( $M+1$ ).

【0142】

実施例 27. 2-{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

50

## 【化 3 8】



表題化合物を実施例 25 に記載の方法に準じて製造した。

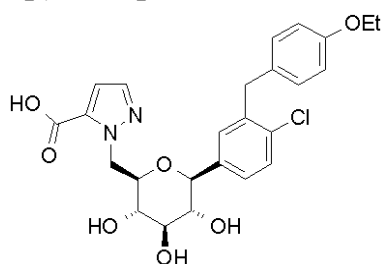
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.36 (t, 6H), 3.10-3.14 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 4H), 4.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.34 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.70 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  531 (M+1)。

10

## 【0143】

実施例 28. 2-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

## 【化 3 9】



表題化合物を実施例 2 に記載の方法に準じて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.37 (t, 3H), 3.08-3.13 (t,  $J=9.2$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 4H), 4.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.70 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  503 (M+1)。

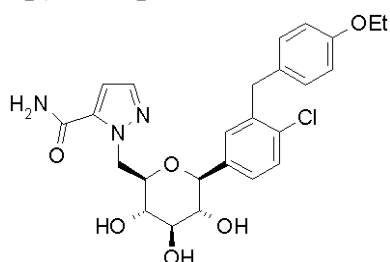
20

30

## 【0144】

実施例 29. 2-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド

## 【化 4 0】



実施例 27 で得た「2-[(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (30 mg, 0.056 mmole) および触媒量の  $\text{NaCN}$  の 2 M メタノール性アンモニア溶液 (10 mL) を、封管中、80 °C で 50 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、HPLC で精製して、表題化合物を得た (25 mg)。

40

50

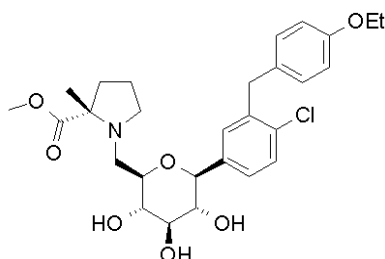
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.36 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 3.10-3.17 (q,  $J=9.2$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 4H), 4.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.69 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  502 ( $M+1$ ).

【0145】

実施例30. (S)-1-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化41】

10



表題化合物を実施例1に記載の方法に準じて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.32 (m, 6H), 1.79-1.86 (m, 3H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.85 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 1H), 3.32 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.41 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 4H), 4.05 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  534 ( $M+1$ ).

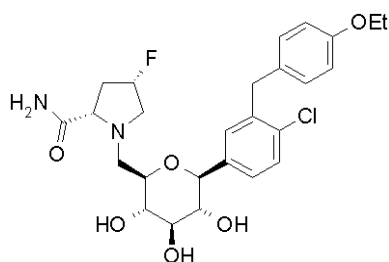
20

【0146】

実施例31. (2S,4S)-1-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸アミド

【化42】

30



表題化合物を実施例2に記載の方法に準じて製造した。

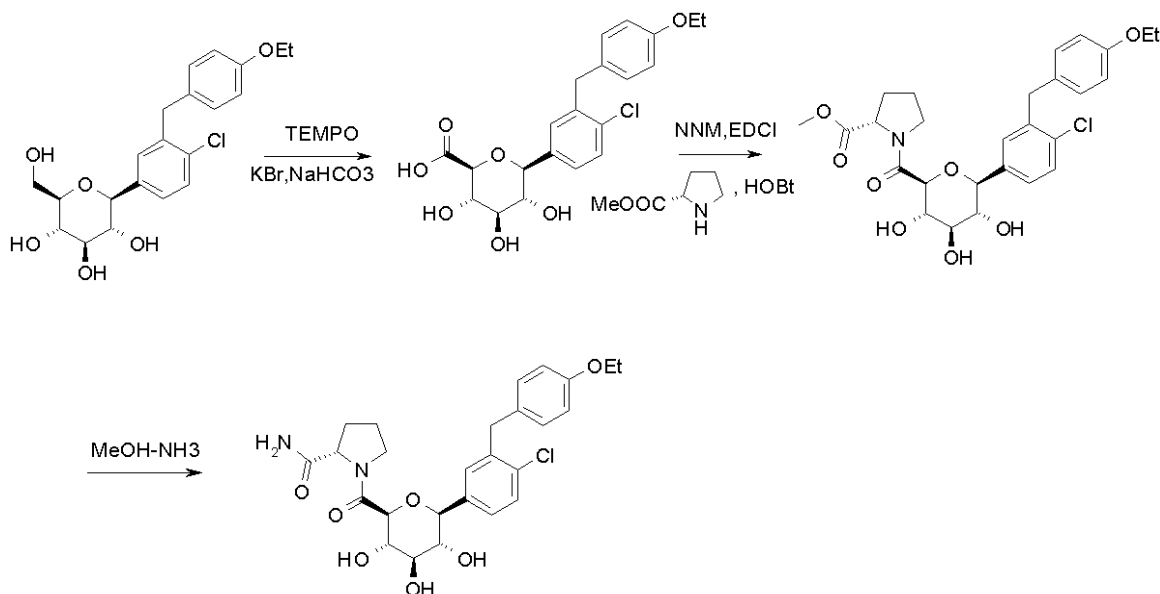
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 3.46 (m, 3H), 3.99 (m, 5H), 5.05 (dm,  $J=53.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.12-7.27 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H). MS (ES)  $m/z$  523 ( $M+1$ ).

40

【0147】

実施例32. (S)-1-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

## 【化 4 3】



10

工程 I : J. Med. Chem. 2008; 51, 5, 1145-1149 の記載に従い製造した (2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) - 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) - フェニル] - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロピラン - 3, 4, 5 - トリオール (2 g、4.9 mmole) の THF (50 mL) および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 混合物中の溶液に、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシラジカル (TEMPO) (153 mg、0.97 mmole) および KBr (116 mg、0.97 mmole) を 0 °C で添加し、次亜塩素酸ナトリウム (50 mL) を 15 分間にわたり滴下し、1 時間、同温度で撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、2 N HCl を使用して pH を 2 - 3 に調節し、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、塩水で洗浄した。溶媒を留去して、(2 S, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボン酸を得た。

20

## 【0148】

工程 II : (2 S, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボン酸 (200 mg、0.47 mmole) の DMF (1.5 mL) 溶液に、L - プロリンメチルエステルヒドロクロライド (90 mg、0.56 mmole)、HOBt (68 mg、0.47 mmole) および N - メチルモルホリン (NMM) (0.2 mL、1.88 mmole)、および EDCI (180 mg、0.94 mmole) を添加し、一夜撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出し、塩水で洗浄した。溶媒を留去して、(S) - 1 - {(2 S, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボニル} - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得て、そのまま次工程に使用した。

30

## 【0149】

工程 III : 表題化合物を実施例 3 に記載の方法に準じて製造した。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.2-2.30 (m, 1H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.60 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.78 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 4.30 (dd, J=9.6 & 1.2 Hz, 2H), 4.49 (dd, J=7.6, 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H)。

MS (ES) m/z 519 (M+1)。

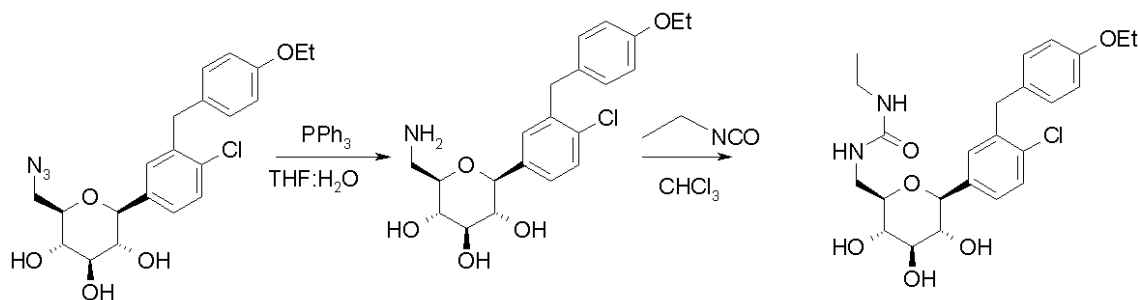
## 【0150】

実施例 33. 1 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 R, 6 S) - 6 - [4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) - フェニル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 2 - イル

50

メチル}-3-エチル-ウレア

【化44】



10

工程 I：実施例 9 に記載の方法に従い製造した (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-アジドメチル-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (850 mg、1.90 mmole) の THF：水 (4：1、15 mL) 中の溶液に、トリフェニルホスフィン (1.6 g、5.8 mmole) を室温で添加し、一夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。溶媒除去後に得られた粗生成物をシリカゲルカラム (3% MeOH の DCM 溶液) で精製して、(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-アミノメチル-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (500 mg) を得た。

【0151】

工程 II：実施例 9 に従い製造した (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-アミノメチル-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (100 mg、0.24 mmole) の CHCl<sub>3</sub> (5 mL) 溶液に、エチルイソシアネート (17 mg、0.24 mmole) を 0℃ で添加し、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。溶媒除去後に得られた粗生成物を HPLC を使用して精製して、表題化合物を得た (105 mg)。

20

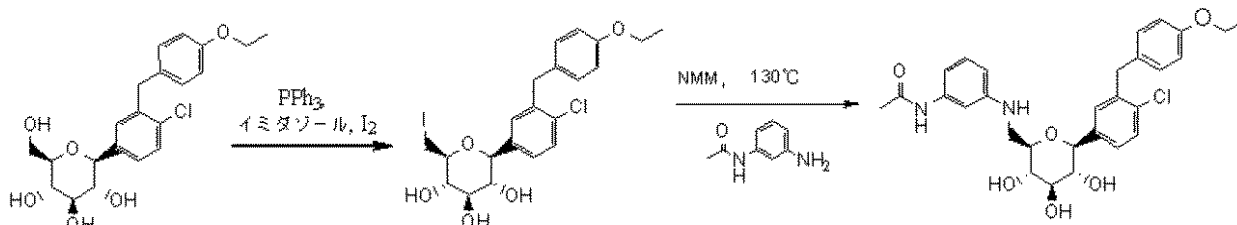
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.056 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.11 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.26-3.29 (m, 3H), 3.49 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.97-4.11 (m, 4H), 4.10 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=8.4 & 2.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/z 479 (M+1)。

30

【0152】

実施例 34. N-[3-({(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル}-アミノ)-フェニル]-アセトアミド

【化45】



40

工程 I：(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (500 mg、0.98 mmole) (J. Med. Chem. 2008; 51 (5); 1145-1149 に記載の方法に従い製造)、PPh<sub>3</sub> (450 mg、1.6 mmole) およびイミダゾール (101 mg、1.5 mmole) のジクロロメタン (20 mL) 中の混合物に、ヨウ素 (400 mg、1.5 mmole) を 0℃ で添加し、混合物を 18 時間還流した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。溶媒除去後に得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5% メタノールのジクロロメタン溶液) で精製して、480 mg の (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヨウ

50

ドメチルーテトラヒドロピラン-3,4,5-トリオールを得た。

【0153】

工程II：(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヨードメチルーテトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール(100mg、0.19mmole)のN-メチルモルホリン(0.1mL)溶液に、N-(3-アミノフェニル)-アセトアミド(0.15mg、0.19mmole)を添加し、混合物を封管中、130℃で8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(28mg)。

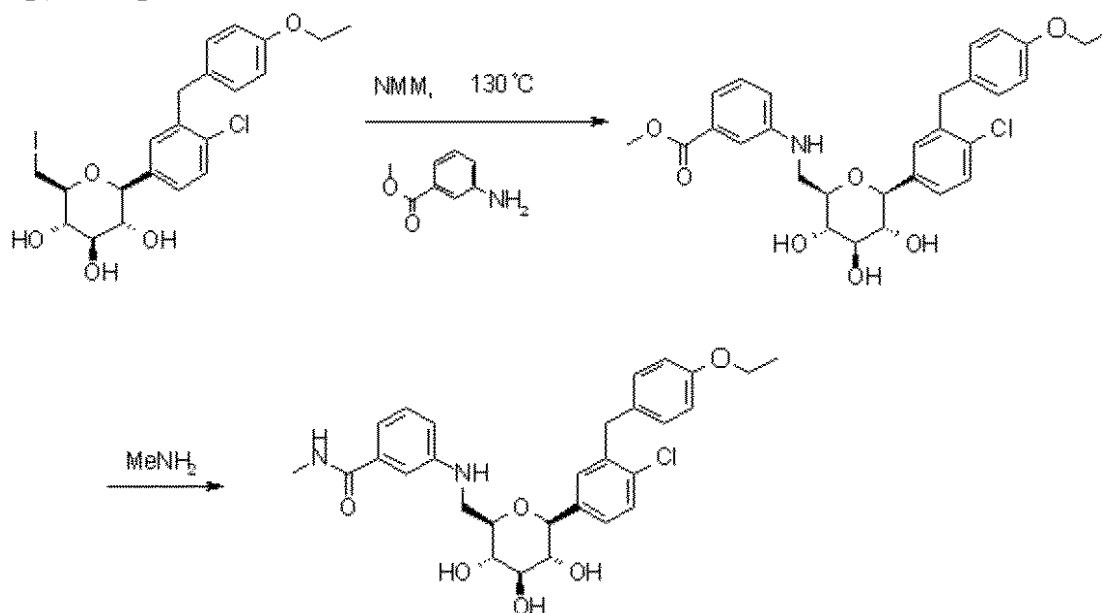
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.37-3.54 (m, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 4H), 4.09-4.11 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09-7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H) 7.35-7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H)。

MS (ES+) m/z 541.1(M+1)。

【0154】

実施例35. 3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-アミノ)-N-メチルーベンズアミド

【化46】



工程I：(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヨードメチルーテトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール(50mg、0.09mmole)のN-メチルモルホリン(0.1mL)溶液に、3-アミノメチルベンズエート(72mg、0.48mmole)を添加し、混合物を封管中130℃で8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取TLCで精製して、3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-アミノ)-安息香酸メチルエステル(20mg)を得た。

【0155】

工程II：3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-アミノ)-安息香酸メチルエステル(90mg、0.16mmole)の2Mメタノール性メチルアミン(2.0mL)溶液に、1,5,7-トリアゾービスクル[4,4,0]デク-5-エン(23mg、0.18mmole)を添加し、混合物を封管中75℃で36時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(29mg)。

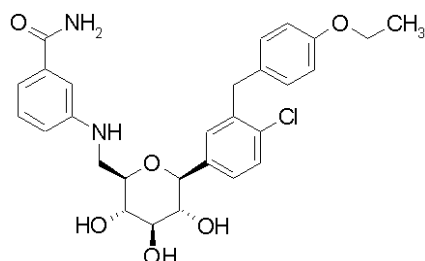
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.37 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.41-3.56 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 4H), 4.10 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 3H), 7.02 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H) 7.35 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

MS (ES+)  $m/z$  541.05(M+1)。

【0156】

実施例 36. 3-({(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル}-アミノ)-ベンズアミド

【化47】



表題化合物を実施例 35 に記載の方法に準じ、アンモニアをメチルアミンの代わりに使用して製造した。

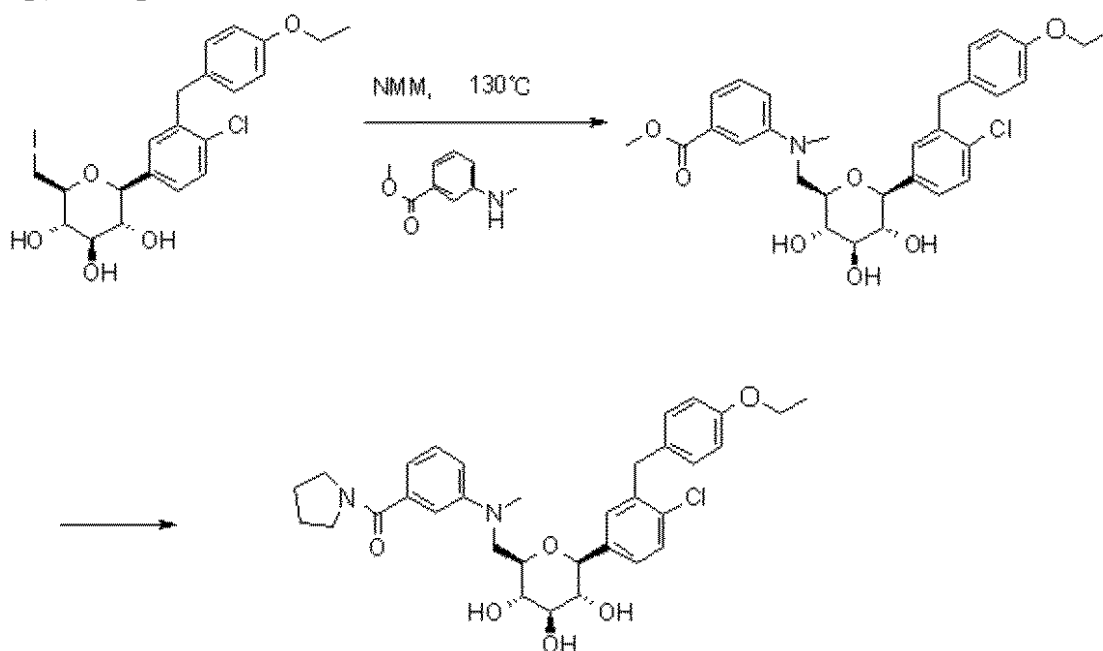
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.37 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.37-3.56 (m, 3H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 4H), 4.11 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 3H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)。

MS (ES+)  $m/z$  527.1(M+1)。

【0157】

実施例 37. [3-({(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イルメチル}-メチル-アミノ)-フェニル]-ピロリジン-1-イル-メタノン

【化48】



工程 I : (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-6-ヨードメチル-テトラヒドロピラン-3, 4, 5-トリオール (300 mg、0.57 mmole) の N-メチルモルホリン (0.3 mL) 溶液に、3-メチルアミノ-安息香酸メチルエステルヒドロクロライド (290 mg、1.40 mmole) を添加し、混合物を封管

中 130℃で8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取TLCで精製して、3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-メチル-アミノ)-安息香酸メチルエステル(59mg)を得た。

#### 【0158】

工程II：3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-メチル-アミノ)-安息香酸メチルエステル(50mg、0.08mmole)のピロリジン(0.2mL)、1,5,7-トリアゾービスクロ[4.4.0]デク-5-エン(12mg、0.08mmole)を添加し、混合物を封管中80℃で36時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(20mg)。

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.22 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.22-3.37 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 3H), 3.91-4.04 (m, 6H), 6.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

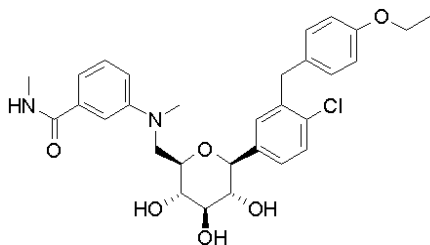
MS (ES+) m/z 595.4(M+1)。

#### 【0159】

実施例38. 3-({(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)-フェニル]-3,4,5-トリヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-イルメチル}-メチル-アミノ)-N-メチル-ベンズアミド

20

#### 【化49】



表題化合物を実施例37に記載の方法に準じ、メチルアミンをピロリジンの代わりに使用して製造した。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.23 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.61 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.95-4.04 (m, 6H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

MS (ES+) m/z 555.3(M+1)。

#### 【0160】

実施例39. インビトロアッセイ

式(I)の化合物のナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、SGLT1およびSGLT2に対する阻害効果を、以下の試験法を使用して証明し得る：

40

#### 【0161】

##### SGLT2アッセイ

本物質がSGLT-2活性を阻害する能力を、ヒトナトリウムグルコース共輸送体2のコード配列の(Genbank Ace. No. NM\_003041) cDNAを含む発現ベクターpZeoSV(Invitrogen, EMBL accession number L36849)により安定にトランスフェクトされたCHO-K1細胞株(ATCC No. CCL 61)またはHEK293細胞株(ATCC No. CRL-1573)(CHO-hSGLT2またはHEK-hSGLT2)を含む試験手順で証明し得る。これらの細胞株は、<sup>14</sup>C標識アルファ-メチル-グルコピラノシド(<sup>14</sup>C-AMG、Amersham)を、細胞内にナトリウム依存的方法で輸送する。

#### 【0162】

50

SGLT-2 アッセイを次の通り行う：CHO-hSGLT2 細胞を 10% ウシ胎児血清および 250 μg/mL ゼオシン (Invitrogen) 含有 Ham F12 培地 (BioWhittaker) で培養し、HEK293-hSGLT2 細胞を 10% ウシ胎児血清および 250 μg/mL ゼオシン (Invitrogen) 含有 DMEM 培地で培養する。2 回 PBS で洗浄し、トリプシン/EDTA で処理することにより細胞を培養フラスコから離す。細胞培養培地添加後、細胞を遠心し、培養培地に差異懸濁し、Casy 細胞計測器で計数する。40,000 細胞/ウェルをポリ-D-リシンでコートされた白色、96 ウェルプレートに播種し、一夜、37℃、5% CO<sub>2</sub> でインキュベートする。細胞を 2 回 250 μl のアッセイ緩衝液 (ハanks 平衡塩溶液、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl<sub>2</sub>、2、1.2 mM MgSO<sub>4</sub> および 10 mM HEPES (pH 7.4)、50 μg/mL のゲンタマイシン) で洗浄する。250 μl のアッセイ緩衝液および 5 μl の試験化合物を各ウェルに添加し、プレートを該インキュベータ中でさらに 15 分間インキュベートする。5 μl の 10% DMSO をネガティブコントロールとして使用する。反応を 5 μl の <sup>14</sup>C-AMG (0.05 μCi) の各ウェルへの添加により開始する。2 時間、37℃、5% CO<sub>2</sub> でインキュベーション後、細胞を再び 250 μl の PBS (200C) で洗浄し、25 μl の 0.1 N NaOH (5 分間、37℃) の添加により溶解させる。200 μl の MicroScint20 (Packard) を各ウェルに添加し、さらに 20 分間、37℃ でインキュベートする。このインキュベーション後、吸収された <sup>14</sup>C-AMG を、<sup>14</sup>C シンチレーションプログラムを使用して Topcount (Packard) で測定する。

10

20

## 【0163】

## SGLT1 アッセイ

ヒト SGLT1 阻害活性を決定するために、hSGLT2 cDNA の代わりに hSGLT1 (Genbank Ace. No. NM000343) の cDNA を CHO-K1 または HEK293 細胞で発現させた、類似の試験を設定した。hSGLT1 アッセイの場合の取り込みアッセイ緩衝液は 0.5 mM の α-メチル-D-グルコピラノシド (AMG)、10 μM の [<sup>14</sup>C]-α-メチル-D-グルコピラノシドおよび種々の濃度の阻害剤を含む、10 mM HEPES、5 mM Tris、140 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、および 1 mM MgCl<sub>2</sub>、pH 7.4 を含む。

## 【0164】

本発明の化合物は、例えば SGLT2 阻害について 1000 nM 未満、特に 100 nM 未満、最も好ましくは 10 nM 未満の IC<sub>50</sub> 値を有し得る。本発明の化合物は SGLT1 阻害活性も有し得る。

30

## 【0165】

上記の実施例の表題化合物を上記アッセイで評価しており、その結果を表 1 に並べる。

## 【表 1】

表 1

| 実施例番号 | SGLT2 IC <sub>50</sub> nM<br>(n = 1 - 4) | SGLT1 IC <sub>50</sub> nM<br>(n = 1 - 4) |
|-------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 9     | 94                                       | > 10000                                  |
| 10    | 50                                       | 32000                                    |
| 12    | 81                                       | —                                        |
| 34    | 23                                       | 1500                                     |
| 37    | 10                                       | 280                                      |

40

## 【0166】

本発明の化合物は SGLT2 阻害剤として有用であり、それ故に、SGLT2 が仲介する疾患および状態、例えばここに開示する代謝障害の処置に有用であることを見ることができる。

## 【0167】

50

本発明は例示のためのみに記載しており、本発明の範囲および精神を残したまま修飾をなし得ることは理解されよう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2009/062069

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K31/351 C07D309/10 A61P3/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K C07D A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| 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)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No.                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2006/002912 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ECKHA) 12 January 2006 (2006-01-12) page 47 line 2, example 3, the protected phthalic acid intermediate<br>page 59; compound 36                                                                                   | 1-18                                                                 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NAGABHUSHAN, TATTANAHALLI L. ET AL:<br>"Gentamicin antibiotics. 7. Structures of the gentamicin antibiotics A1, A3, and A4"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 40(19), 2830 -4 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1975, XP002555086<br>gentamycin A and derivatives on the bottom of page 2831<br><br>-/-- | 1                                                                    |
| <input checked="" 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:<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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.<br>*Z* document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>13 November 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report<br><br>24/11/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Authorized officer<br><br>Klein, Didier                              |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/062069

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
| X                                                    | NAGABHUSHAN, TATTANAHALLI L. ET AL:<br>"Synthesis and biological properties of<br>6'-amino-6'-deoxygentamicin A"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 17(9),<br>1030 -1 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623,<br>1974, XP002555087<br>compounds 3,6                                                                                                                                                     | 1                     |
| X                                                    | NAGABHUSHAN, T. L. ET AL: "Carbon-13<br>magnetic resonance spectroscopy and<br>absolute configuration of anomeric center<br>in axially linked 4-O- and/or<br>6-O-glycopyranosyl derivatives of<br>deoxystreptamine"<br>TETRAHEDRON LETTERS, (10), 747 -50<br>CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1975,<br>XP002555306<br>gentamycin A3 and B                                                        | 1                     |
| X                                                    | US 5 656 735 A (DALL ASTA LEONE [IT] ET<br>AL) 12 August 1997 (1997-08-12)<br>column 1; compounds A,B                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                     |
| X                                                    | HOSANG, MARKUS ET AL: "Specific<br>photoaffinity inactivation of the<br>D-glucose transporter in small intestinal<br>brush border membrane using new phlorizin<br>analogs"<br>BIOCHEMISTRY, 20(20), 5844-54 CODEN:<br>BICHAW; ISSN: 0006-2960, 1981, XP002555089<br>compounds IV,VI                                                                                                             | 1                     |
| X                                                    | DATABASE REGISTRY [Online]<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>11 June 2003 (2003-06-11),<br>XP002555090<br>Database accession no. RN 528838-12-2<br>compound RN 528838-12-2                                                                                                                                                                                               | 1                     |
| X                                                    | AONUMA SHIGERU ET AL: "Studies on aspirin<br>derivatives with very little side effects.<br>III. Absorption, distribution, excretion<br>and metabolism of tritium-labeled<br>aspirin-isopropylantipyrine (AIA) in rats"<br>JOURNAL OF PHARMACOBIO-DYNAMICS, TOKYO,<br>JP,<br>vol. 5, no. 4, 1 January 1982 (1982-01-01)<br>, pages 252-258, XP009125590<br>ISSN: 0386-846X<br>the whole document | 1                     |

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/062069

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
| X                                                    | -& DATABASE REGISTRY [Online]<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>15 November 1984 (1984-11-15),<br>XP002555228<br>Database accession no. RN : 82204-75-9<br>compound RN 82204-75-9<br>-----         | 1                     |
| X                                                    | VOGEL, S. ET AL: "Moenomycin analogs with<br>long-chain amine lipid parts from<br>reductive amination"<br>TETRAHEDRON , 57(19), 4147 -4160 CODEN:<br>TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2001, XP002555091<br>compounds 1-5<br>----- | 1                     |
| A                                                    | WO 2005/012326 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP];<br>NOMURA SUMIHIRO; KAWANISHI EIJI; UETA<br>KIICHIRO) 10 February 2005 (2005-02-10)<br>-----                                                                                   | 1-18                  |
| A                                                    | EP 1 609 785 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP];<br>KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP])<br>28 December 2005 (2005-12-28)<br>-----                                                                                              | 1-18                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/062069

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006002912 A1                          | 12-01-2006          | AT 383366 T                | 15-01-2008          |
|                                           |                     | CA 2569915 A1              | 12-01-2006          |
|                                           |                     | EP 1765842 A1              | 28-03-2007          |
|                                           |                     | ES 2299047 T3              | 16-05-2008          |
|                                           |                     | JP 2008505146 T            | 21-02-2008          |
|                                           |                     | US 2006009400 A1           | 12-01-2006          |
|                                           |                     |                            |                     |
| US 5656735                                | A                   | 12-08-1997                 | NONE                |
| WO 2005012326 A1                          | 10-02-2005          | AU 2004260761 A1           | 10-02-2005          |
|                                           |                     | BR PI0413232 A             | 03-10-2006          |
|                                           |                     | CA 2534024 A1              | 10-02-2005          |
|                                           |                     | CN 1829729 A               | 06-09-2006          |
|                                           |                     | EA 200800924 A1            | 29-08-2008          |
|                                           |                     | EP 1651658 A1              | 03-05-2006          |
|                                           |                     | JP 4130466 B2              | 06-08-2008          |
|                                           |                     | JP 2007518683 T            | 12-07-2007          |
|                                           |                     | JP 2008266328 A            | 06-11-2008          |
|                                           |                     | KR 20060057589 A           | 26-05-2006          |
|                                           |                     | KR 20070065454 A           | 22-06-2007          |
|                                           |                     | MX PA06001274 A            | 11-04-2006          |
|                                           |                     | NZ 545304 A                | 30-04-2009          |
|                                           |                     | SG 145694 A1               | 29-09-2008          |
|                                           |                     | ZA 200601685 A             | 30-05-2007          |
|                                           |                     |                            |                     |
| EP 1609785 A1                             | 28-12-2005          | AU 2004220222 A1           | 23-09-2004          |
|                                           |                     | AU 2008202654 A1           | 10-07-2008          |
|                                           |                     | BR PI0408140 A             | 01-03-2006          |
|                                           |                     | CA 2526145 A1              | 23-09-2004          |
|                                           |                     | CN 1802366 A               | 12-07-2006          |
|                                           |                     | EP 1980560 A2              | 15-10-2008          |
|                                           |                     | WO 2004080990 A1           | 23-09-2004          |
|                                           |                     | JP 4222450 B2              | 12-02-2009          |
|                                           |                     | JP 2009046489 A            | 05-03-2009          |
|                                           |                     | KR 20060002818 A           | 09-01-2006          |
|                                           |                     | KR 20080072933 A           | 07-08-2008          |
|                                           |                     | MX PA05009356 A            | 05-12-2005          |
|                                           |                     | NZ 542399 A                | 31-01-2009          |
|                                           |                     | RU 2317288 C2              | 20-02-2008          |
|                                           |                     | US 2009069252 A1           | 12-03-2009          |
|                                           |                     | US 2006122126 A1           | 08-06-2006          |
|                                           |                     | US 2007161787 A1           | 12-07-2007          |
|                                           |                     | ZA 200507754 A             | 31-01-2007          |

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 K 31/453 (2006.01)  | A 6 1 K 31/453  |             |
| A 6 1 K 31/4155 (2006.01) | A 6 1 K 31/4155 |             |
| A 6 1 K 31/351 (2006.01)  | A 6 1 K 31/351  |             |
| A 6 1 K 38/28 (2006.01)   | A 6 1 K 37/26   |             |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)   | A 6 1 K 45/00   |             |
| A 6 1 K 31/155 (2006.01)  | A 6 1 K 31/155  |             |
| A 6 1 K 31/194 (2006.01)  | A 6 1 K 31/194  |             |
| A 6 1 K 31/455 (2006.01)  | A 6 1 K 31/455  |             |
| A 6 1 K 31/616 (2006.01)  | A 6 1 K 31/616  |             |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01)    | A 6 1 P 3/10    |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1       |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01)    | A 6 1 P 3/00    |             |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01)    | A 6 1 P 3/04    |             |
| A 6 1 P 3/06 (2006.01)    | A 6 1 P 43/00   | 1 2 1       |
| A 6 1 P 9/12 (2006.01)    | A 6 1 P 3/06    |             |
| A 6 1 P 19/06 (2006.01)   | A 6 1 P 9/12    |             |
| A 6 1 P 5/50 (2006.01)    | A 6 1 P 19/06   |             |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01)    | A 6 1 P 43/00   | 1 0 5       |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)   | A 6 1 P 5/50    |             |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)   | A 6 1 P 7/02    |             |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 27/02   |             |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 13/12   |             |
| A 6 1 P 9/04 (2006.01)    | A 6 1 P 25/00   |             |
| A 6 1 P 7/10 (2006.01)    | A 6 1 P 9/10    | 1 0 1       |
| A 6 1 P 13/02 (2006.01)   | A 6 1 P 9/04    |             |
|                           | A 6 1 P 7/10    |             |
|                           | A 6 1 P 13/02   |             |

(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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,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,CL,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,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベンカタ・ピー・パレ  
インド 4 1 1 0 1 4 マハラシュトラ、プネー、カラディ、サーベイ・ナンバー 6 4、ゲラ・グリーン・ビル 2 4 番

(72)発明者 デブナト・ブーニヤ  
インド 7 1 1 0 3 7 ウェスト・ベンガル、ホウラー、ポスト・カリサニ

(72)発明者 ドゥンバラ・スリニバス・レディ  
インド 5 0 0 0 3 2 アンドラ・プラデシュ、ヒデラバド、コンダプル、ハイテク・シティ・ロード、ジャヤベリ・シリコン・カウンティ、アルファ 6 0 5

(72)発明者 スレシュ・エクナト・クルハデ  
インド 4 1 2 4 1 1 マハラシュトラ、プネー、タル・ジュンナル、ポスト・アレ、ラワンワディ

F ターム (参考) 4C062 AA18

4C063 AA01 BB03 CC78 DD03 DD10 DD22 DD34 DD42 EE01

|       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4C084 | AA02  | AA19  | BA44  | DB34  | MA02  | NA14  | ZA011 | ZA331 | ZA361 | ZA421 |
|       | ZA451 | ZA541 | ZA701 | ZA811 | ZA831 | ZC211 | ZC311 | ZC351 | ZC411 | ZC751 |
| 4C086 | AA01  | AA02  | AA03  | BA07  | BC07  | BC19  | BC21  | BC36  | BC49  | BC60  |
|       | DA17  | GA02  | GA07  | GA12  | GA16  | MA01  | MA02  | MA04  | MA05  | MA09  |
|       | MA10  | NA14  | ZA01  | ZA33  | ZA36  | ZA42  | ZA45  | ZA54  | ZA70  | ZA81  |
|       | ZA83  | ZC21  | ZC31  | ZC35  | ZC41  | ZC75  |       |       |       |       |
| 4C206 | AA01  | AA02  | DA35  | HA31  | MA03  | MA05  | MA13  | MA17  | NA14  | ZA01  |
|       | ZA33  | ZA36  | ZA42  | ZA45  | ZA54  | ZA70  | ZA81  | ZA83  | ZC21  | ZC31  |
|       | ZC35  | ZC41  | ZC75  |       |       |       |       |       |       |       |