

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年8月24日 (24.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/087997 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 17/02 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) *A61P 5/48* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)

4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 大野 孝介 (OHNO, Kohsuke) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/302483

(22) 国際出願日: 2006年2月14日 (14.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-037234 2005年2月15日 (15.02.2005) JP

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

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 19番48号 Nagano (JP).

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

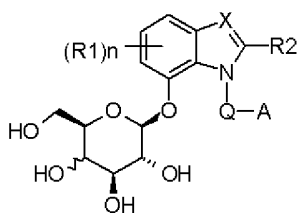
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 米窪 滋 (YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-SUBSTITUTED-7-(β-D-GLYCOPYRANOSYLOXY)(AZA)INDOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物、及びそれを含有する医薬



(I)

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound having SGLT1 and/or SGLT2 inhibiting potency that can be used as a preventive or therapeutic agent for diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, diabetic complication, obesity, etc. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] There are provided 1-substituted-7-(β-D-glycopyranosyloxy)(aza)indole compounds of the general formula (I), prodrugs or pharmacologically acceptable salts thereof, and hydrates or solvates thereof. [Chemical formula 1] (I) wherein R¹ is a halogen atom, etc.; n is an integer of 0 to 3; R² is a halogen atom, etc.; X is a nitrogen atom or carbon atom having a hydrogen atom, etc. bonded thereto; Q is an alkenylene group or alkylene group optionally having an oxygen atom or sulfur atom in its chain; and A is an optionally substituted aryl or heteroaryl group.

/続葉有/

WO 2006/087997 A1

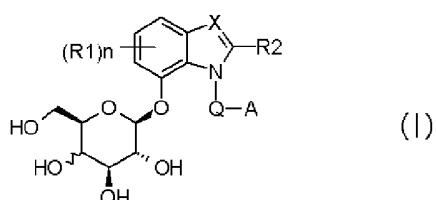


(57) 要約:

【課題】 糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症及び肥満症等の予防又は治療薬として用いることができるSGLT1及び／又はSGLT2の阻害作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式(I)で表される1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

【化1】



(式中、R¹はハロゲン原子等を表し;nは0~3の整数を表し;R²は水素原子等を表し;Xは水素原子等が結合した炭素原子又は窒素原子を表し;Qは鎖中に酸素原子又は硫黄原子を有していてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を表し;Aは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表す。)

明 細 書

1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物、及びそれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物に関するものである。さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患若しくは血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療などに用いることができる1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、それを含有する医薬、及びそれと他の医薬との組み合わせ製剤に関するものである。

背景技術

[0002] 単糖とナトリウムとの共輸送担体であるナトリウム依存性糖輸送担体(以下「SGLT」という。)には幾つかのサブタイプの存在が知られている。すなわち、主として小腸や腎臓の近位尿細管のS3領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体1(以下「SGLT1」という。)が存在し、腎臓の近位尿細管のS1領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体2(以下「SGLT2」という。)が存在している。

[0003] このうち、小腸に存在するSGLT1はグルコース及びガラクトースの消化管からの吸収に関与している(非特許文献1及び2参照)。糖尿病患者では糖質の消化・吸収が亢進し、実際、小腸におけるSGLT1やそのmRNAの発現が亢進していることが認められている(非特許文献3参照)。したがって、SGLT1を阻害すれば、小腸でのグルコースとガラクトースの吸収を抑えることにより、血糖値の上昇を抑制することができる(特許文献1参照)。

[0004] 一方、SGLT2は糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に関与している(非特許文献4参照)。したがって、SGLT2を阻害すれば、グルコースの再吸収を抑えることにより、血糖値を正常化させることができる(特許文献5参照)。

[0005] SGLT1を阻害する化合物としては、ピラゾール誘導体(特許文献1及び2参照)や

ベンジルフェノール誘導体(特許文献3参照)などが知られており、またSGLT2を阻害する化合物としては、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体(特許文献4参照)、グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体(特許文献5参照)などが知られている。

[0006] 最近、グリコピラノシルオキシ基を有する縮合複素環化合物が優れたSGLT阻害作用を示すことが報告された(特許文献6参照)。しかしながら、この報告には、ヘテロ原子が窒素原子である縮合複素環化合物の窒素原子上に置換基が結合した化合物に関する記載も示唆もない。

非特許文献1:金井好克,「腎と透析」,1998年12月,第45巻,臨時増刊号,p. 232-237

非特許文献2:E. Turk、外4名,「Nature」,1991年3月,第350巻,p. 354-356

非特許文献3:J. Dyer、外4名,「Am. J. Physiol. 」,2002年2月,第282巻,第2号,p. G241-G248

非特許文献4:Yoshikatsu Kanai、外4名,「J. Clin. Invest. 」,1994年1月,第93巻,p. 397-404

特許文献1:国際公開2004/014932号パンフレット

特許文献2:国際公開2004/018491号パンフレット

特許文献3:特開2004-196788号公報

特許文献4:国際公開01/16147号パンフレット

特許文献5:国際公開01/68660号パンフレット

特許文献6:国際公開2004/087727号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、SGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有する化合物を提供することを課題とする。

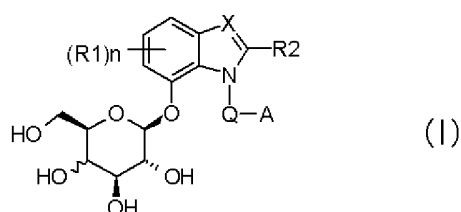
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、SGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表される1-置換-7-(β-D-グリコピラノ

シルオキシ) (アザ) インドール化合物が、優れたSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表される1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物;それを含有するSGLT阻害剤;それを含有する医薬及びそれと他の医薬との組み合わせ製剤、に存する。

[0010] [化1]



(式中、 R^1 はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基又はシアノ基を表し; n は0~3の整数を表し; R^2 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基又はシアノ基を表し; X は水素原子若しくはハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基及びシアノ基よりなる群から選択された基が結合した炭素原子又は窒素原子を表し; Q は鎖中に酸素原子又は硫黄原子を有していてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を表し; A は置換基を有していてもよいアリーール基又はヘテロアリーール基を表す。)

発明の効果

[0011] 本発明に係る1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物は、優れたSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を有するので、血糖値の上昇を抑制し、及び／又は血中ガラクトース値を低下させ、また血糖値を正常化することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本明細書における用語の意味は次のとおりである。

「(アザ)インドール化合物」とは、環内に他の窒素原子を含んでいてもよいインドール化合物であり、具体的にはインドール化合物又はベンズイミダゾール化合物を意味する。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

「アルキル」とは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルキルを意味する。

「シクロアルキル」とは、3～7員のシクロアルキルを意味する。

「アルケニル」とは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルケニルを意味する。

「アルキニル」とは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルキニルを意味する。

「アルコキシ」とは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルコキシを意味する。

「(ジ)アルキルアミノ」とは、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを意味し、ジアルキルアミノの2個のアルキルは異なってもよい。

「アルキレン」とは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルキレンを意味する。

「アルケニレン」とは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルケニレンを意味する。

「鎖中に酸素原子又は硫黄原子を有していてもよいアルキレン基又はアルケニレン基」とは、末端又は中央に酸素原子又は硫黄原子が存在してもよいアルキレン基又はアルケニレン基を意味する。

「アリール」とは、フェニル又はナフチルを意味する。

「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれたヘテロ原子を1以上有する単環式又は縮合環式ヘテロアリールを意味する。

「(ヘテロ)アリール」とは、アリール又はヘテロアリールを意味する。

「ヘテロシクロアルキル」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれたヘテロ原子を1以上有する3～7員環ヘテロシクロアルキルを意味する。

「(ヘテロ)シクロアルキル」とは、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを意味する。

「脂環式アミン」とは、ヘテロ原子が窒素原子であるヘテロシクロアルキルを意味す

る。

「アシル」とは、炭素数2~7の分岐していてもよい脂肪族カルボン酸アシル、(ヘテロ)シクロアルキルカルボン酸アシル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸アシルを意味する。

[0013] 一般式(I)において、グリコピラノシル基としては、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基、特にグルコピラノシル基が好ましい。

R^1 としては、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基が好ましい。なお、 n が2又は3のとき、複数の R^1 は異なってもよい。

n としては、0が好ましい。

R^2 としては、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はヒドロキシアルキル基、特に水素原子が好ましい。

X としては、水素原子が結合した炭素原子が好ましい。

Q としては、アルキレン基、特にメチレン基又はエチレン基が好ましい。

A としては、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

[0014] (ヘテロ)アリール基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基及びシアノ基;それぞれがさらに置換基 α (後述する。以下同じ。)を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基;それぞれがさらに置換基 α を有していてもよく、かつアルキレン基、 $-O-$ 、 $-NH-$ 又は $-S-$ を介して置換する(ヘテロ)アリール基と結合していてもよい他の(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基; $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基並びに $-U-V-COO-Y-R^B$ 基等が挙げられる。なお、(ヘテロ)アリール基が有する置換基が複数の場合、それらは異なってもよい。

[0015] $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-Y-R^B$ 基中の U は、単結合、 $-O-$ 又は $-S-$ を表す。

V は、単結合、それぞれが水酸基を有していてもよいアルキレン基又はアルケニル基を表す。

W は、単結合、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-C(=NH)-$ を表す。

R^A は、水素原子又はそれぞれが置換基 α を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基若しくは(ヘテロ)シクロアルキル基を表す。

Yは、単結合又はオキシ基を有していてもよいアルキレン基を表す。

[0016] Zは、水素原子;ホルミル基;それぞれが置換基 α を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基;置換基 α を有していてもよいアシル基;それぞれが置換基 α を有していてもよいアルコキシ又はアリールアルコキシカルボニル基; $-\text{CON}(\text{R}^K)(\text{R}^L)$ 、 $-\text{CSN}(\text{R}^K)(\text{R}^L)$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^K)(\text{R}^L)$ 又は $-\text{C}(=\text{NR}^K)\text{N}(\text{R}^L)(\text{R}^M)$ 基;1~3のアミノ酸残基[末端のカルボキシル基は水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシカルボニル基;それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド;カルボキサミド基でもよい。];それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。なお、「1~3のアミノ酸残基」とは、アミノ酸、ジペプチド又はトリペプチドのN末端がYと結合している基を意味し、「脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基」とは、脂環式アミンを有するアシル基を意味する(以下同じ。)

[0017] R^K 、 R^L 及び R^M は、独立して、水素原子、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アルキルスルホニル基又は置換基 α を有していてもよいアルキル基を表す。

また、窒素原子に結合した R^A とZを構成する基の一部とが結合して、置換基 α を有していてもよい脂環式アミンを形成してもよい。

[0018] R^B は、水素原子;カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を有するアルコキシアルキル基;それぞれが置換基 α を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基;1~3のアミノ酸[末端のカルボキシル基は水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシ

カルボニル基;それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有してもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド;カルバモイル基でもよい。];それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有してもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。

[0019] 脂環式アミンとしては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。

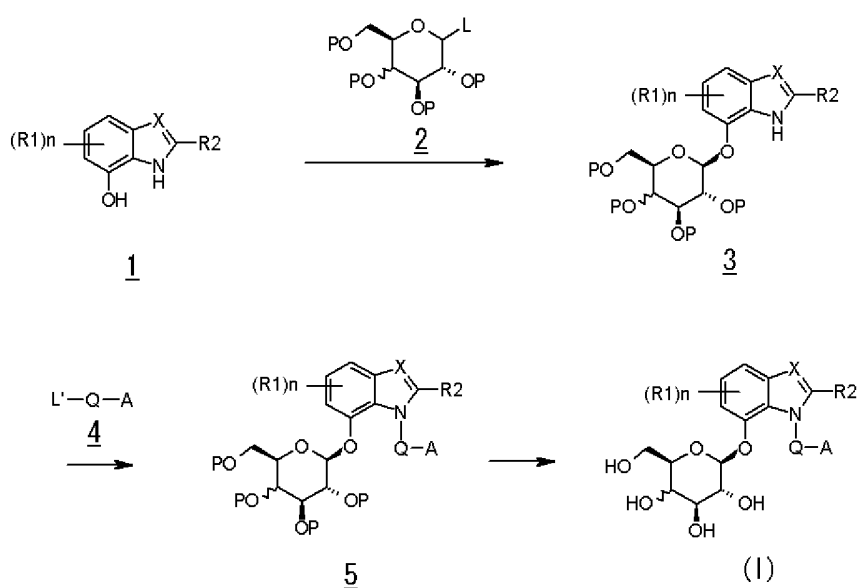
アミノ酸は、天然アミノ酸、合成アミノ酸のいずれでもよい。合成アミノ酸としては、例えば、2-メチルアラニン等のホモアミノ酸、ノルバリン等のノルアミノ酸などが挙げられる。

なお、Uが-O-又は-S-のとき、V及びWは同時に単結合とはならない。

[0020] 置換基 α は、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルコキシカルボニル基、(ヘテロ)アリール及び(ヘテロ)シクロアルキル基よりなる群から選択された基であり、これらの基が同一又は異なって複数置換していてもよい。

[0021] 本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物の製造方法の一例を以下に示す。

[0022] [化2]



[0023] (式中、 R^1 、 n 、 R^2 、 X 、 Q 及び A は前記と同義であり、 P は水酸基の保護基を表し、 L 及び L' は、独立して、脱離基を表す。)

[0024] 7-ヒドロキシ(アザ)インドール化合物(1)を水酸基が保護されたD-グリコピラノシル化合物(2)により配糖化して7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(3)とし、これを(ヘテロ)アリールアルキル化して1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(5)とした後、水酸基の保護基を除去することにより1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(I)を製造することができる。

[0025] D-グリコピラノシル化合物(2)の水酸基の保護基 P や脱離基 L には、糖化学の分野において慣用されているものを用いることができる。このような保護基としては、例えば、アセチル基、ピバロイル基等が挙げられる。また、脱離基としては、例えば、臭素原子、トリクロロアセトイミドイルオキシ基等が挙げられる。

[0026] (ヘテロ)アリールアルキル化剤(4)の脱離基 L' としては、例えば、塩素原子、臭素原子、メシルオキシ基及びトシルオキシ基等が挙げられる。

[0027] 配糖化は、脱離基 L が臭素原子の場合には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水素化ナトリウム等の塩基の存在下で行うのが好ましい。このとき、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド又はテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒を添加するのが、さらに好ましい。また、脱離基 L がトリクロロアセトイミドイルオキシ

基の場合には、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、四塩化すず等のルイス酸の存在下で配糖化するのが好ましい。

[0028] (ヘテロ)アリアルアルキル化は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウムt-ブトキシド等の塩基の存在下で行うのが好ましい。所望の場合、ヨウ化ナトリウムを添加してもよい。

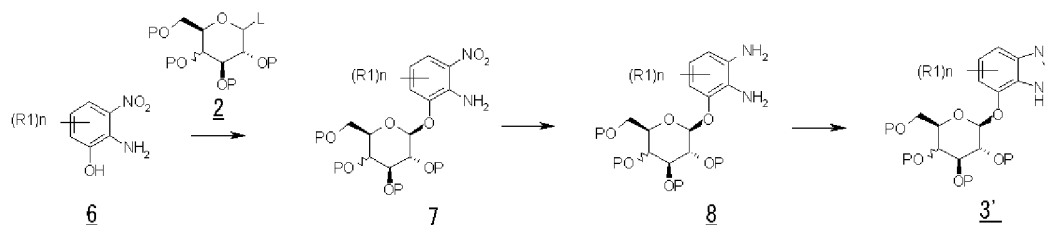
[0029] 水酸基の保護基としてアセチル基又はピバロイル基を用いた場合には、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシド等を用いた通常のアルカリ加水分解により除去することができる。

[0030] 1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(I)はまた、7-ヒドロキシ(アザ)インドール化合物(1)の7位水酸基をベンジル基又はベンズヒドリル基等の(置換)ベンジル基で保護した後、上述した(ヘテロ)アリアルアルキル化、配糖化、脱保護の各工程を経ることによっても製造することができる。なお、(置換)ベンジル基は、加水素分解や加水分解等の常法に従い、除去することができる。

[0031] 7-ヒドロキシ(アザ)インドール化合物(1)や、その7位水酸基をベンジル基等で保護した化合物は、市販されているか、又は公知の方法(例えば、Synthetic Communications, Vol.21, No.5, pp.611-617, 1991; Synthetic Communications, Vol.33, No.3, pp.507-514, 2003; Heterocycles, Vol.38, No.11, pp.2415-2442, 1994; Tetrahedron Letters, Vol.46, pp.1021-1022, 2005等)に準じて製造することができる。

[0032] また、Xが窒素原子であり、R²が水素原子である7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(3)、すなわち7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)ベンズイミダゾール化合物(3')は、以下に示す方法により製造することができる。

[0033] [化3]



[0034] (式中、R¹、n、L及びPは前記と同義である。)

すなわち、2-アミノ-3-ニトロフェノール化合物(6)を配糖化してo-ニトロアニリン

配糖体(7)とし、このニトロ基を還元して得られる α -フェニレンジアミン配糖体(8)を、オルトギ酸トリメチル等のオルトギ酸エステルと反応させることにより、環化させて7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)ベンズイミダゾール化合物(3)を製造することができる。

[0035] (ヘテロ)アリーールアルキル化剤(4)は、市販されているものを用いるか、容易に入手することができる(ヘテロ)アリーール化合物に対して、慣用されているハロゲン化、アミノ化、ニトロ化、スルホン化、ジアゾ化、チオール化、エステル化、アミド化、酸化、還元、脱水縮合、加水分解、カップリング等の反応を適宜組み合わせることで行うことにより調製することができる(例えば、国際公開2004/014932号パンフレット及び同2004/018491号パンフレット参照)。また、上述した製造方法で用いる化合物又は生成する化合物が反応条件で変化したり、反応の進行を阻害する官能基を有するときには、これを当業者が慣用する適当な保護基を用いて保護し、適当な段階で保護基を除去すればよい。

[0036] 本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物は、常法により塩化エチル又は塩化ベンジル等のハロゲン化アルキル;塩化アセチル又は塩化ベンゾイル等のハロゲン化アシル;塩化ギ酸エチル又は塩化ギ酸ベンジル等のハロゲン化ギ酸エステルなどのプロドラッグ化試薬を反応させることにより、そのカルボキシル基、水酸基及び/又はアミノ基が変換したプロドラッグとすることができる。

[0037] 一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物又はそのプロドラッグは、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸及び硝酸等の無機酸塩;酢酸及びメタンスルホン酸等の有機酸塩、並びにナトリウム塩及びカリウム塩;N, N'-ジベンジルエチレンジアミン及び2-アミノエタノール等の有機塩基との付加塩が挙げられる。

[0038] 一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物又はそのプロドラッグは、その精製又は造塩過程において、水和物又は溶媒和物として得られることがある。本発明に係る医薬には、1-置換-7-(β -D-

ーグリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物のいずれも用いることができる。

- [0039] さらに、一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物又はそのプロドラッグについて、互変異性体、幾何異性体及び／又は光学異性体が存在することがあるが、本発明に係る医薬には、そのいずれの異性体も用いることができ、またその混合物も用いることができる。
- [0040] 本発明に係る医薬は、1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物と慣用されている製剤担体とを混合することにより製造することができる。
- [0041] 製剤担体は、後述する投与形態に応じて、適宜、組み合わせて用いられればよく、例えば、乳糖等の賦形剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤；マクロゴール等の界面活性剤；炭酸水素ナトリウム等の発泡剤；シクロデキストリン等の溶解補助剤；クエン酸等の酸味剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；リン酸塩等のpH調整剤などが挙げられる。
- [0042] 本発明に係る医薬の投与形態としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与剤；注射剤、貼付剤、坐剤等の非経口投与剤などが挙げられる。
- [0043] 一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ) (アザ) インドール化合物は、ヒトSGLT1及びSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1及び／又はSGLT2活性阻害作用を示すので、グルコース又はガラクトースの吸収を抑制することにより食後血糖値の上昇を抑制し、及び／又は血中ガラクトース値を低下させ、又はグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を正常化させることができる。したがって、本発明に係る医薬は、食後高血糖抑制薬として、又は糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、ガラクトース血症、高脂血症、高コレステロー

ル血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、メタボリック症候群、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択される疾患の予防薬又は治療薬として、さらに耐糖能異常から糖尿病への移行を予防するために用いることができる。

[0044] 上記の予防薬又は治療薬の製造にあたっては、本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、成人1日当たり、経口投与剤では0.1~1000mg、注射剤では0.01~100mgの範囲で投与されるような製剤とするのが好ましい。

[0045] また、本発明に係る医薬は、他の医薬と組み合わせて用いることができる。このような他の医薬としては、例えば、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocloamol)、スロデキシド(sulodex

ide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等が挙げられる。

[0046] インスリン感受性増強薬としては、例えば、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isaglitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、

高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、末梢におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

[0047] アミラーゼ阻害剤としては、例えば、RSH-2083等が挙げられる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等が挙げられる。

アミラーゼ阻害剤や α -グルコシダーゼ阻害薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延又は阻害することから、耐糖能異常の予防又は治療に用いるのが、特に好ましい。

[0048] ビグアナイド薬としては、例えば、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用又は末梢におけるインスリン抵抗性改善作用などにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

[0049] インスリン分泌促進薬としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1- β -チル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

[0050] インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト

又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

[0051] グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、例えば、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられる。インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、例えば、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられる。トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、例えば、UCL-1397等が挙げられる。ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728A、LAF237、TSL-225、P-32/98、MK-0431等が挙げられる。プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、例えば、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられる。グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、例えば、NN-4201、イングリフォリブ等が挙げられる。フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、例えば、CS-917等が挙げられる。ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えば、AZD-7545等が挙げられる。肝糖新生阻害薬としては、例えば、FR-225659等が挙げられる。1 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えば、BVT-3498、HM-2002等が挙げられる。グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、例えば、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられる。グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、例えば、AZM-134、LY-315902が挙げられる。アミン、アミン類縁体又はアミンアゴニストとしては、例えば、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1類縁体は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

[0052] アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット(ponalrestat)、リサレスタット(risarestat)、ゼナレスタット(zenarestat)、ミナルレスタット(minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット(imirestat)、M-16209、TAT、AD

ー5467、ゾポルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット(lindolrestat)等が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトール量をアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0053] 終末糖化産物生成阻害薬としては、例えば、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0054] プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0055] γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、例えば、トピラマート等が挙げられる。ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、例えば、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられる。転写因子NF- κ B阻害薬としては、例えば、デクスリポタム(dexlipotam)等が挙げられる。脂質過酸化酵素阻害薬としては、例えば、メシル酸チリラザド等が挙げられる。N-アセチル化- α -リンクト-アシド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、例えば、GPI-5693等が挙げられる。カルニチン誘導體としては、例えば、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0056] 止瀉薬又は瀉下薬としては、例えば、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病等に伴う下痢、便秘等の予防又は治療に好ましい。

[0057] ヒドロキシメチルグルタルイルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、例えば、セリバ

スタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン(lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン(colestolone)、ダルバスタチン(dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン(crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン(bervastatin)等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。

[0058] フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。

[0059] β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、例えば、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178、KTO-7924等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステ

ロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

[0060] アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、例えば、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂血症、高コレステロール血症の予防又は治療に好ましい。

[0061] 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、例えば、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられる。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、例えば、エトモキシル等が挙げられる。スクアレン合成酵素阻害薬としては、例えば、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられる。ニコチン酸誘導体としては、例えば、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられる。胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられる。ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、例えば、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられる。コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、例えば、PNU-107368E、SC-795、JTT-7

05、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療に好ましい。

[0062] 食欲抑制薬としては、例えば、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト(特に5HT_{2C}アゴニスト)、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト(特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト)、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、PYY、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、例えば、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテル

ミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられる。カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、例えば、リモナバント等が挙げられる。 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、例えば、トピラマート等が挙げられる。 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしては、例えば、GT-2394等が挙げられる。レプチン、レプチン類縁体又はレプチン受容体アゴニストとしては、例えば、LY-355101等が挙げられる。コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、例えば、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられる。ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、例えば、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の予防又は治療、特に、中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進又は阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の予防又は治療に好ましい。

[0063] アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。

[0064] 中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、例えば、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル(fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル(mi

- xanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0065] アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、例えば、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0066] エンドセリン変換酵素阻害薬としては、例えば、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられる。エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、例えば、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム(sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン(darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましく、特に、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0067] 利尿薬としては、例えば、クロルタリドン、メラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン(lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の予防又は治療に、特に、尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の予防又は治療に好ましい。

- [0068] カルシウム拮抗薬としては、例えば、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられる。血管拡張性降圧薬としては、例えば、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられる。交換神経遮断薬としては、例えば、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ゴピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられる。中枢性降圧薬としては、例えば、レセルピン等が挙げられる。 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、例えば、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0069] 抗血小板薬としては、例えば、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の予防又は治療に好ましい。
- [0070] 尿酸生成阻害薬としては、例えば、アロプリノール、オキシプリノール、フェブキソスタット等が挙げられる。尿酸排泄促進薬としては、例えば、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられる。尿アルカリ化薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、高尿酸血症、痛風の予防又は治療に好ましい。

[0071] 本発明に係る1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物と組み合わせる他の医薬としては、糖尿病の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体及びアミリンアゴニストよりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬及びインスリン又はインスリン類縁体よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が最も好ましい。

[0072] 糖尿病性合併症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナー

ゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト及び利尿薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬及びアンジオテンシンII受容体拮抗薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましい。

- [0073] 肥満症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド

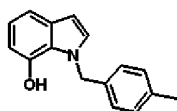
−1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 −アドレナリン受容体アゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、アミラーゼ阻害薬、 α −グルコシダーゼ阻害薬、 β_3 −アドレナリン受容体アゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましい。

実施例

[0074] 本発明の内容を以下に示す参考例、実施例及び試験例により、さらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

[0075] 参考例1 7-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール

[0076] [化4]

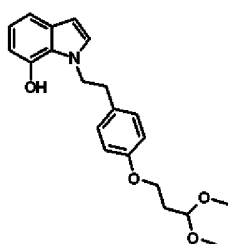


[0077] 7-ベンジルオキシ-1H-インドール(0.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(55% 70mg)を加え10分間攪拌した。反応混合物に4-メチルベンジルクロリド(0.19mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して7-ベンジルオキシ-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール(0.43g)を得た。これをテトラヒドロフラン(6mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)して標記化合物(86mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.3 (3H, s), 4.68 (1H, s), 5.6 (2H, s), 6.45-6.5 (2H, m), 6.89 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.0-7.1 (5H, m), 7.15-7.25 (1H, m).

[0078] 参考例2 7-ヒドロキシ-1-{2-[4-(3,3-ジメトキシプロポキシ)フェニル]エチル}-1H-インドール

[0079] [化5]



- [0080] 4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール(1g)、3-ブロモプロピオンアルデヒドジメチルアセタール(1.02mL)、炭酸セシウム(2.83g)及び触媒量のヨウ化ナトリウムのアセトン(15mL)混合物を室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)して3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルオキシ]プロピオンアルデヒドジメチルアセタール(1.22g)を得た。これを塩化メチレン(15mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.85mL)及びメタンスルホニルクロリド(0.43mL)を加え1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を0.5mol/L塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-[4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)フェニルオキシ]プロピオンアルデヒドジメチルアセタール(1.49g)を得た。7-ベンジルオキシ-1H-インドール(1.04g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(55% 0.25g)を加え10分間攪拌した。反応混合物に、先の3-[4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)フェニルオキシ]プロピオンアルデヒドジメチルアセタール(1.49g)及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~5/1)して7-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(3,3-ジメトキシプロポキシ)フェニル]エチル}-1H-インドールを得た。これをテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.5g)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標記化合物(1.57g)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 2.05-2.1 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.37 (6H, s), 4.01

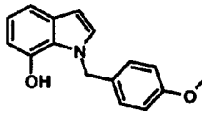
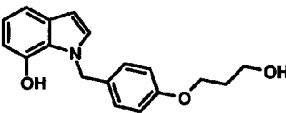
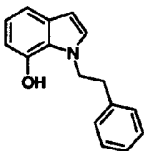
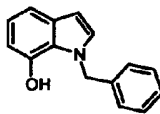
(2H, t, J=6.2Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.63 (1H, t, J=5.9Hz), 4.86 (1H, brs), 6.36 (1H, d, J=3.3Hz), 6.5 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 6.89 (1H, t, J=7.4Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m).

[0081] 参考例3-6

対応する原料物質を用いて参考例1又は2と同様の方法で表1に記載の化合物を合成した。

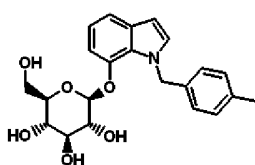
[0082] [表1]

表1

番号	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm:
参考例3		3.76 (3H, s), 4.77 (1H, brs), 5.57 (2H, s), 6.45-6.5 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, t, J=7.9Hz), 7.04 (1H, d, J=3.3Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m).
参考例4		1.7 (1H, t, J=5.3Hz), 1.95-2.05 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=5.9Hz), 4.84 (1H, brs), 5.57 (2H, s), 6.45-6.5 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, t, J=7.7Hz), 7.03 (1H, d, J=3.0Hz), 7.05-7.1 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m).
参考例5		3.1-3.2 (2H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 4.88 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=3.0Hz), 6.51 (1H, d, J=7.6Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=3.0Hz), 6.9 (1H, t, J=7.6Hz), 7.1-7.3 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m).
参考例6		4.91 (1H, brs), 5.65 (2H, s), 6.45-6.55 (2H, m), 6.9 (1H, t, J=7.7Hz), 7.0-7.35 (7H, m).

[0083] 実施例1 7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール

[0084] [化6]



[0085] 7-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール(1.36g)、アセトブロモ- α -D-グルコース(2.59g)及びベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(1.79g)の塩化メチレン(20mL)混合物に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3.4mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1)して7-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール(1.25g)を得た。得られた7-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール(0.3g)をメタノール(2mL)に溶解し、ナトリウムメキシド(28%メタノール溶液、0.05mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1)して標記化合物(0.19g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 2.26 (3H, s), 3.3-3.5 (4H, m), 3.66 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 5.6Hz), 3.86 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 2.2Hz), 5.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 5.89 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.15 (5H, m), 7.15-7.25 (1H, m).

[0086] 実施例2-5

対応する原料物質を用いて実施例1と同様の方法で表2に記載の化合物を合成した。

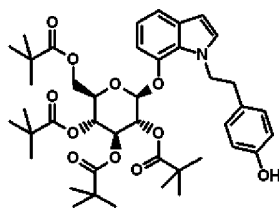
[0087] [表2]

表2

番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例2		3.3-3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.73 (3H, s), 3.87 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 5.07 (1H, d, J=7.5Hz), 5.47 (1H, d, J=15.6Hz), 5.86 (1H, d, J=15.6Hz), 6.4 (1H, d, J=2.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m).
実施例3		1.9-2.0 (2H, m), 3.3-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.87 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 4.01 (2H, t, J=6.4Hz), 5.07 (1H, d, J=7.5Hz), 5.46 (1H, d, J=15.4Hz), 5.86 (1H, d, J=15.4Hz), 6.4 (1H, d, J=3.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m).
実施例4		3.05-3.2 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.4Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=8.0Hz), 6.25 (1H, d, J=3.0Hz), 6.81 (1H, d, J=3.0Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.1-7.25 (6H, m).
実施例5		3.3-3.5 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=11.8Hz, 5.6Hz), 3.86 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.2Hz), 5.05 (1H, d, J=7.3Hz), 5.54 (1H, d, J=15.8Hz), 5.96 (1H, d, J=15.8Hz), 6.43 (1H, d, J=3.2Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.1-7.3 (7H, m).

[0088] 実施例6 1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール

[0089] [化7]



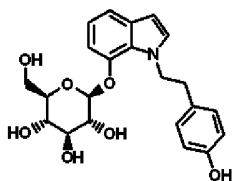
[0090] 7-ヒドロキシ-1-{2-[4-(3,3-ジメチキプロポキシ)フェニル]エチル}-1H-インドール(1.57g)、2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシルブロミド(2.56g)及びベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(1.38g)の塩化メチレン(15mL)混合物に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.7mL)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~4/1)して1-[2-[4-(3,3-ジメトキシプロポキシ)フェニル]エチル]-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(1.05g)を得た。これをアセトン(12mL)に溶解し、水(6mL)及びシュウ酸・2水和物を加え2時間加熱還流した。反応混合物にピペラジン(0.64g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)ついでアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1~2/1)して標記化合物(0.31g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.1 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.9-3.05 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.25-4.4 (1H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 4.7 (1H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 5.4-5.55 (3H, m), 6.29 (1H, d, J=2.9Hz), 6.64 (1H, d, J=2.9Hz), 6.65-6.7 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=7.7Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, t, J=7.7Hz), 7.25-7.3 (1H, m).

[0091] 実施例7 7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール

[0092] [化8]

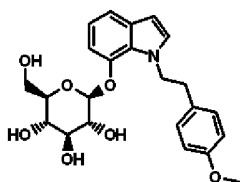


[0093] 1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(50mg)のメタノール(1mL)溶液に水(0.1mL)及び水酸化リチウム・1水和物(11mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1~5/1)して標記化合物(20mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 2.9–3.1 (2H, m), 3.4–3.55 (3H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 5.3Hz), 3.91 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 2.0Hz), 4.35–4.5 (1H, m), 4.75–4.9 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.26 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.6–6.7 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.85–6.95 (4H, m), 7.15–7.2 (1H, m).

実施例8 7-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール

[0094] [化9]



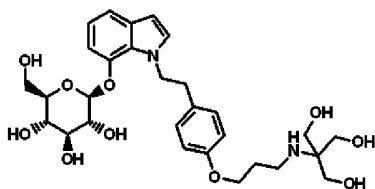
[0095] 1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(50mg)、炭酸セシウム(43mg)及びヨウ化メチル(0.008mL)のアセトン(2mL)混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)して1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-7-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(51mg)を得た。これをメタノール(1mL)に溶解し、水(0.1mL)及び水酸化リチウム・1水和物(13mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1)して標記化合物(19mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 2.95–3.15 (2H, m), 3.35–3.55 (3H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.65–3.8 (4H, m), 3.91 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.35–4.5 (1H, m), 4.75–4.9 (1H, m), 5.19 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.7–6.85 (3H, m), 6.85–7.05 (4H, m), 7.1–7.2 (1H, m).

[0096] 実施例9 7-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-1H

ーインドール

[0097] [化10]

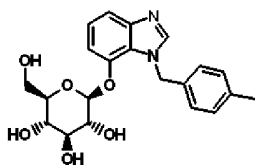


[0098] 1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(0.2g)、炭酸セシウム(0.17g)及び1-ブromo-3-クロロプロパン(0.05mL)のアセトン(4mL)混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1)して1-{2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェニル]エチル}-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(0.21g)を得た。これをアセトニトリル(6mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(46mg)を加え一晩加熱還流した。反応混合物にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(0.31g)及びエタノール(4mL)を加え60°Cで2日間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=30/1~5/1)して1-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インドール(0.13g)を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、水(0.3mL)及び水酸化リチウム・1水和物(24mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製して標記化合物(71mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.85-2.0 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95-3.15 (2H, m), 3.35-3.65 (10H, m), 3.71 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 5.3Hz), 3.9 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.02 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.4-4.5 (1H, m), 4.75-4.9 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (3H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m).

[0099] 実施例10 7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(4-メチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール

[0100] [化11]



[0101] 2-アミノ-3-ニトロフェノール(0.5g)、2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシルブロミド(1.88g)及びベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(1.01g)の塩化メチレン(15mL)混合物に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3.24mL)を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を0.5mol/L塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)して2-アミノ-3-ニトロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシド(0.99g)を得た。これをテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(500mg)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1.5/1)して2,3-ジアミノフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシド(0.53g)を得た。得られた2,3-ジアミノフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシド(0.2g)にオルトギ酸トリエチル(0.24g)及び触媒量のp-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、130°Cで3分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2)して4-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール(0.16g)を得た。これに炭酸セシウム(0.13g)、4-メチルベンジルクロリド(40mg)、触媒量のヨウ化ナトリウム及びN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ析出した結晶を濾取し、水洗後減

圧下乾燥して1-(4-メチルベンジル)-7-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールと1-(4-メチルベンジル)-4-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールとの混合物(0.16g)を得た。これをメタノール(2mL)に溶解し、水(0.2mL)及び水酸化リチウム・1水和物(43mg)を加え室温で8時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1)後、フラクションを濃縮して得られた結晶をメタノールで扱うことにより析出した異性体を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標記化合物(12mg)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:2.29 (3H, s), 3.3-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.4 Hz, 6.2Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 5.08 (1H, d, J=7.5Hz), 5.61 (1H, d, J=15.3Hz), 5.86 (1H, d, J=15.3Hz), 7.05-7.2 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (1H, s).

[0102] (試験例1)

ヒトSGLT活性阻害作用確認試験

1)ヒトSGLT1のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA(Ori gene)を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION:M24847)の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen)のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

[0103] 2)ヒトSGLT2のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA(Ori gene)を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、R. G. Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (ACCESSION:M95549, M95299)の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen)のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告され

ていた塩基配列と完全に一致していた。

[0104] 3) ヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現細胞の作製

ヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現ベクターをCOS-7細胞にリポフェクション法(Lipofectamine2000:Invitrogen)にて導入した。まず、96穴プレートにCOS-7細胞を 5×10^4 個/100 μ L/穴で播種し、37°Cで2時間静置した。これとは別に、培地50 μ L当たり0.3 μ gのヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現ベクターと0.5 μ LのLipofectoamine2000を混合し、複合体溶液を調製した。この複合体溶液を先述のCOS-7細胞に50 μ L/穴ずつ添加して緩やかに攪拌し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。

[0105] 4) メチル- α -D-グルコピラノシド(α -MG)取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と 14 Cラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の α -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM α -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 μ L加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μ Lずつ加え37°Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 μ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 μ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 μ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基

礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出し、試験化合物がメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害した濃度(IC₅₀値)を、ロジットプロットにより算出した。結果を表3に示す。

[0106] [表3]

表3

試験化合物	ヒトSGLT1 IC ₅₀ (nM)	試験化合物	ヒトSGLT2 IC ₅₀ (nM)
実施例1	235	実施例4	66
実施例7	52	実施例7	16

[0107] 表3に示したとおり、本発明に係る1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(I)は、極めて強いヒトSGLT1及び/又はヒトSGLT2阻害活性を有している。

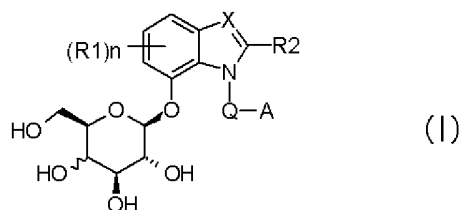
産業上の利用可能性

[0108] 本発明に係る1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物は、ヒトSGLT活性阻害作用を有するので、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、又は腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することにより、食後血糖値の上昇を抑制し、及び/又は血糖値を正常化することができる。したがって、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の予防又は治療薬を提供することができる。

請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)で表される1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

[化1]



(式中、R¹はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基又はシアノ基を表し;nは0~3の整数を表し;R²は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基又はシアノ基を表し;Xは水素原子若しくはハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アミノ基、(ジ)アルキルアミノ基、カルボキシル基及びシアノ基よりなる群から選択された基が結合した炭素原子又は窒素原子を表し;Qは鎖中に酸素原子又は硫黄原子を有していてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を表し;Aは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表す。)

- [2] Xが、水素原子が結合した炭素原子であることを特徴とする請求項1記載の1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [3] Qが、アルキレン基であることを特徴とする請求項1又は2記載の1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [4] 請求項1乃至3のいずれかに記載の1-置換-7-(β-D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される

- 塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とするSGLT活性阻害剤。
- [5] 請求項1乃至3のいずれかに記載の1-置換-7-(β -D-グリコピラノシルオキシ)(アザ)インドール化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とする医薬。
- [6] グルコース又はガラクトース吸収抑制薬であることを特徴とする請求項5記載の医薬。
- [7] グルコース再吸収抑制薬であることを特徴とする請求項6記載の医薬。
- [8] 食後高血糖抑制薬又は糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、ガラクトース血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、メタボリック症候群、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択された疾患の予防薬又は治療薬であることを特徴とする請求項5記載の医薬。
- [9] 耐糖能異常が糖尿病へ移行するのを抑制するために用いられるものであることを特徴とする請求項8記載の医薬。
- [10] インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カル

ニチン化合物、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸化合物、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬及び尿アルカリ化薬よりなる群から選択された少なくとも1種の薬剤と、請求項5乃至9のいずれかに記載の医薬との組み合わせ製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H17/02 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P3/00 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P5/48 (2006.01), A61P7/10 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01),		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/7056, A61K45/00, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/48, A61P7/10, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, C07H17/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CPlus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/012242 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 10 February, 2005 (10.02.05), & US 2005/032712 A1	1, 3-10 2
Y	WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 February, 2005 (10.02.05), & US 2005/037981 A1	2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 April, 2006 (07.04.06)		Date of mailing of the international search report 18 April, 2006 (18.04.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302483

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

A61P19/06(2006.01)

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

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07H17/02 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P3/00 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P5/48 (2006.01), A61P7/10 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01), A61P19/06 (2006.01)</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K 31/7056, A61K 45/00, A61P 3/00, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, A61P 5/48, A61P 7/10, A61P 9/10, A61P 9/12, A61P 19/06, C07H 17/02</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2006年											
日本国実用新案登録公報	1996-2006年											
日本国登録実用新案公報	1994-2006年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAOLD(STN), CPlus(STN), REGISTRY(STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>WO 2005/012242 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2005.02.10 & US 2005/032712 A1</td> <td>1, 3-10 2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2005.02.10 & US 2005/037981 A1</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X Y	WO 2005/012242 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2005.02.10 & US 2005/032712 A1	1, 3-10 2	Y	WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2005.02.10 & US 2005/037981 A1	2	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号										
X Y	WO 2005/012242 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2005.02.10 & US 2005/032712 A1	1, 3-10 2										
Y	WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2005.02.10 & US 2005/037981 A1	2										
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>07.04.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.04.2006</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>中木 亜希</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	<table border="1"> <tr> <td>4 P</td> <td>9 2 8 2</td> </tr> </table>	4 P	9 2 8 2								
4 P	9 2 8 2											