

(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2014-510776

(P2014-510776A)

(43) 公表日 平成26年5月1日(2014.5.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 409/10 (2006.01)	C07D 409/10 C S P	4 C 0 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 I I I	4 C 0 8 6
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61K 31/381 (2006.01)	A61K 31/381	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁)

(21) 出願番号	特願2014-504315 (P2014-504315)	(71) 出願人	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー.
(86) (22) 出願日	平成24年4月12日 (2012.4.12)		
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月5日 (2013.12.5)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/056649		ベルギー国 ベー. -2340 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 30
(87) 国際公開番号	W02012/140120	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成24年10月18日 (2012.10.18)	(74) 代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(31) 優先権主張番号	61/474, 936	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成23年4月13日 (2011.4.13)	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

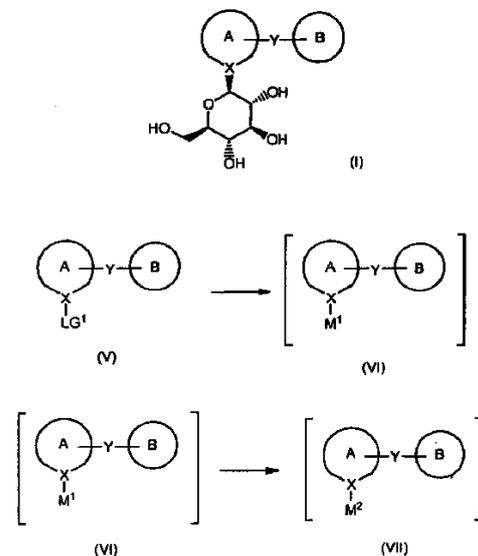
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SGLT2の阻害物質として有用な化合物の調製プロセス

(57) 【要約】

本発明は、式(I)並びにその製薬学的に許容される塩及び溶媒和物の新規の調製プロセスを目的としたものであって、式中、LG¹が脱離基である式(V)の化合物を、第1の炭水素溶媒中で、約-78 から室温程度の温度範囲において、亜鉛塩と有機リチウム試薬との混合物と反応させることにより、式中、M¹がリチウムである対応する式(VI)の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、式(VI)の化合物と亜鉛塩との混合物に、第1のエーテル溶媒を混合することにより、M²が反応性亜鉛種である対応する式(VII)の化合物を生成することと、を含むプロセスを目的とする。

【化1】

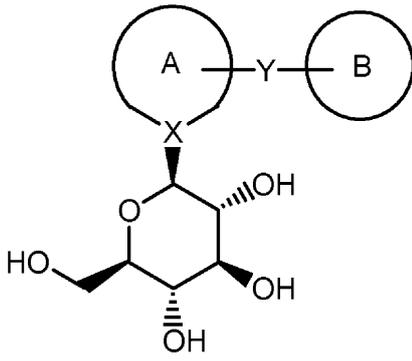


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物の調製プロセスであって、

【化 1】



10

式中、環 A 及び環 B が以下 (1) ~ (3) のいずれかであり、

(1) 環 A は、場合により置換される不飽和の単環式複素環であり、かつ環 B は、所望により置換される不飽和の単環式複素環、所望により置換される不飽和縮合複素二環、又は所望により置換されるベンゼン環である、又は

(2) 環 A は、所望により置換されるベンゼン環であり、かつ環 B は、所望により置換される不飽和の単環式複素環、又は所望により置換される不飽和縮合複素二環であり、ここで Y は縮合複素二環の複素環に結合する、又は

20

(3) 環 A は、所望により置換される不飽和縮合複素二環であり、式中、糖成分 X - (糖) 及び成分 - Y - (環 B) の両方が同一の縮合複素二環の複素環上にあり、かつ環 B は、所望により置換される不飽和の単環式複素環、所望により置換される不飽和縮合複素二環、又は所望により置換されるベンゼン環であり、

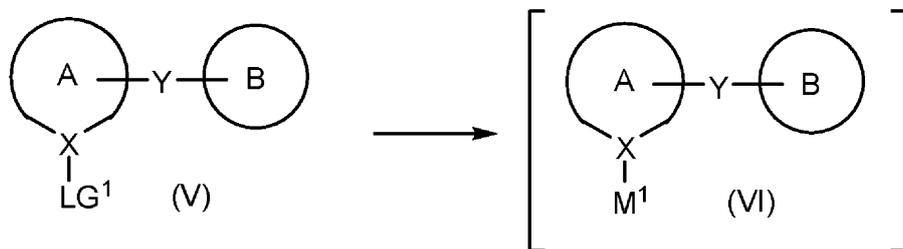
X は、炭素原子であり、

Y は、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここで n は 1 又は 2 であり、

環 A において X は、不飽和結合の一部であり、

又はそれらの製薬学的に許容される塩又は溶媒和物であって、

【化 2】



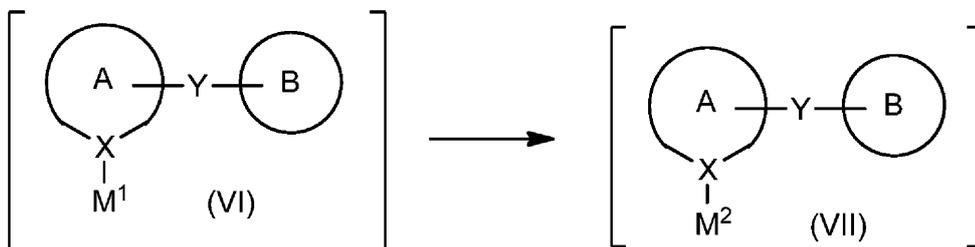
30

式中、 LG^1 が脱離基である式 (V) の化合物を、第 1 の炭化水素溶媒中で、約 - 7 8

から室温度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させることにより、式中、 M^1 がリチウムである、対応する式 (VI) の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、

40

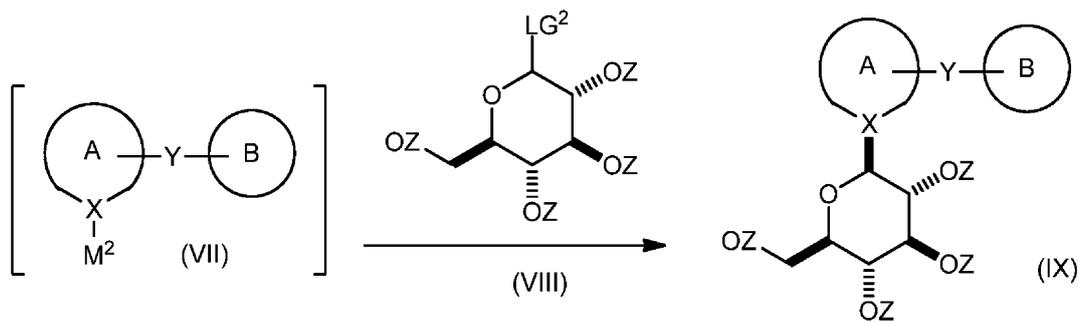
【化 3】



式 (VI) の化合物と亜鉛塩の混合物に、第 1 エーテル溶媒を混合することにより、式

50

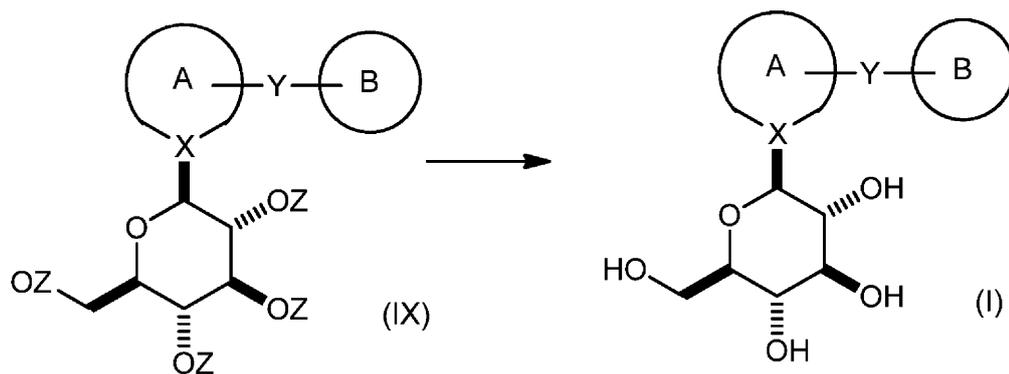
中、 M^2 が反応性亜鉛種である、対応する式(VII)の化合物を生成することと、
【化4】



10

式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、 LG^2 が脱離基である、式(VII)の化合物と、式(VIII)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX)の化合物を生成することと、

【化5】



20

式(IX)の化合物を脱保護することにより、式(I)の化合物を生成することと、を含む、式(I)の化合物の調製プロセス。

【請求項2】

亜鉛塩が $ZnBr_2$ であり、有機リチウム試薬がn-ブチルリチウムである、請求項1に記載のプロセス。

30

【請求項3】

亜鉛塩と有機リチウム試薬が約1:2のモル比で存在する、請求項1に記載のプロセス。

【請求項4】

亜鉛塩と有機リチウム試薬が約1時間~約2時間において事前混合される、請求項1に記載のプロセス。

【請求項5】

第1の炭化水素溶媒がトルエンである、請求項1に記載のプロセス。

【請求項6】

LG^1 がヨードであり、亜鉛塩が $ZnBr_2$ であり、有機リチウム試薬がn-ブチルリチウムであり、亜鉛塩と有機リチウム試薬が事前混合され、第1の炭化水素溶媒がトルエンであり、かつ式(V)の化合物が約0の温度で亜鉛塩と有機リチウム試薬との混合物と反応する、請求項1に記載のプロセス。

40

【請求項7】

第1のエーテル溶媒がジ-n-ブチルエーテルである、請求項1に記載のプロセス。

【請求項8】

第1のエーテル溶媒が体積で約7%~約10%の範囲の量で存在する、請求項1に記載のプロセス。

【請求項9】

LG^1 がヨードであり、Zがピバロイルであり、 LG^2 が臭素である、請求項1に記載の

50

プロセス。

【請求項 10】

請求項 1 に記載のプロセスであって、

X は炭素原子であり、

環 A は、4 - メチルフェニル及び 4 - クロロフェニルから成る群から選択され、

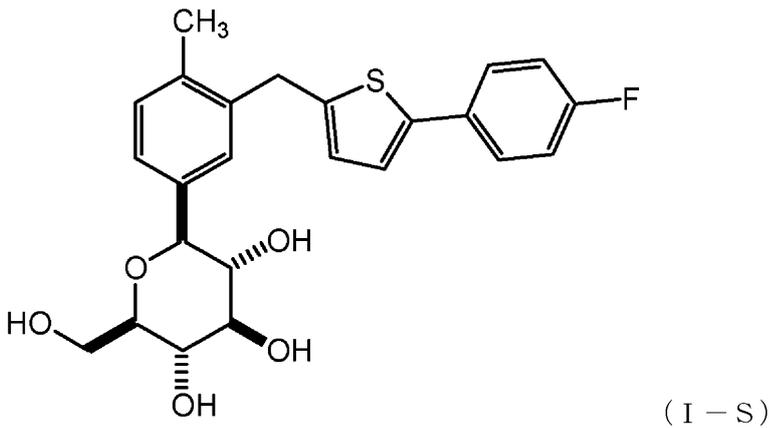
Y は - CH₂- であり、かつ環 A の 3 位に結合し、

環 B は、2 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - チエニル) 及び 2 - (5 - (6 - フルオロ - ピリド - 3 - イル) - チエニル) からなる群から選択される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 11】

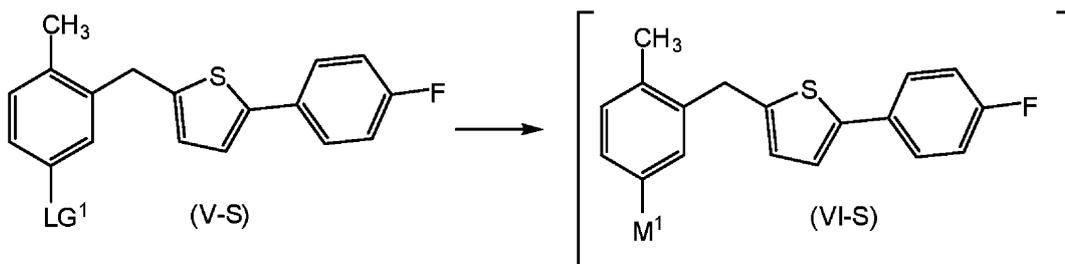
式 (I - S)

【化 6】



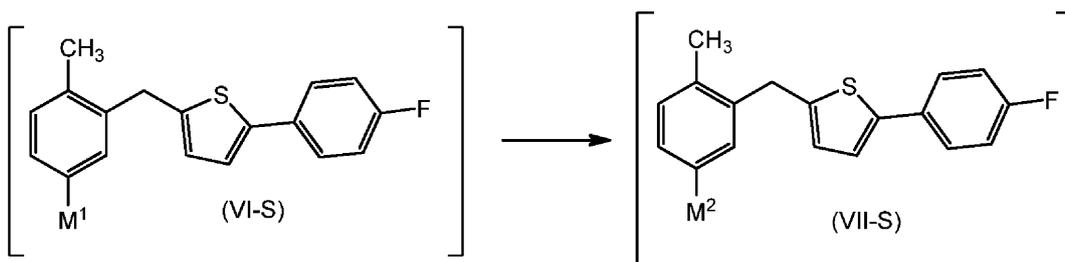
又はそれらの溶媒和物の、調製プロセスであって、

【化 7】



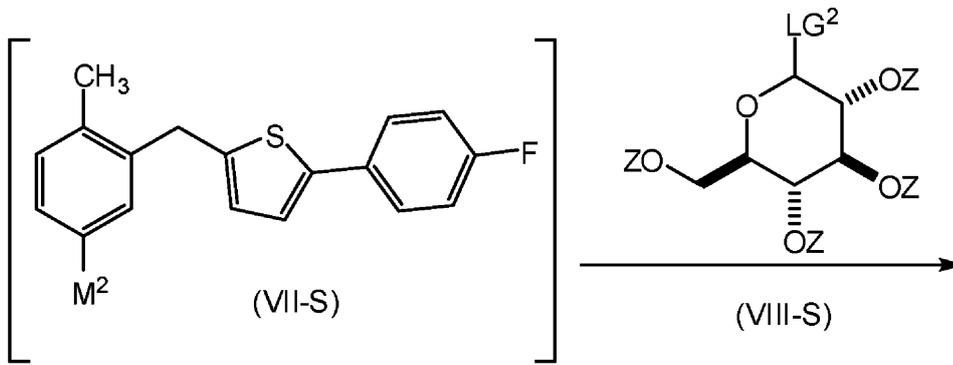
式中、LG¹が脱離基である式 (V - S) を、第 1 の炭化水素溶媒中で、約 - 78 から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させることにより、式中、M¹がリチウムである、対応する式 (VI - S) の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、

【化 8】

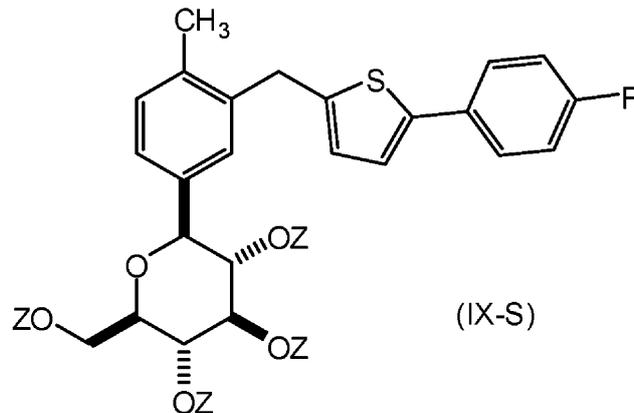


式 (VI - S) の化合物と亜鉛塩の混合物に、第 1 エーテル溶媒を混合することにより、式中、M²が反応性亜鉛種である、対応する式 (VII - S) の化合物を生成することと、

【化 9】



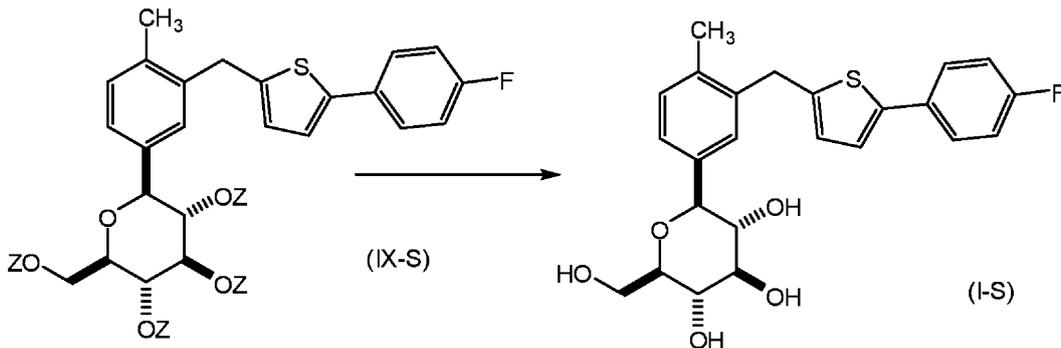
10



20

式中、 M^2 が亜鉛種である式(VII-S)の化合物と、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、かつ LG^2 が脱離基である式(VIII-S)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX-S)の化合物を生成することと、

【化 10】



30

式(IX-S)の化合物を脱保護することにより、対応する式(I-S)の化合物を生成することと、を含む、調製プロセス。

【請求項 12】

亜鉛塩が $ZnBr_2$ であり、有機リチウム試薬がn-ブチルリチウムである、請求項1に記載のプロセス。

40

【請求項 13】

亜鉛塩と有機リチウム試薬が約1:2のモル比で存在する、請求項1に記載のプロセス。

【請求項 14】

亜鉛塩と有機リチウム試薬が約1時間~約2時間において事前混合される、請求項1に記載のプロセス。

【請求項 15】

第1の炭化水素溶媒がトルエンである、請求項1に記載のプロセス。

【請求項 16】

50

L G¹がヨードであり、亜鉛塩がZ n B r₂であり、有機リチウム試薬がn - ブチルリチウムであり、亜鉛塩と有機リチウム試薬が事前混合され、第1の炭化水素溶媒がトルエンであり、式(V - S)の化合物が約0 の温度で亜鉛塩と有機リチウム試薬との混合物と反応する、請求項1に記載のプロセス。

【請求項17】

第1のエーテル溶媒がジ - n - ブチルエーテルである、請求項11に記載のプロセス。

【請求項18】

第1のエーテル溶媒が体積で約7% ~ 約10%の範囲の量で存在する、請求項11に記載のプロセス。

【請求項19】

L G¹がヨードであり、Zがピパロイルであり、L G²が臭素である、請求項11に記載のプロセス。

【請求項20】

請求項1に記載のプロセスに従って調製される、化合物。

【請求項21】

請求項11に記載のプロセスに従って調製される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、本明細書にその全体が参照により組み込まれる米国仮出願特許第61 / 474, 936号(2011年4月13日出願)の利益を請求する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、腸又は腎臓に存在しているナトリウム - グルコース共輸送体(SGLT)に対して阻害活性を有する化合物を製造するための新規方法を目的とする。

【背景技術】

【0003】

食事療法及び運動療法は、真性糖尿病の処置に不可欠である。これらの療法において患者の症状が十分に制御されないとき、糖尿病の治療のためにインスリン又は経口抗糖尿病剤を更に用いる。現在、ピグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、インスリン抵抗性改善剤、及び - グルコシダーゼ阻害物質が、抗糖尿病剤として用いられている。しかしながら、これらの抗糖尿病剤は、種々の副作用を有する。例えば、ピグアニド化合物は、乳酸アシドーシスを引き起し、スルホニル尿素化合物は、著しい低血糖を引き起し、インスリン抵抗性改善剤は、浮腫及び心不全を引き起し、 - グルコシダーゼ阻害物質は、腹部膨満及び下痢を引き起す。このような状況下で、このような副作用を有しない、真性糖尿病を処置するための新規薬物を開発することが望まれている。

【0004】

近年、高血糖症が真性糖尿病の発症及び進行性障害に関与していること、すなわちグルコース毒性理論が報告されている。言い換えれば、慢性の高血糖症はインスリン分泌の低下及び更にはインスリン感受性の低下を招き、結果として血糖濃度を上昇させて真性糖尿病自体を悪化することになる(UNGER, R. H., et al., 「Hyperglycemia as an Inducer as well as a Consequence of Impaired Islet Cell Function and Insulin Resistance: Implications for the Management of Diabetes」, Diabetologia, 1985, pp 119 ~ 121, Vol. 28, Issue 3; ROSSETTI, L. et al., 「Glucose Toxicity」, Diabetes Care, 1990, pp 610 ~ 630, Vol. 13, Issue 6)。それ故、高血糖症を処置することにより、上述の自己悪化サイクルが遮断され、その結果真性糖尿病の予防

10

20

30

40

50

又は処置が可能になる。

【0005】

高血糖症を処置する方法の1つとして、過剰な量のグルコースを直接尿に排出させ、その結果血中グルコース濃度を正常化することが考えられる。例えば、腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓におけるグルコースの再吸収が阻害され、これによりグルコースの尿への排出が促進され、その結果血中グルコース濃度が低下する。実際に、糖尿病の動物モデルに対して、SGLT阻害活性を有するフロリジンを持続的に皮下投与することにより、高血糖症を正常化し、長期間にわたって血糖濃度を正常のまま維持し、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善することができる(ROSSETTI, L., et al., 「Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats」, Journal of Clinical Investigation, 1987, pp 1510~1515, Vol. 79, Issue 5, pp. 1510~1515; ROSSETTI, L., et al., 「Effect of Chronic Hyperglycemia on in vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats」, Journal of Clinical Investigation, 1987, pp 1037~1044, Vol. 80, Issue 4; KAHN, B. B., et al., 「Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression」, J. Clin. Invest., 1991, pp 561~570, Vol. 87)。

【0006】

更に、糖尿病の動物モデルをSGLT阻害剤で長期間処置することにより、腎臓に有害な作用を全く受けることなく、又は電解質の血中濃度が不均衡になることなく、動物のインスリン分泌応答及びインスリン感受性が改善され、結果として、糖尿病性腎症及び糖尿病性神経障害の発症及び進行が防がれた(KENJI, T., et al., 「Na⁺-Glucose Co-transporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxy phlorizin Derivatives Substituted on the B Ring」, J. Med. Chem., 1999, pp 5311~5324, Vol. 42; KENJI, A., et al., 「Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095」, British Journal of Pharmacology, 2001, pp 578~586, Vol. 132, Issue 2; UETA, K., et al., 「Long Term Treatment with the Na⁺ Glucose Co-transporter Inhibitor T-1095 causes Sustained Improvement in Hyperglycemia and Prevents Diabetic Neuropathy in Goto-Kakizaki Rats」, Life Sci., 2005, pp 2655~2668, Vol. 76, Issue 23)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

10

20

30

40

50

上記から、SGLT阻害物質は、糖尿病患者の血中グルコース濃度を低下させることにより、インスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善し、更に真性糖尿病及び糖尿病性合併症の発症並びに進行を防ぐことが期待できる。

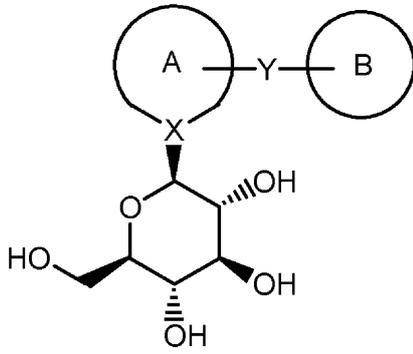
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式(I)の化合物の調製プロセスであって、

【0009】

【化1】



10

式中、環A及び環Bが以下(1)~(3)のいずれかである。

(1) 環Aは、所望により置換される不飽和の単環式複素環であり、かつ環Bは、所望により置換される不飽和の単環式複素環、所望により置換される不飽和縮合複素二環、又は所望により置換されるベンゼン環である、又は

20

(2) 環Aは、所望により置換されるベンゼン環であり、かつ環Bは、所望により置換される不飽和の単環式複素環、又は所望により置換される不飽和縮合複素二環であり、ここで、Yは縮合複素二環の複素環に結合する、又は

(3) 環Aは、所望により置換される不飽和縮合複素二環であり、式中、糖成分X-(糖)及び成分-Y-(環B)の両方が同一の縮合複素二環の複素環上にあり、かつ環Bは、所望により置換される不飽和の単環式複素環、所望により置換される不飽和縮合複素二環、又は所望により置換されるベンゼン環であり、

Xは、炭素原子であり、

30

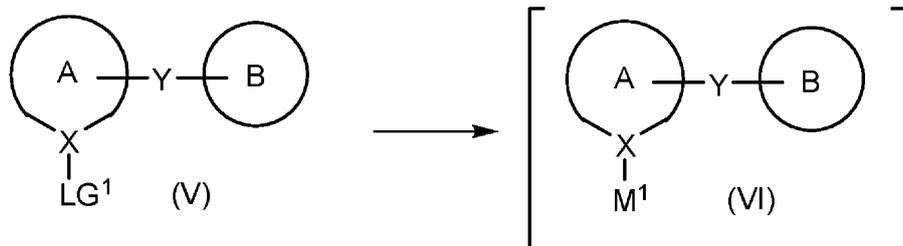
Yは、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここでnは1又は2であり、

環Aにおいては、Xは不飽和結合の一部であり、

並びにそれらの製薬学的に許容される塩又は溶媒和物であって、

【0010】

【化2】



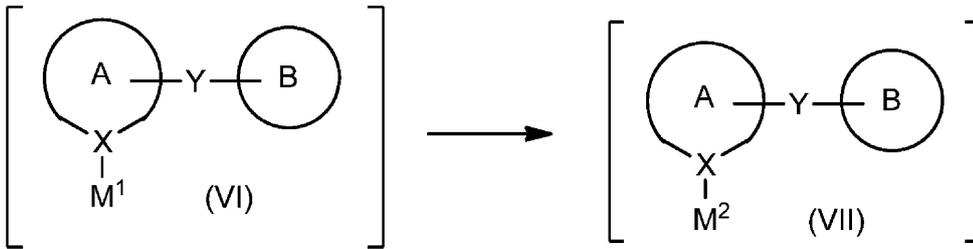
40

式中、 LG^1 が脱離基である式(V)の化合物を、第1の炭化水素溶媒中で、約-78

から室温度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させることにより、式中、 M^1 がリチウムである、対応する式(VI)の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、

【0011】

【化3】

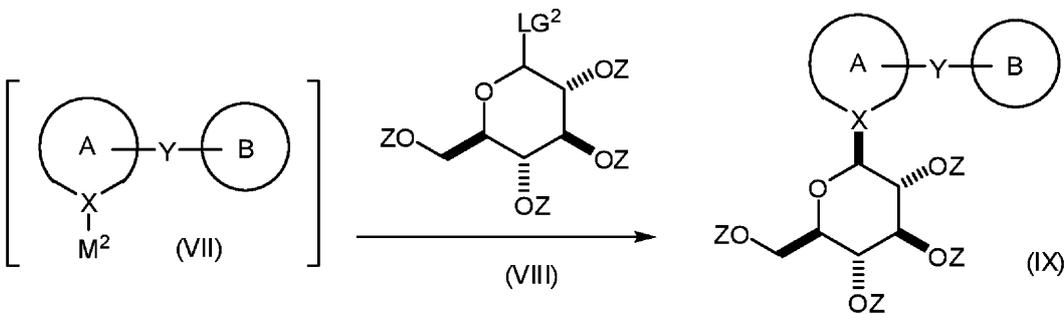


式(VI)の化合物と亜鉛塩の混合物に、第1エーテル溶媒を混合することにより、式中、M²が反応性亜鉛種である、対応する式(VII)の化合物を生成することと、

10

【0012】

【化4】

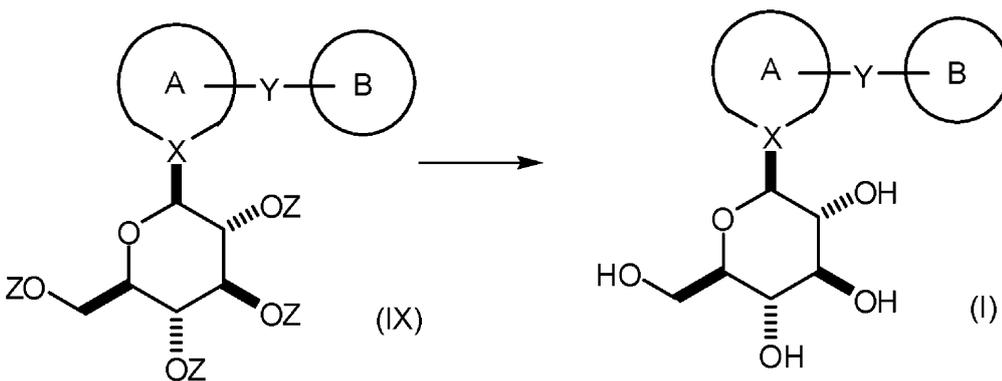


20

任意追加的な第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒の混合物中において、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、LG²が脱離基である、式(VII)の化合物と、式(VIII)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX)の化合物を生成することと、

【0013】

【化5】



30

式(IX)の化合物を脱保護することにより、式(I)の化合物を生成することと、を含む、式(I)の化合物の調製プロセスを目的とする。

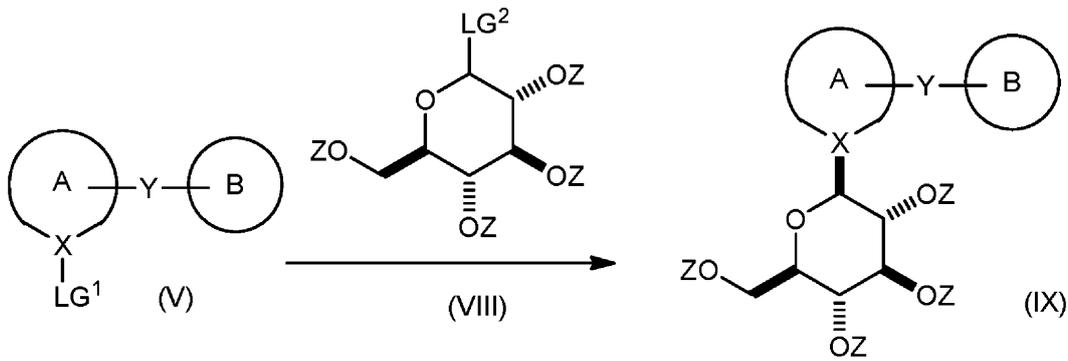
【0014】

40

一実施形態では、本発明は、本明細書に定義する式(I)の化合物の調製プロセスであって、

【0015】

【化6】



10

式中、 LG^1 が脱離基である式(V)の化合物を、

(a) 第1の炭化水素溶媒中で、約 -78 から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させ、

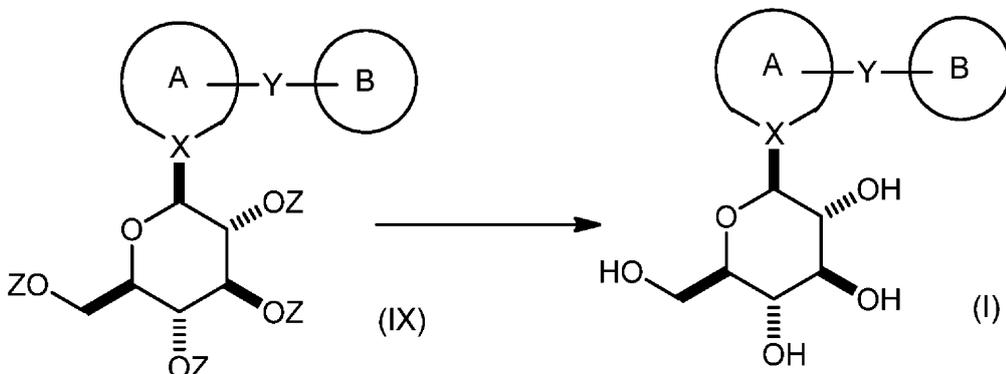
(b) 次に第1のエーテル溶媒と混合し、

(c) 更に、任意追加的な第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒の混合物中において、得られた混合物と、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、 LG^2 が脱離基である、式(VIII)の化合物とを反応させることにより、式(IX)の化合物を生成すること、

【0016】

20

【化7】



30

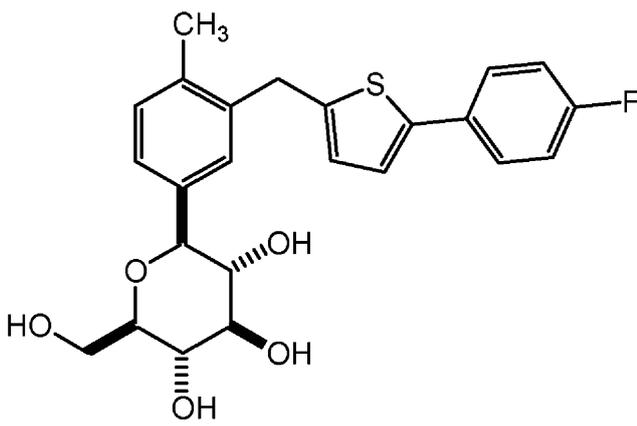
式(IX)の化合物を脱保護することにより、対応する式(I)の化合物を生成すること、を含む、調製プロセスを目的とする。

【0017】

一実施形態では、本発明は、式(I-S)の化合物

【0018】

【化8】



(I-S)

40

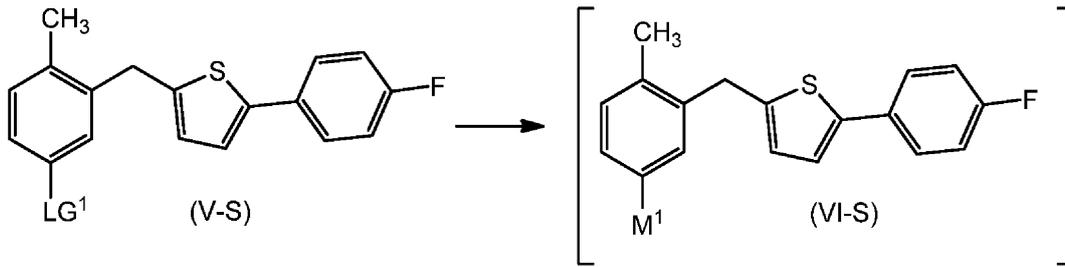
又はその溶媒和物(1-(D-グルコピラノシル)-4-メチル-3-[5-(4

50

-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル]ベンゼンとしても知られる)の調製プロセスであって、

【0019】

【化9】

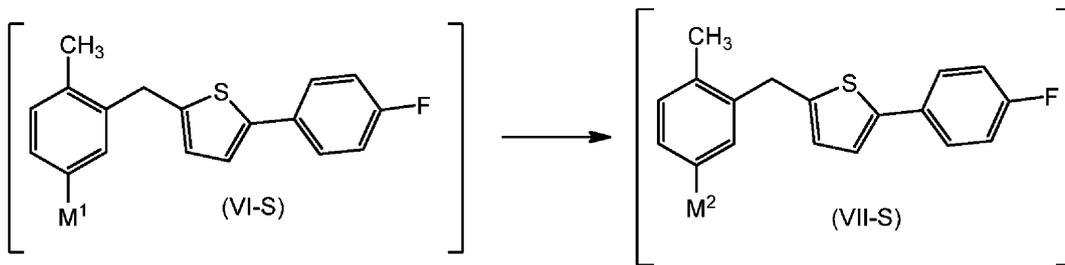


10

式中、 LG^1 が脱離基である式(V-S)を、第1の炭化水素溶媒中で、約-78から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させることにより、式中、 M^1 がリチウムである、対応する式(VI-S)の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、

【0020】

【化10】



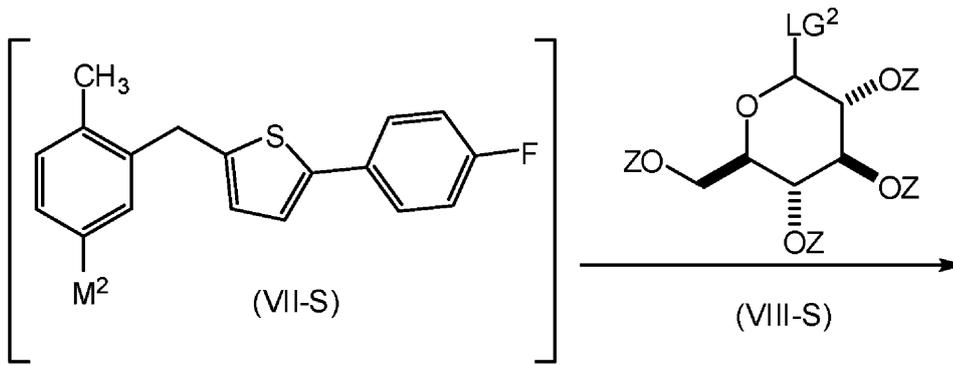
20

式(VI-S)の化合物と亜鉛塩の混合物に、第1エーテル溶媒を混合することにより、式中、 M^2 が反応性亜鉛種である対応する式(VII-S)の化合物を生成することと

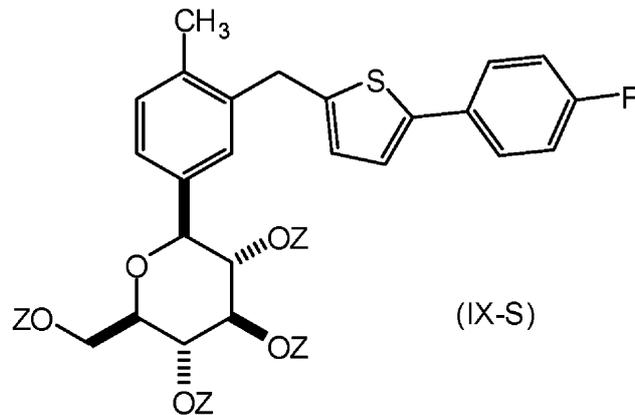
【0021】

30

【化 1 1】



10

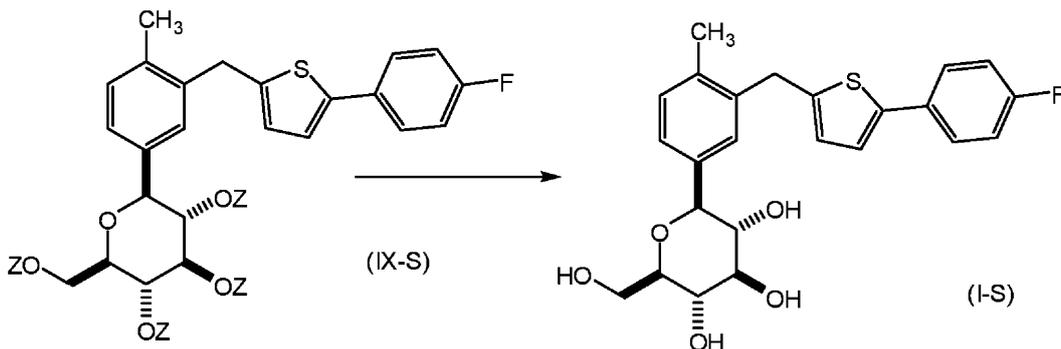


20

任意追加的な第 2 のエーテル溶媒と、第 2 の炭化水素溶媒の混合物中において、式中、各 Z が独立して選択された酸素保護基であり、 LG^2 が脱離基である、式 (VII-S) の化合物と、式 (VIII-S) の化合物とを反応させることにより、対応する式 (IX-S) の化合物を生成することと、

【0022】

【化 1 2】



30

式 (IX-S) の化合物を脱保護することにより、対応する式 (I-S) の化合物を生成することと、を含む、調製プロセスを目的とする。

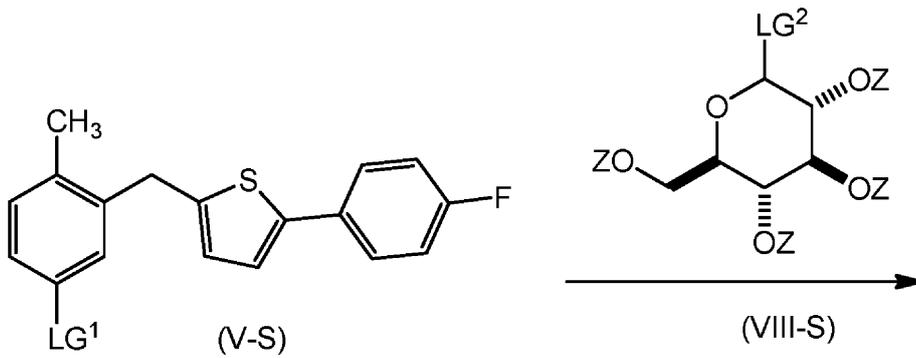
40

【0023】

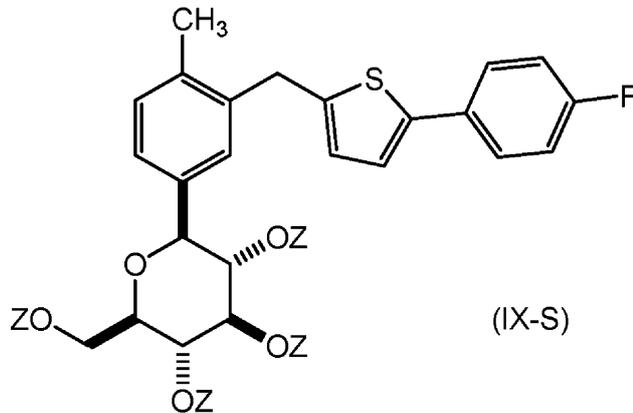
一実施形態では、本発明は、本明細書に定義する式 (I-S) の化合物の調製プロセスであって、

【0024】

【化 1 3】



10



20

式中、 LG^1 が脱離基である式(V-S)の化合物を、

(a) 第1の炭化水素溶媒中で、約 -78 から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させ、

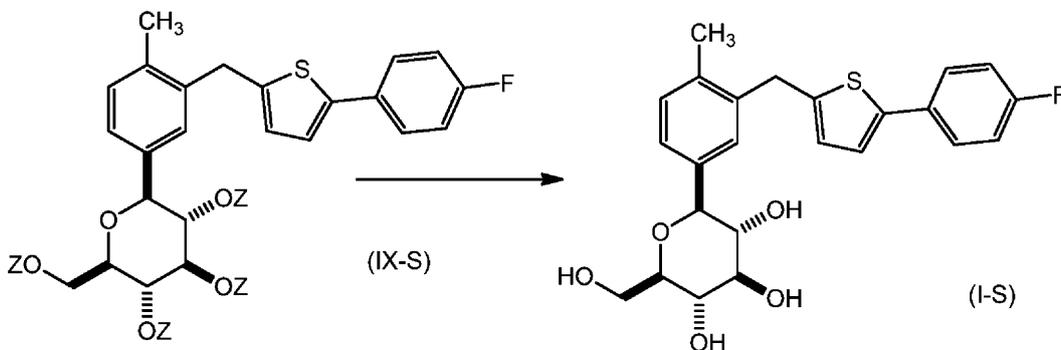
(b) 次に第1のエーテル溶媒と混合し、

(c) 更に、任意追加的な第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒の混合物中において、得られた混合物と、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、 LG^2 が脱離基である、式(VIII-S)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX-S)の化合物を生成することと、

30

【0025】

【化 1 4】



40

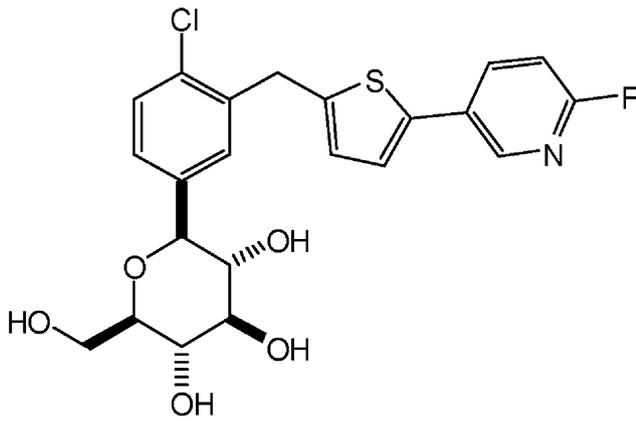
式(IX-S)の化合物を脱保護することにより、対応する式(I-S)の化合物を生成することと、を含む、調製プロセスを目的とする。

【0026】

別の実施形態において、本発明は、式(I-K)の化合物

【0027】

【化15】

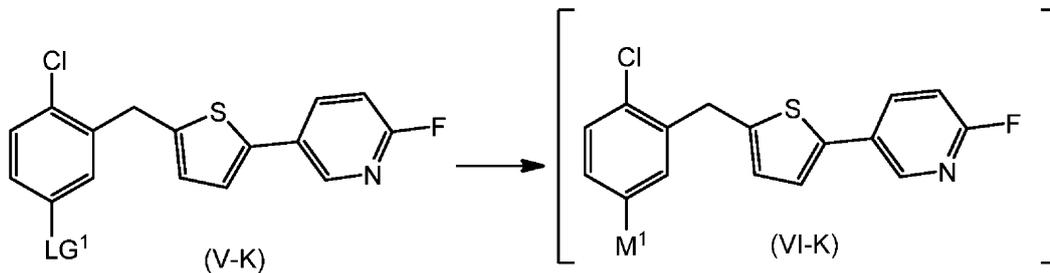


10

又はその製薬学的に許容される塩又は溶媒和物（1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (4 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼンとしても知られる）の調製プロセスであって、

【0028】

【化16】



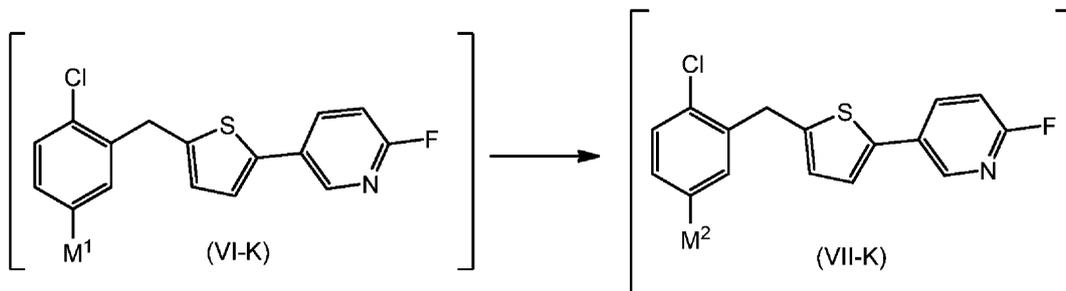
20

式中、 LG^1 が脱離基である式（V - K）を、第1の炭化水素溶媒中で、約 - 78 から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させることにより、式中、 M^1 がリチウムである、対応する式（VI - K）の化合物と、亜鉛塩との混合物を生成することと、

30

【0029】

【化17】

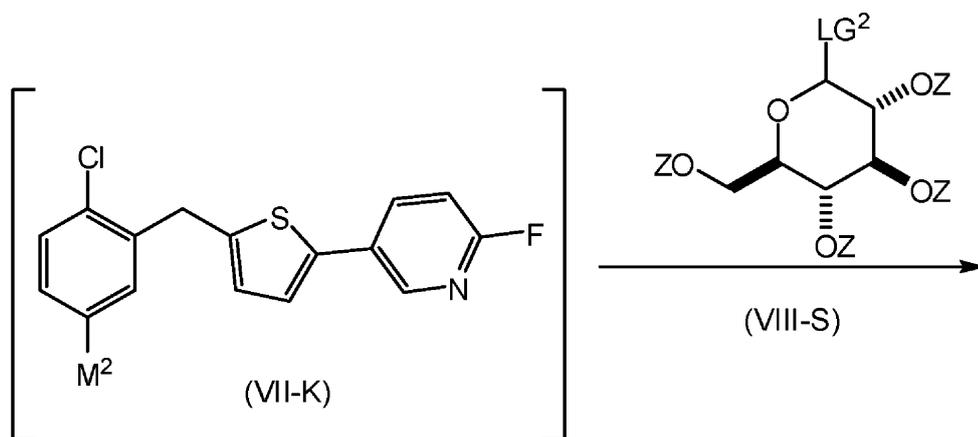


40

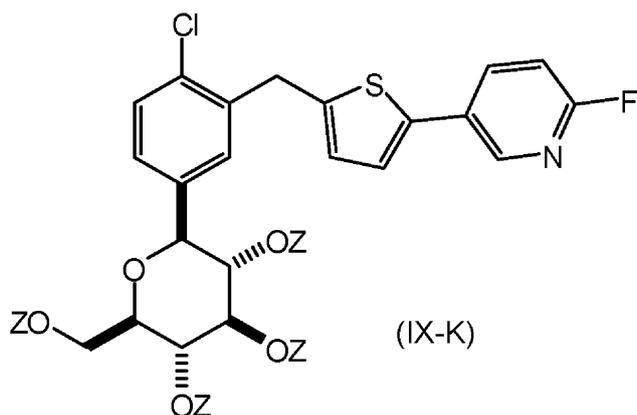
式（VI - K）の化合物と亜鉛塩の混合物に、第1エーテル溶媒を混合することにより、式中、 M^2 が反応性亜鉛種である対応する式（VII - K）の化合物を生成することと

【0030】

【化18】



10



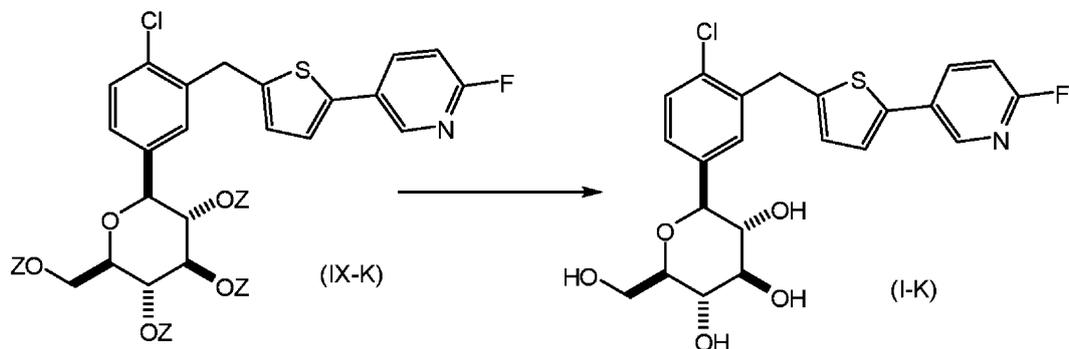
20

任意追加的な第2のエーテル溶媒と、第2の炭化水素溶媒の混合物中において、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、LG²が脱離基である、式(VII-K)の化合物と、式(VIII-S)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX-K)の化合物を生成することと、

【0031】

30

【化19】



40

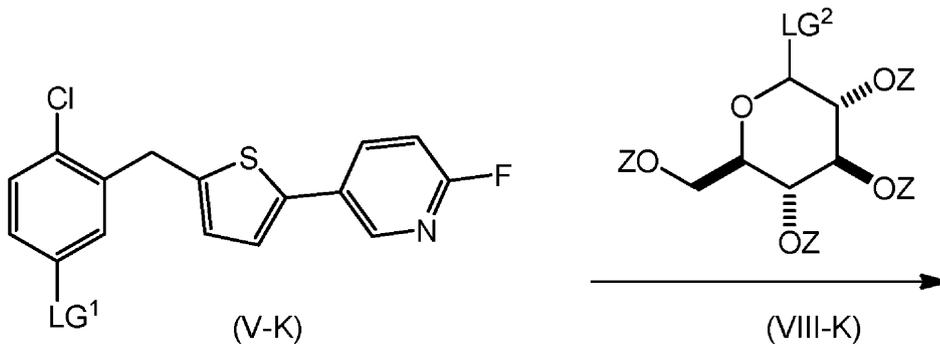
式(IX-K)の化合物を脱保護することにより、対応する式(I-K)の化合物を生成することと、を含む、調製プロセスを目的とする。

【0032】

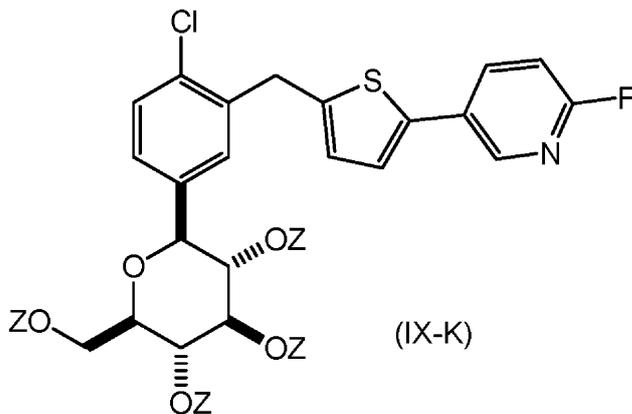
一実施形態では、本発明は、本明細書に定義する式(I-K)の化合物の調製プロセスであって、

【0033】

【化20】



10



20

式中、 LG^1 が脱離基である式(V-K)の化合物を、

(a) 第1の炭化水素溶媒中で、約-78 から室温程度までの温度範囲において、亜鉛塩及び有機リチウム試薬の混合物と反応させ、

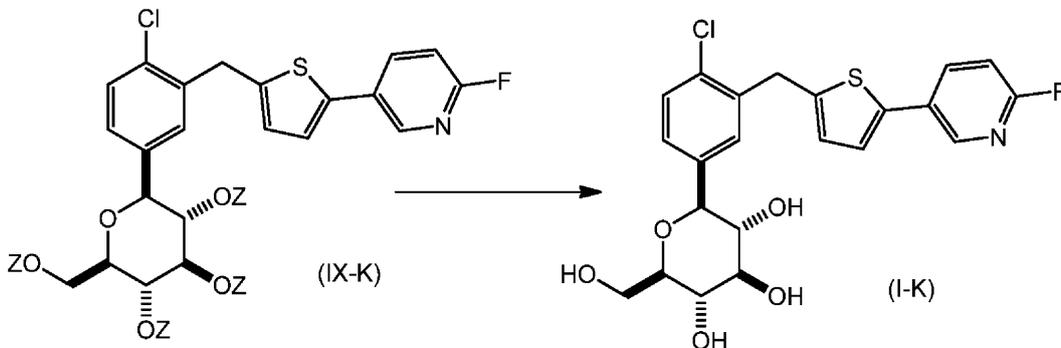
(b) 次に第1のエーテル溶媒と混合し、

(c) 更に、任意追加的な第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒の混合物中において、得られた混合物と、式中、各Zが独立して選択された酸素保護基であり、 LG^2 が脱離基である、式(VIII-K)の化合物とを反応させることにより、対応する式(IX-K)の化合物を生成することと、

30

【0034】

【化21】



40

式(IX-K)の化合物を脱保護することにより、対応する式(I-K)の化合物を生成することと、を含む、調製プロセスを目的とする。

【0035】

本発明は更に、本明細書に記載される方法のいずれかに従って調製された製品に関する。

【0036】

本発明の実例は、製薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物、及び本明細書に記載

50

の方法のいずれかに従って製造される製品である。本発明の実例は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って製造される製品と、製薬学的に許容され得る担体とを混合することにより製造される医薬組成物である。本発明の実例は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って製造される製品と、製薬学的に許容され得る担体とを混合することを含んでなる、医薬組成物の製造方法である。

【0037】

本発明の例証は、治療上の有効量の上記の化合物又は医薬組成物のいずれかを、それを必要とする患者に投与することを含む、SGLTにより介在される疾患を処置する（真性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒の遅延、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸の血中濃度の上昇、グリセロールの血中濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド症、シンドロームX、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症又は高血圧症の進行若しくは発症を処置する又は遅延させることを含む）方法である。

10

【0038】

本発明の更なる例証は、単独で、又は抗糖尿病剤、糖尿病性合併症処置剤、抗肥満剤、血圧降下剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化症剤、及び/又は抗高脂血症剤の少なくとも1種と組み合わせて、治療上の有効量の上記化合物又は医薬組成物のいずれかを、処置を必要とする患者に投与することを含む、I型及びII型真性糖尿病を処置する方法である。

20

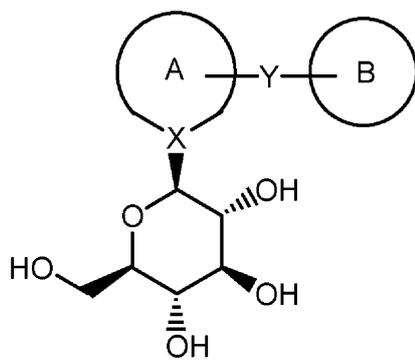
【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明は、

【0040】

【化22】



30

式中、X、Y、A環及びB環は本明細書に定義する、式(I)の化合物、並びにその製薬学的に許容される塩及び溶媒和物の調製プロセスを目的とし、本明細書で更に詳述する。式(I)の化合物は、哺乳類種の腸及び腎臓に存在するナトリウム-グルコース共輸送体に対する阻害活性を呈し、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、肥満、及び創傷治癒の遅延のような、真性糖尿病又は糖尿病性合併症の処置に有用である。一実施形態では、本発明は、本明細書で更に詳述する式(I-S)の化合物の調製方法を目的とする。他の実施形態では、本発明は、本明細書で詳述する式(I-K)の化合物の調製方法を目的とする。

40

【0041】

用語「ハロゲン」には、塩素、臭素、フッ素及びヨードが挙げられる。式(I)の化合物上の置換基について指すとき、用語「ハロゲン原子」又は「ハロ」は塩素、臭素及びフッ素を意味することができ、塩素及びフッ素が好ましい。

【0042】

用語「アルキル基」は、1~12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖飽和一価炭化水素鎖を意味する。1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基が好ましく、1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基がより好ましい。その例は、メチル

50

基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、t-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、4,4-ジメチルペンチル基、オクチル基、2,2,4-トリメチルペンチル基、ノニル基、デシル基、及びその種々の分枝鎖異性体である。更に、アルキル基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に列挙するような1~4個の置換基に置換されていてもよい。

【0043】

用語「アルキレン基」又は「アルキレン」は、1~12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖二価飽和炭化水素鎖を意味する。1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキレン基が好ましく、1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキレン基がより好ましい。その例は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基等である。必要に応じて、アルキレン基は所望により上述の「アルキル基」と同じ様式で置換されていてもよい。上記定義のアルキレン基がベンゼン環の2個の異なる炭素原子に結合する場合、それらが結合する炭素原子と共に、環付加された5、6又は7員炭素環を形成し、所望により1個又はそれ以上の以下に定義する置換基で置換されてもよい。

10

【0044】

用語「アルケニル基」は、2~12個の炭素原子、及び少なくとも1つの二重結合を有する直鎖又は分枝鎖一価炭化水素鎖を意味する。好ましいアルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、2~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基がより好ましい。その例は、ビニル基、2-プロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、4-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、3-ヘプテニル基、4-ヘプテニル基、3-オクテニル基、3-ノネニル基、4-デセニル基、3-ウンデセニル基、4-ドデセニル基、4,8,12-テトラデカトリエニル基等である。アルケニル基は所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような1~4個の置換基で置換されてもよい。

20

【0045】

用語「アルケニレン基」は、2~12個の炭素原子、及び少なくとも1つの二重結合を有する直鎖又は分枝鎖二価炭化水素鎖を意味する。2~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニレン基が好ましく、2~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニレン基がより好ましい。その例は、ビニレン基、プロペニレン基、ブタジエニレン基等である。アルキレン基は所望により、必要に応じて、以下に言及するような1~4個の置換基で置換されてもよい。アルケニレン基が上記定義のようにベンゼン環の2つの異なる炭素原子に結合する場合、それらは結合する炭素原子とともに、環付加された5、6又は7員炭素環（例えば、縮合ベンゼン環）を形成し、所望により1つ以上の以下に定義する置換基に置換されていてもよい。

30

【0046】

用語「アルキニル基」は、少なくとも1つの三重結合を有する直鎖又は分枝鎖一価炭化水素鎖を意味する。好ましいアルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基であり、2~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基がより好ましい。その例は、2-プロピニル基、3-ブチニル基、2-ブチニル基、4-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、2-ヘプチニル基、3-ヘプチニル基、4-ヘプチニル基、3-オクチニル基、3-ノニル基、4-デシニル基、3-ウンデシニル基、4-ドデシニル基等である。アルキニル基は、所望によりかつ独立して、必要に応じて後述するように1~4個の置換基で置換されてよい。

40

【0047】

用語「シクロアルキル基」は、3~12個の炭素原子を有する単環式又は二環式一価飽和炭化水素環を意味し、3~7個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環がより好ましい。その例は、単環式アルキル基及び二環式アルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基等が含まれる。これらの基は、所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下の1~4個の置換基で置換されてよい。シクロアルキル基は所望により飽和炭化

50

水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望により必要に応じて環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び縮環した不飽和炭化水素環は、所望によりかつ独立して、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。

【0048】

用語「シクロアルキリデン基」は、3～12個の炭素原子を有する単環式又は二環式二価飽和炭化水素環を意味し、3～6個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環が好ましい。その例は、単環式アルカリデン基及び二環式アルカリデン基であり、シクロプロピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基等が含まれる。これらの基は、所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下の1～4個の置換基で置換されてよい。それに加えて、シクロアルキリデン基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望によりかつ独立して、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。

10

【0049】

用語「シクロアルケニル基」は、4～12個の炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を有する単環式又は二環式一価不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルケニル基は、4～7個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。その例は、単環式アルケニル基であり、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基等が含まれる。これらの基は、所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下の1～4個の置換基で置換されてよい。それに加えて、シクロアルケニル基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望によりかつ独立して、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。

20

【0050】

用語「シクロアルキニル基」は、6～12個の炭素原子及び少なくとも1つの三重結合を有する単環式又は二環式不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルキニル基は、6～8個の炭素原子を有する単環式不飽和炭化水素基である。その例は、シクロオクチニル基、シクロデシニル基のような単環式アルキニル基である。これらの基は、所望により、必要に応じて、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。それに加えて、シクロアルキニル基は、所望によりかつ独立して、飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は、所望によりかつ独立して、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。

30

【0051】

用語「アリール基」は、6～10個の炭素原子を有する単環式又は二環式一価芳香族炭化水素基を意味する。その例は、フェニル基、ナフチル基（1-ナフチル基及び2-ナフチル基を含む）である。これらの基は、所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下の1～4個の置換基で置換されてよい。それに加えて、アリール基は所望により飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環と縮環してもよく（上記飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい）、縮環した飽和炭化水素環又は不飽和炭化水素環は、所望によりかつ独立して、以下に言及するような1～4個の置換基に置換されていてもよい。

40

【0052】

用語「不飽和の単環式複素環」は、独立して窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する不飽和炭化水素環を意味し、好ましいものは、独立して窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含有

50

する 4 ~ 7 員飽和又は不飽和炭化水素環である。その例は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、4, 5-ジヒドロオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等である。とりわけ、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール及びチアゾールの使用が好ましい。「不飽和の単環式複素環」は、所望によりかつ独立して、必要に応じて、以下に言及するような 1 ~ 4 個の置換基に置換されていてもよい。

【0053】

用語「不飽和の縮合二環式複素環」は、上述の不飽和の単環式複素環と縮環した飽和又は不飽和炭化水素環を含む炭化水素環を意味し、上記飽和炭化水素環及び上記不飽和炭化水素環は、所望により、必要に応じて、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SO又はSO₂を含有してもよい。「不飽和の縮合二環式複素環」は、例えば、ベンゾチオフェン、インドール、テトラヒドロベンゾチオフェン、ベンゾフラン、イソキノリン、チオノチオフェン、チエノピリジン、キノリン、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、インダゾール、ジヒドロイソキノリン等である。更に、「複素環」には、可能であるそのN-又はS-酸化物も含まれる。

10

【0054】

用語「ヘテロシクリル」は、上述の不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環の一価基、及び上述の不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環の飽和バージョンの一価基を意味する。必要に応じて、ヘテロシクリルは、所望によりかつ独立して、以下に言及するような 1 ~ 4 個の置換基に置換されていてもよい。

20

【0055】

用語「アルカノイル基」は、ホルミル基を意味し、「アルキル基」をカルボニル基に結合させることにより形成されるものである。

【0056】

用語「アルコキシ基」は、「アルキル基」を酸素原子に結合させることにより形成されるものを意味する。

【0057】

上記各基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素）、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、モノ-又はジ-アルカノイルアミノ基、モノ-又はジ-アルコキシカルボニルアミノ基、モノ-又はジ-アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、モノ-又はジ-アリールカルバ

30

40

50

モイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニル - スルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキル - スルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニル - スルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリル - スルフィニル基、アルキル - スルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニル - スルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリール - スルホニル基、及びヘテロシクリルスルホニル基が挙げられる。上述の各基は所望によりこれらの置換基に置換されていてもよい。

【0058】

更に、ハロアルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロアルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、ハロフェニル基又はハロヘテロシクリル基のような用語は、アルキル基、低級アルキル基、アルコキシ基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヘテロシクリル基（以後、アルキル基等、と称する）がそれぞれ1つ以上のハロゲン原子に置換されていることを意味する。好ましいものは、1～7個のハロゲン原子に置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、1～5個のハロゲン原子に置換されているアルキル基等である。同様に、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ - 低級アルキル基、ヒドロキシアルコキシ基、ヒドロキシ - 低級アルコキシ基、及びヒドロキシフェニル基のような用語は、1つ以上のヒドロキシ基に置換されているアルキル基等を意味する。好ましいものは、1～4個のヒドロキシ基に置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、1～2個のヒドロキシ基に置換されているアルキル基等である。更に、アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アルコキシ - 低級アルキル基、低級アルコキシ - 低級アルキル基、アルコキシアルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、アルコキシ - 低級アルコキシ基、低級アルコキシ - 低級アルコキシ基、アルコキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基のような用語は、1つ以上のアルコキシ基に置換されているアルキル基等を意味する。好ましいものは、1～4個のアルコキシ基に置換されているアルキル基等であり、より好ましいものは、1～2個のアルコキシ基に置換されているアルキル基等である。

【0059】

用語「アリールアルキル」及び「アリールアルコキシ」は、単独で又は別の基の一部として用いられるとき、アリール置換基を有する、上記のようなアルキル及びアルコキシ基を指す。

【0060】

本明細書中の式の定義で用いられる用語「低級」は、特に規定しない限り、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭素鎖を意味する。より好ましくは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭素鎖を意味する。

【0061】

用語「プロドラッグ」は、エステル又は炭酸塩であって、式Iの化合物の1つ以上のヒドロキシ基と、アルキル、アルコキシ又はアリールによって置換したアシル化剤とを、アセテート、ピバレート、炭酸メチル、ベンゼン等を生成する従来の方法により、反応させることにより生成するものを意味する。更に、プロドラッグは、エステル又は炭酸塩であって、式Iの化合物の1つ以上のヒドロキシ基と、 - アミノ酸又は - アミノ酸等とを、従来の方法により縮合剤を使用して、反応させることにより同様に生成するものも含む。

【0062】

式Iの化合物の製薬学的に許容される塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどのようなアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウムなどのようなアルカリ土類金属塩；亜鉛又はアルミニウム塩；アンモニウム、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、t - ブチルアミン、t - オクチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N - メチルグルコサミン、トリエタノールアミン、及びデヒドロアピエチルアミン、のような有機塩基塩；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸塩；又はギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、

エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などのような有機酸塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸のような酸性アミノ酸塩などが挙げられる。

【0063】

本発明の化合物はまた、立体異性体の混合物又はそれぞれの純粋なもしくは実質的に純粋な異性体を含む。例えば、本化合物は所望によりいずれか1つの置換基を含有する炭素原子に、1つ以上の不斉中心を有してもよい。それ故、式Iの化合物は、鏡像異性体もしくはジアステレオマー又はその混合物の形で存在してもよい。本化合物(I)が二重結合を含有するとき、本化合物は、幾何異性(シス-化合物、トランス-化合物)の形で存在してもよく、また本化合物(I)がカルボニルのような不飽和結合を含有するとき、本化合物は、互変異性体の形で存在してもよく、本化合物はまた、これらの異性体又はその混合物を含む。ラセミ混合物、鏡像異性体又はジアステレオマーの形の出発化合物を、本化合物を製造する方法で用いてもよい。本化合物がジアステレオマー又は鏡像異性体の形で得られるとき、それらはクロマトグラフィー又は分別晶出のような従来の方法により分離できる。

10

【0064】

更に、本化合物(I)は、これらの分子内塩、水和物、溶媒和物又は多形体を含む。

【0065】

本発明の所望により置換されていてもよい不飽和の単環式複素環の例としては所望により、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、モノ-又はジ-アルカノイルアミノ基、モノ-又はジ-アルコキシカルボニルアミノ基、モノ-又はジ-アリールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルフィニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、モノ-又はジ-アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基、及びヘテロシクリルスルホニル基からなる群から選択される1~5個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環が挙げられ、ここで各置換基は所望によりこれらの置換基に更に置換されていてもよい。

20

30

40

【0066】

本発明の所望により置換されていてもよい不飽和の縮合二環式複素環の例としては、所望により、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基

50

、カルボキシ基、スルホ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデン - メチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリーール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリーールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニル - カルボニル基、シクロアルキニル - カルボニル基、アリーールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシ - カルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシ - カルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリーールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルカルボニルオキシ基、シクロ - アルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロ - アルキニルカルボニルオキシ基、アリーールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリル - カルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリーールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、モノ - 又はジ - アルカノイル - アミノ基、モノ - 又はジ - アルコキシカルボニルアミノ基、モノ - 又はジ - アリーールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキル - スルホニルアミノ基、アリーールスルフィニルアミノ基、アリーールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、モノ - 又はジ - アリーールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロ - アルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリーールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロ - アルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリーールスルホニル基、及びヘテロシクリルスルホニル基からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の縮合二環式複素環が挙げられ、ここで各置換基は所望によりこれらの置換基に置換されていてもよい。

【 0 0 6 7 】

本発明の所望により置換されていてもよいベンゼン環の例としては所望により、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリーール基、ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキニルオキシ基、アリーールオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基、アルカノイル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキニルカルボニル基、アリーールカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、シクロアルキニルオキシカルボニル基、アリーールオキシカルボニル基、ヘテロシクリルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキニルカルボニルオキシ基、アリーールカルボニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、シクロアルキニルチオ基、アリーールチオ基、ヘテロシクリルチオ基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、モノ - 又はジ - アルカノイルアミノ基、モノ - 又はジ - アルコキシカルボニルアミノ基、モノ - 又はジ - アリーールカルボニルアミノ基、アルキルスルフィニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリーールスルフィニルアミノ基、アリーールスルホニルアミノ基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイ

ル基、モノ - 又はジ - アリールカルバモイル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルケニルスルフィニル基、シクロアルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロシクリルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリルスルホニル基、アルキレン基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、及びアルケニレン基からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基に置換されていてもよいベンゼン環が挙げられ、ここで各置換基は所望によりこれらの置換基に置換されていてもよい。

【 0 0 6 8 】

更に、所望により置換されていてもよいベンゼン環の例としては、アルキレン基に置換されて、それに結合する炭素原子とともに環化炭素環を形成するベンゼン環が挙げられ、またアルケニレン基に置換されて、それに結合する炭素原子とともに縮合ベンゼン環のような環化炭素環を形成するベンゼン環が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

所望により置換されていてもよい不飽和の単環式複素環の好ましい例としては所望により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環が挙げられる。

【 0 0 7 0 】

所望により置換されていてもよい不飽和の縮合二環式複素環の好ましい例としては、所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の縮合二環式複素環が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

所望により置換されていてもよいベンゼン環の好ましい例としては、所望により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホ

10

20

30

40

50

ニル基、アリールスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、及びアルケニレン基からなる群から選択される1～3個の置換基に置換されていてもよいベンゼン環が挙げられる。

【0072】

本発明の他の好ましい実施形態では、所望により置換された不飽和の単環式複素環は、所望によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ-又はジ-アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

10

所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環は、所望によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ-又はジ-アルキル-スルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から選択される1～3個の置換基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、並びに

20

所望により置換されていてもよいベンゼン環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ-又はジ-アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基及びアルケニレン基からなる群から独立して選択された1～3個の置換基で所望により置換されていてもよい、ベンゼン環であり、

30

不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環及びベンゼン環上の、上述の置換基はそれぞれ更にハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキレンオキシ基、アルキレンジオキシ基、オキソ基、カルバモイル基及びモノ-又はジ-アルキルカルバモイル基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換され得る。

40

【0073】

好ましい実施形態では、所望により置換された不飽和の単環式複素環は、所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、

所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環は、所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ-又はジ-アルキルアミノ

50

基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基及びオキソ基からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環であり、並びに

所望により置換されたベンゼン環は、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、フェニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基及びアルケニレン基からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得るベンゼン環であり、

各不飽和の単環式複素環、不飽和縮合ヘテロ二環式複素環及びベンゼン環上の、上述の置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基及びモノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で更で置換され得る。

【 0 0 7 4 】

別の好ましい実施形態において、

(1) 環 A は、所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、

環 B は、不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合二環式複素環又はベンゼン環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びアルケニレン基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されてもよく、

(2) 環 A は所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びアルケニレン基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよいベンゼン環であり、

環 B は、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合複素二環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニ

10

20

30

40

50

ル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されてもよく、あるいは

(3) 環 A は所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよい不飽和の縮合複素二環であり、

環 B は、不飽和の単環式複素環、不飽和の縮合複素二環又はベンゼン環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アミノ基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノ - 又はジ - アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてもよく、

ここで環 A 及び環 B 上の上述の置換基はそれぞれ、所望により、独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、モノ - 又はジ - アルキルアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、フェニル基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、及びモノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい。

【0075】

本発明のより好ましい実施形態において、環 A 及び環 B は、

(1) 環 A は所望により、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はオキソ基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、環 B は、(a) 所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基に置換されていてもよいフェニル基、あるいは所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、に置換されていてもよいベンゼン環、(b) 所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - (mo-) もしくはジ - 低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基に置換されていてもよいフェニル基、及び所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基から選択される基に置換されていてもよいヘテロシクリル基から選択される基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環、あるいは(c) 所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アル

別のより好ましい実施形態では、Yは - CH₂ - でありかつ環Aの3位に結合し、それに対してXは1位にあり、環Aは低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニル基、及び低級アルケニレン基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換されたベンゼン環であり、環Bは低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、フェニル - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ - 低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ハロ - 低級アルコキシフェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルキレンオキシフェニル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノフェニル基、カルバモイルフェニル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイルフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基、低級アルコキシヘテロシクリル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノヘテロシクリル (alkylaminoheterocyclyl) 基、カルバモイルヘテロシクリル基、及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

10

【0077】

別のより好ましい実施形態では、Yは - CH₂ - でありかつ環Aの3位に結合し、それに対してXは1位にあり、環Aは低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びオキソ基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環Bは低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ - 低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基及び低級アルコキシヘテロシクリル基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換され得るベンゼン環である。

20

【0078】

更に別の好ましい実施形態では、Yは - CH₂ - でありかつ環Aの3位に結合し、それに対してXは1位にあり、環Aは低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びオキソ基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換され得る不飽和の単環式複素環であり、環Bはそれぞれ低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、シアノフェニル基、低級アルキルフェニル基、ハロ - 低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ハロ - 低級アルコキシフェニル基、ヘテロシクリル基、ハロヘテロシクリル基、シアノヘテロシクリル基、低級アルキルヘテロシクリル基及び低級アルコキシヘテロシクリル基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換され得る、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

30

【0079】

本発明のより好ましい実施形態では、Xは炭素原子であり、かつYは - CH₂ - である。

【0080】

更に、別の好ましい実施形態において、環A及び環Bは：

40

(1) 環Aは所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、フェニル基、及び低級アルケニレン基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基に置換されていてもよいベンゼン環であり、

環Bは、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロア

50

ルコキシ基、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基又はカルバモイル基に置換されていてもよいフェニル基、所望により、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基又はカルバモイル基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されてもよく、

(2) 環 A は所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、

環 B は所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、低級アルキレン基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよいベンゼン環であり、

(3) 環 A は、所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、

環 B は、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されてもよく、

(4) 環 A は、所望により、独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよい不飽和の縮合二環式複素環であり、

環 B は、所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及び低級アルキレン基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されていてもよいベンゼン環であり、あるいは

(5) 環 A は、所望により独立して、ハロゲン原子、所望により低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置

10

20

30

40

50

換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、及びオキソ基からなる群から選択される1～3個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、

環Bは、不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、これらはそれぞれ所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子又は低級アルコキシ基に置換されていてもよい低級アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される1～3個の置換基に置換されていてもよい。

10

【0081】

本発明の別の好ましい実施形態において、Yは環Aの3位に結合し、それに対してXは1位にあり、環Aは、所望により、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基に置換されていてもよいベンゼン環であり、環Bは、所望により、独立して、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及びオキソ基からなる群から選択される1～3個の置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環である。

20

【0082】

本発明の別のより好ましい実施形態において、Yは環Aの3位に結合し、それに対してXは1位にあり、環Aは、所望により、ハロゲン原子、低級アルキル基及びオキソ基から選択される置換基に置換されていてもよい不飽和の単環式複素環であり、環Bは、所望により、ハロゲン原子、所望によりハロゲン原子又はフェニル基に置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、及び低級アルキレン基からなる群から選択される置換基に置換されていてもよいベンゼン環である。

30

【0083】

不飽和の単環式複素環の好ましい例としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する5又は6員不飽和の複素環が挙げられる。より具体的には、好ましいのは、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ジヒドロイソキサゾール、ジヒドロピリジン及びチアゾールである。好ましい不飽和の縮合二環式複素環としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～4つのヘテロ原子を含有する9又は10員不飽和の縮合複素環が挙げられる。より具体的には、好ましいのは、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、チエノチオフェン及びジヒドロイソキノリンである。

40

【0084】

本発明のより好ましい実施形態において、環Aは、所望により、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基に置換されていてもよいベンゼン環であり、環Bは、チオフェン、フラン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びベンゾチアゾールからなる群から選択される複素環であり、ここで複素環は、所望により、以下の群：ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキ

50

ル基、ハロ - 低級アルキル基、フェニル - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、チエニル基、ハロチエニル基、ピリジル基、ハロピリジル基及びチアゾリル基から選択される置換基に置換されていてもよい。

【0085】

更に別の好ましい実施形態では、Yは - CH₂ - であり、環Aはチオフェン、ジヒドロイソキノリン、ジヒドロイソオキサゾール、トリアゾール、ピラゾール、ジヒドロピリジン、ジヒドロインドール、インドール、インダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン及びイソインドリンからなる群から選択される不飽和の単環式複素環又は不飽和の縮合二環式複素環であり、ここで複素環は所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基及びオキソ基から選択される置換基で置換され得、環Bは所望により以下の群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ - 低級アルコキシ基から選択される置換基で置換され得るベンゼン環である。

10

【0086】

本発明の好ましい実施形態において、環Aは、ハロゲン原子又は低級アルキル基に置換されているベンゼン環であり、環Bは、フェニル基又はヘテロシクリル基に置換されているチエニル基であり、このフェニル基及びヘテロシクリル基は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ - 低級アルコキシ基から選択される1 ~ 3個の置換基に置換されている。

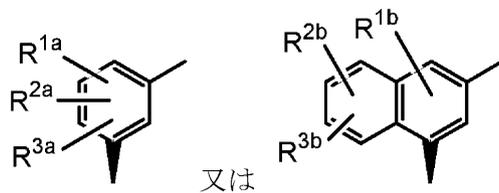
20

【0087】

更に、本発明の他の態様では、式(I)の化合物の好ましい例としては、環Aが

【0088】

【化23】



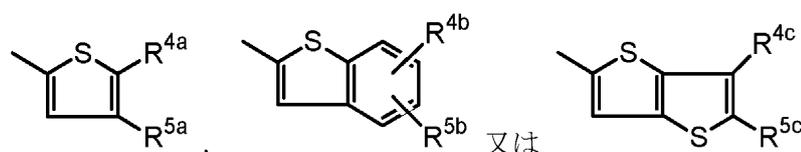
式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{1b}、R^{2b}及びR^{3b}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、フェニル基、フェニルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又はフェニルスルホニル基であり、かつ

30

環Bは

【0089】

【化24】



であり、式中、R^{4a}及びR^{5a}が、それぞれ独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；アルコキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；ハロアルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；フェニルアルキル基；アルコキシアルコキシ基；ヒドロキシアルコキシ基；アルケニル基；アルキニル基；シクロアルキル基；シクロアルキリ

40

50

デンメチル基；シクロアルケニル基；シクロアルキルオキシ基；フェニルオキシ基；フェニルアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；モノ - 又はジ - アルキルアミノ基；アルカノイルアミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；モノ - 又はジ - アルキルカルバモイル基；アルカノイル基；アルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アルキレンオキシ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、カルバモイル基又はモノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基で所望により置換されていてもよいフェニル基；あるいはハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、カルバモイル基又はモノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基で所望により置換されていてもよいヘテロシクリル基であり、あるいは R^{4a} 及び R^{5a} は末端で互いに結合してアルキレン基を形成し、

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及び R^{5c} はそれぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；アルコキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；ハロアルコキシ基；ヒドロキシアルキル基；アルコキシアルキル基；フェニルアルキル基；アルコキシアルコキシ基；ヒドロキシアルコキシ基；アルケニル基；アルキニル基；シクロアルキル基；シクロアルキリデンメチル基；シクロアルケニル基；シクロアルキルオキシ基；フェニルオキシ基；フェニルアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基；アルカノイルアミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基；アルカノイル基；アルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、又はモノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基又はハロアルコキシ基で置換されたヘテロシクリル基である化合物が挙げられる。

【 0 0 9 0 】

より好ましくは、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 及び R^{3b} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基であり、

R^{4a} 及び R^{5a} がそれぞれ独立して水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；ハロ - 低級アルキル基；フェニル - 低級アルキル基；所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ - 又はジ - 低級アルキルカルバモイル基で所望により置換されたヘテロシクリル基であるか、あるいは R^{4a} 及び R^{5a} が互いの末端で結合して低級アルキレン基を形成し、かつ

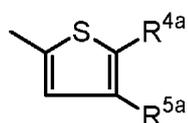
R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及び R^{5c} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基である化合物である。

【 0 0 9 1 】

更に好ましいのは、環 B が

【 0 0 9 2 】

【 化 2 5 】



10

20

30

40

50

であり、

式中、 R^{4a} が所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基で置換されたヘテロシクリル基であり、かつ

R^{5a} は水素原子であり、あるいは

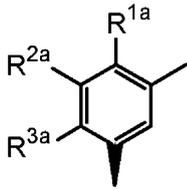
R^{4a} 及び R^{5a} は互いの末端で結合して低級アルキレン基を形成する化合物である。

【0093】

更により好ましいのは、環Aが

【0094】

【化26】

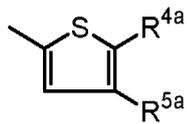


であり、

式中、 R^{1a} がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、かつ R^{2a} 及び R^{3a} が水素原子であり、かつ環Bが

【0095】

【化27】



R^{4a} が所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択された置換基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基で置換されたヘテロシクリル基であり、かつ R^{5a} は水素原子であり、かつYは $-CH_2-$ である化合物である。

【0096】

より好ましい実施形態において、 R^{4a} は、所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基である。

【0097】

本発明の他の好ましい実施形態では、好ましい化合物は以下の式IAにより表わすことができ：

【0098】

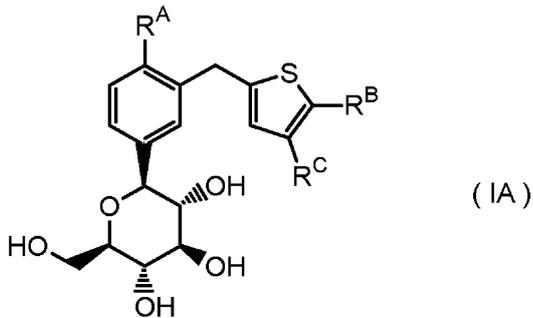
10

20

30

40

【化 2 8】



式中、 R^A はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり； R^B は所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル基；あるいは所望によりハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたヘテロシクリル基であり；かつ R^C は水素原子である；あるいは R^B 及び R^C は共に、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基で置換され得る縮合したベンゼン環を形成する。

10

20

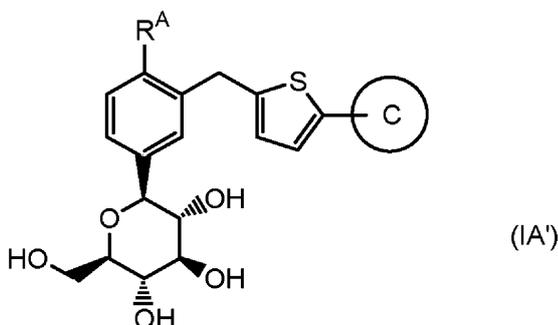
【0099】

好ましい実施形態において、 R^A はハロゲン原子又は低級アルキル基であり、 R^C は水素原子であり、 R^B は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ - もしくはジ - 低級アルキルカルバモイル基から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されているフェニル基、又はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ - もしくはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されているヘテロシクリル基である。このような化合物の化学的構造は以下の式 (IA') により表わすことができ、

30

【0100】

【化 2 9】



40

式中、 R^A はハロゲン原子又は低級アルキル基であり、環 C はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された、フェニル基；あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノ - 若しくはジ - 低

50

級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された、ヘテロシクリル基である。

【0101】

より好ましい実施形態において、環 C は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基及びモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基に置換されているフェニル基、又はハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロ - 低級アルコキシ基からなる群から選択される置換基に置換されているヘテロシクリル基である。

【0102】

中でも、環 C が、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロ - 低級アルコキシ基に置換されているフェニル基、あるいはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基に置換されているヘテロシクリル基である化合物が好ましい。

【0103】

好ましいヘテロシクリル基としては、独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される 1 もしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 5 又は 6 員ヘテロシクリル基、あるいは独立して窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 9 又は 10 員ヘテロシクリル基が挙げられる。特に、チエニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、キノリニル基、テトラゾリル基及びオキサゾリル基が好ましい。

【0104】

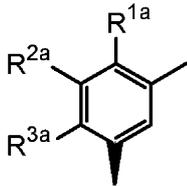
更に好ましい実施形態において、環 C は、ハロゲン原子もしくはシアノ基に置換されているフェニル基、又はハロゲン原子に置換されているピリジル基である。

【0105】

本発明の他の好ましい実施形態では、好ましいものは環 A が

【0106】

【化 3 0】

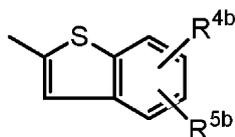


であり、

式中、R^{1a}がハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり、かつ R^{2a}及び R^{3a}が水素原子であり、かつ環 B が

【0107】

【化 3 1】



式中、R^{4b}及び R^{5b}がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロ - 低級アルコキシ基である化合物である。

【0108】

本発明の他の態様では、化合物 I の好ましい例としては、以下の式 I B で表わされる化合物が挙げられ、

【0109】

10

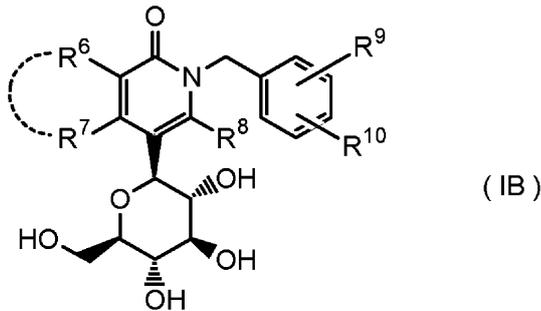
20

30

40

50

【化 3 2】



10

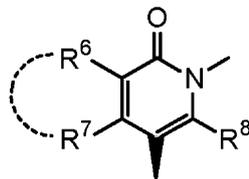
式中、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリーロキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、又はアリールスルホニル基であり、また、

20

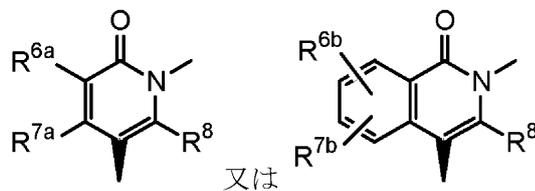
以下の式で表される基は、

【0 1 1 0】

【化 3 3】



が



30

であり、

式中、 R^{6a} 及び R^{7a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキリデンメチル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、アリーロキシ基、アリールアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - アルキルカルバモイル基、アルカノイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基であり、かつ R^{6b} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基又はアルコキシ基である。

40

【0 1 1 1】

式 (IB) により表わされる化合物の中で、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ - 低級アルキ

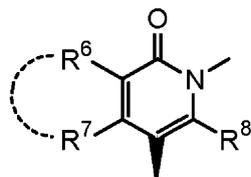
50

ル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基又は低級アルコキシ - 低級アルコキシ基である化合物がより好ましく、また、

以下の式で表される基は、

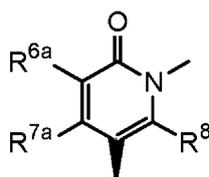
【 0 1 1 2 】

【 化 3 4 】



10

が



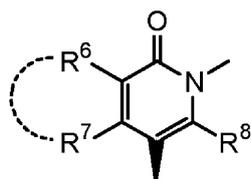
であり、

式中、 R^{6a} 、 R^{7a} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ - 低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、又は低級アルコキシ - 低級アルコキシ基、あるいは以下の式で表わされる基であり、

20

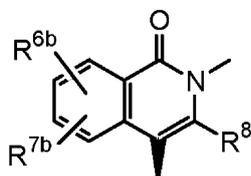
【 0 1 1 3 】

【 化 3 5 】



30

は



式中、 R^{6b} 及び R^{7b} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である、化合物である。

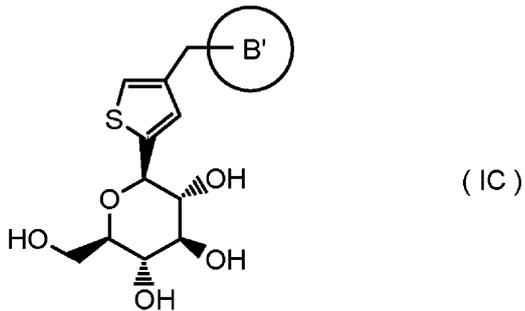
40

【 0 1 1 4 】

本発明の他の態様では、化合物 I の好ましい例としては、以下の式 I C により表わされる化合物が挙げられ、

【 0 1 1 5 】

【化 3 6】



10

式中、環 B' は所望により置換されたベンゼン環、所望により置換された不飽和の単環式複素環、又は所望により置換された不飽和の縮合ヘテロ二環式複素環である。

【0116】

環 B' の好ましい例としては、ベンゼン環及び複素環が挙げられ、これらは両方ともハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ - 若しくはジ - 低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基から選択される置換基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ - 若しくはジ - 低級アルキルカルバモイル基から選択される置換基に置換されていてもよいヘテロシクリル基、アルキレン基、及びオキソ基からなる群から選択される置換基を有してもよい。

20

【0117】

環 B' のより好ましい例としては、ハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基、モノ - 又はジ - 低級アルキルアミノ基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基に置換されていてもよいフェニル基、所望によりハロゲン原子、シアノ基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキル基、所望によりハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルコキシ基に置換されていてもよいヘテロシクリル基からなる群から選択される置換基に置換されていてもよいベンゼン環が挙げられる。

30

【0118】

本発明の好ましい化合物は、以下の群から選択され得る：

40

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - (6 - エチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) ベンゼン；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (5 - チアゾリル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - (5 - フェニル - 2 - チエニル - メチル) ベンゼン；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン；

50

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

10

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (3 - ジフルオロメチル - フェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン ;

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - フルオロ - 3 - (5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル) ベンゼン ;

20

これらの薬剤として許容される塩：並びにこれらのプロドラッグ。

【 0 1 1 9 】

本発明の特に好ましい化合物としては：

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - シアノ - フェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

30

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；

40

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグ；並びに

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - フルオロ - 3 - (5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル) ベンゼン、又はこれらの薬剤として許容される塩又はこれらのプロドラッグが挙げられる。

【 0 1 2 0 】

明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の通りである。

【 0 1 2 1 】

50

【表 1】

AcOEt	=	酢酸エチル	
CPME	=	シクロペンチルメチルエーテル	
DI(水)	=	脱イオン(水)	
DMAP	=	4-ジメチルアミノピリジン	
HPLC	=	高圧液体クロマトグラフィー	
IPA	=	イソプロピルアルコール	
2-Me-THF	=	2-メチル-テトラヒドロフラン	10
MPLC	=	中圧液体クロマトグラフィー	
MTBE	=	メチル-tert-ブチルエーテル	
n-BuLi	=	n-ブチルリチウム	
n-Bu ₂ O	=	ジ-(n-ブチル)エーテル	
Pd/C	=	炭素上のパラジウム	
Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH	=	酢酸パラジウム及びトリエチルシラン	
RaNi	=	RANEY(登録商標)ニッケル(アルミニウムニッケル合金)	
RBF	=	丸底フラスコ	
TEA	=	トリエチルアミン	20
THF	=	テトラヒドロフラン	
TMEDA	=	テトラメチルエチレンジアミン	
TMS	=	トリメチルシリル	
TMSBr	=	トリメチルシリルブロミド	
TMSCH ₂	=	トリメチルシリル-CH ₂ -	

【0122】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、用語「単離された形態」は、化合物が、別の化合物(一種又は複数)との任意の固体混合物、溶媒系又は生物学的環境から分離された形態で存在することを意味するものとする。一実施形態では、本明細書に記載されるプロセスに従って調製される生成物(より具体的には式(I)の化合物、好ましくは式(I-S)の化合物、又は式(I-K)の化合物)は、単離された形態として調製される。

30

【0123】

本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に純粋な」は、単離した化合物中の不純物のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。

40

【0124】

一実施形態において、本発明は、実質的に純粋な、式(I)の化合物を製造する方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、実質的に純粋な、式(I-S)の化合物を製造する方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、実質的に純粋な、式(I-K)の化合物を製造する方法を目的とする。

【0125】

本明細書で使用するとき、特に断りのない限り、用語「実質的に対応する塩形を含まない」は、式(I)の化合物を説明するために用いるとき、単離した式(I)の塩基中の対応する塩形のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。

50

【0126】

一実施形態において、本発明は、実質的に対応する塩形を含まない、式(I)の化合物を製造する方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、実質的に対応する塩形を含まない、式(I-S)の化合物を製造する方法を目的とする。別の実施形態において、本発明は、実質的に対応する塩形を含まない、式(I-K)の化合物を製造する方法を目的とする。

【0127】

本明細書で使用する時、特に断りがない限り、「処置する」、「処置」などの用語は、疾患、病状、又は障害への対処を目的とする、患者又は罹病者(好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト)の管理及びケアを包含し、並びに症状又は合併症の発現の予防、症状又は合併症の緩和、又は疾患、病状、又は障害の除去のための、本発明の化合物の投与を包含するものとする。

10

【0128】

本明細書で使用する時、特に断りがない限り、用語「予防」は、(a)1つ以上の症状の頻度の低減、(b)1つ以上の症状の重篤度の軽減、(c)更なる症状の発現の遅延化若しくは回避、並びに/又は、(d)疾患又は状態の発現の遅延化又は回避、を含むものとする。

【0129】

本発明が予防方法を目的とする場合、この方法を必要とする患者(すなわち、予防を必要とする患者)が、予防されるべき障害、疾患、又は病状のうち少なくとも1つの症状を経験又は示しているいずれの患者あるいは罹病者(好ましくは哺乳類、より好ましくはヒト)をも包含することを、当業者は理解するであろう。更に、この方法を必要とする被験体は加えて、予防されるべき障害、疾患、又は病状のいずれの症状も示していないが、それらの障害、疾患、又は病状の発現のリスクがあると医師、臨床医、又は他の医療専門家によって見なされている被験体(好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト)であってもよい。例えば、限定されるものではないが、家族歴、個体素因、合併(併発)障害又は合併(併発)症状、遺伝子検査などを含めた、患者の診療歴の結果として、患者は、障害、疾患、又は病状の発現のリスクがあると(及びそれゆえ、予防又は予防処置の必要があると)見なされる場合がある。

20

【0130】

用語「対象」は、本明細書で使用する時、処置、観察又は実験の対象である動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを指す。好ましくは、患者は、処置及び/又は予防すべき疾病又は疾患の少なくとも1つの症状を経験し及び/又は示している。

30

【0131】

本明細書で使用する時、用語「治療的に有効な量」は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により求められている、処置されている疾病又は疾患の症状の緩和を含む生体学的反応又は医薬反応を組織系、動物又はヒトにおいて引き出す活性化合物又は薬剤の量を意味する。

【0132】

本明細書で使われるように、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む製品、及び特定の成分の特定の量での組み合わせから直接又は間接的に生じる任意の製品を包含することを意図する。

40

【0133】

本発明の式(I)の化合物は、ナトリウム-グルコース共輸送体に対する優れた阻害活性、及び優れた血中グルコース低下効果を呈する。それ故、本発明の化合物は、真性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、創傷治癒の遅延、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸の血中濃度の上昇、グリセロールの血中濃度の上昇、高脂血症、肥満、高トリグリセリド症、シンドロームX、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症又は高血圧症の、進行もしくは発症を処置する又は遅延させるのに有用である。特に、本発明の化合物は、真性糖尿病(1型及び2型真性糖尿病等)、糖尿病

50

性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症のような）若しくは肥満の処置もしくは処置に有用である、又は食後の高血糖症の処置に有用である。

【0134】

本発明の式（I）の化合物又はその製薬学的に許容され得る塩は、経口的又は非経口的のいずれかで投与してもよく、好適な医薬品の形態で用いることができる。経口投与による好適な医薬品には、例えば、錠剤、顆粒、カプセル、粉末などの固形製剤、若しくは溶液製剤、懸濁液製剤又は乳液製剤などが含まれる。非経口的投与による好適な医薬品には、例えば、座薬、注射剤、注射用蒸留水、生理的食塩水溶液、若しくはブドウ糖水溶液を用いた点滴静注剤、又は吸入薬が含まれる。

【0135】

式（I）の本化合物又はその薬剤として許容される塩の用量は、投与経路、年齢、体重、患者の状態、又は処置されるべき疾患の種類及び重篤度に応じて変化してもよく、通常、約0.01～300mg/kg/日又はこの中の任意の量又は範囲の量、好ましくは約0.1～50mg/kg/日又はこの中の任意の量若しくは範囲の量、好ましくは約0.1～30mg/kg/日又はこの中の任意の量又は範囲の量である。

【0136】

式Iの化合物は、必要に応じて、1種以上の他の抗糖尿病剤、1種以上の糖尿病性合併症処置剤、及び/又は1種以上の他の疾患の処置剤と組み合わせて用いてもよい。本化合物及びこれらの他の剤は、同じ剤形で、若しくは別々の経口剤形で、又は注入により、投与してもよい。

【0137】

他の抗糖尿病剤としては、例えば、インスリン、インスリン分泌促進物質若しくはインスリン増感剤を含む抗糖尿病剤又は抗高血糖症剤、あるいはSGLT阻害とは異なる作用機序を有する他の抗糖尿病剤が挙げられ、1、2、3又は4種のこれらの他の抗糖尿病剤を、好ましくは、用いてもよい。これらの具体例は、ピグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、 α -グルコシダーゼ阻害物質、PPAR作用物質（例えば、チアゾリジンジオン化合物）、PPAR γ 二重作用物質、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害物質、ミチグリニド化合物及び/又はナテグリニド化合物、並びに、インスリン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、PTP1B阻害物質、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害物質、RXR修飾因子及び/又はグルコース6-ホスファターゼ阻害物質である。

【0138】

他の疾患の処置剤としては、例えば、抗肥満剤、血圧降下剤、抗血小板剤、抗アテローム性動脈硬化症剤及び/又は抗高脂血症剤が挙げられる。

【0139】

式IのSGLT阻害物質は、必要に応じて、糖尿病性合併症の処置剤と組み合わせて用いてもよい。これらの剤としては、例えば、PKC阻害物質及び/又はACE阻害物質が挙げられる。

【0140】

それらの剤の投薬量は、年齢、体重、及び患者の状態、並びに投与経路、剤形等に応じて変化してもよい。

【0141】

これらの医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、顆粒若しくは散剤の剤形で、ヒト、類人猿、イヌ等を含む哺乳類種に経口的に投与してもよく、又は注入剤の剤形で、非経口的に投与してもよく、又は経皮貼付剤の剤形で、鼻腔内に投与してもよい。

【0142】

当業者は、特に指示がない限り、反応工程（1又は複数）は、適切な条件下で、公知の方法に従って行われて、所望の生成物を提供することを認識するであろう。

【0143】

当業者は更に、本明細書に提示された明細書及び特許請求の範囲において、試薬又は試

10

20

30

40

50

薬のクラス/種類(例えば、塩基、溶媒など)がプロセスの1を超える工程に引用されている場合に、個々の試薬が、各反応工程に関して独立して選択され、かつ同一であっても又は互いに異なってもよいことを認識するであろう。例えば、方法の2つの工程が、試薬として有機又は無機塩基を挙げている場合、第一工程に関して選択される有機又は無機塩基は、第二工程の有機又は無機塩基と同一でも又は異なってもよい。更に、当業者は、本発明の反応工程を、様々な溶媒又は溶媒系中で行うことができ、前記反応工程はまた、適切な溶媒又は溶媒系の混合物中에서도行うことができることを認識するであろう。

【0144】

好適な溶媒、塩基、反応温度、並びに他の反応パラメータ及び成分の例は、本明細書で以下に詳細に説明される。当業者は、上記例の列挙が、以後の特許請求の範囲に記載される発明を決して限定する意図はなく、そのように解釈すべきではないことを認識する。

10

【0145】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書の定量的表現の一部は、約Xの量~約Yの量の範囲として記載される。範囲が記載されている場合、その範囲は、記載された上限及び下限に限定されるものではなく、約量X~約量Yの全範囲、又はその中の任意の範囲の量を含むものと理解される。

【0146】

より簡潔な説明を提供するために、本発明に提供されるいくつかの量的表現は、用語「約」により修飾されていない。用語「約」が明白に使用されていても、又はされていないとも、本明細書に提供されるあらゆる量は、実際の提供される値を指すことを意味し、また、そのような所定の値に関する実験条件及び/又は測定条件による近似値を含む、当業者に基づき合理的に推測されるそのような所定の値の近似値を指すことも意味することが理解される。

20

【0147】

本明細書で使用されるように、特に指摘がない限り、用語「脱離基」は、置換又は代替反応中に離脱する帯電又は非帯電の原子又は基を意味するものとする。好適な例には、Br、Cl、I、トシラートなどが含まれるがこれらに限定されず、脱離基は、Br、Cl、Iなどのハロゲンであることが好ましい。

【0148】

本発明の化合物の任意の調製方法中、関与する任意の分子の感受性又は反応性基を保護することが必要かつ/又は好ましいと思われる。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991が記載しているように、従来の保護基によって達成しうる。保護基は、続く都合のよい段階で、当技術分野にて公知の方法を用いて除去されうる。

30

【0149】

本明細書で使用されるように、特に指摘がない限り、用語「窒素保護基」は、窒素原子に結合させることで窒素原子を反応から保護することができ、かつ反応後には容易に除去できる基を意味するものとする。好適な窒素保護基としては、カルバメート(式-C(O)-Rの基を含有し、式中、Rは、例えばメチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、CH₂=CH-CH₂-など)、アミド(式-C(O)-R'の基を含有し、式中、R'は、例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチルなど)、N-スルホニル誘導体(式-SO₂-R"の基を含有し、式中、R"は、例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル-、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンなど)が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な窒素保護基は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991などの文献から知ることができる。

40

50

【0150】

本明細書で使用する時、特に断りがない限り、用語「酸素保護基」は、酸素原子に結合することで、かかる酸素原子を反応への参加から保護することができ、かつ反応後には容易に除去できる基を意味するものとする。好適な酸素保護基としては、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、*t*-ブチル-ジメチルシリル、トリメチルシリル(TMS)、MOM、THPなどが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な酸素保護基は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991などの文献から知ることができる。

【0151】

本発明による化合物の調製方法が、立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、例えば分取クロマトグラフィーなどの従来技術により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成、又は分割のいずれかにより調製することができる。化合物は、例えば、(-)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸等の光学活性酸を用いて塩を形成させた後に、分別結晶化を行い、遊離塩基を再生させることによりジアステレオマー対を形成させる等の標準的技術により、それら化合物の成分である鏡像異性体に分割することもできる。化合物はまた、ジアステレオマーエステル又はアミドを形成させた後に、クロマトグラフィー分離を行い、キラル補助基を除去することによっても分割されてよい。代替的に、化合物は、キラルHPLCカラムを使用して分割されてもよい。

10

20

【0152】

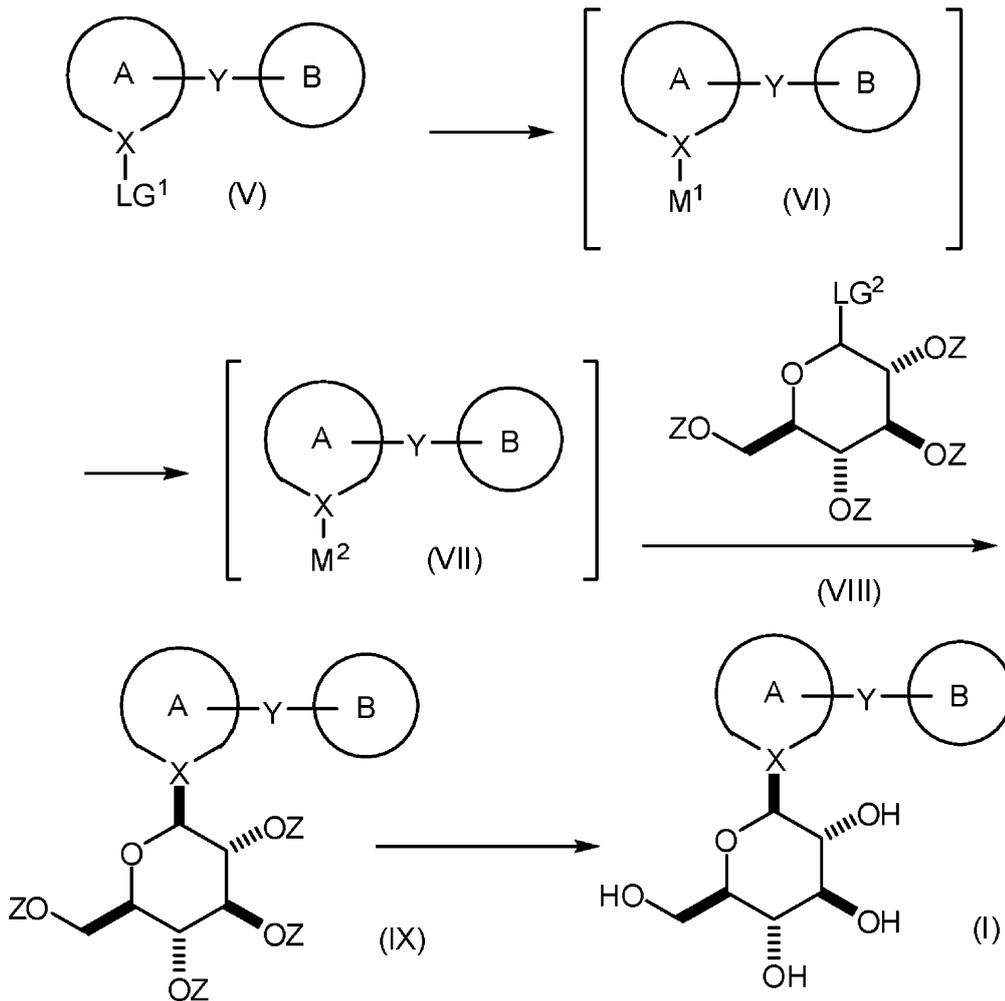
当業者は、本明細書に記載する任意の方法において、ヒドロキシ基、オキシ基、カルボキシ基等のような、式(I)の化合物の反応性置換基を、合成経路に沿って好適な時点で、既知の方法に従って好ましく保護し、次いで脱保護することを認識する。

【0153】

本発明は、以下のスキーム1に概要を述べるような、式(I)の化合物を製造する方法を目的とする。

【0154】

【化 3 7】



スキーム 1

【 0 1 5 5】

これによると、式 (V) の好適な置換化合物 (式中、L G¹ が臭素、ヨードなどの好適に選択された脱離基であり、好ましくは L G¹ が臭素又はヨード、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物である) を、

ジブromo亜鉛 (ZnBr₂)、亜鉛ジヨード (ZnI₂)、亜鉛ジトリフラートなど (好ましくは ZnBr₂) の好適に選択された亜鉛塩の混合物、又はピリジン臭化亜鉛錯体、N-メチルモルホリン臭化亜鉛錯体などの亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体 (ここで、亜鉛塩又は亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体は、好ましくは約 0.33 ~ 約 3.0 モル当量の範囲の量、より好ましくは約 0.33 ~ 約 1.0 モル当量の範囲の量、より好ましくは約 0.5 モル当量に相当する量で存在する) と、トリメチルシリルメチルリチウム、n-ヘキシルリチウム、sec-ブチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、メチルリチウムなど (好ましくは n-ヘキシルリチウム又は n-ブチルリチウム) の好適に選択された有機リチウム試薬 (ここで、有機リチウム試薬は、好ましくは約 0.5 ~ 約 2.0 モル当量の範囲の量、より好ましくは約 1.0 ~ 約 1.2 モル当量の範囲の量で存在する) とを、

トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど (好ましくはトルエン) の好適に選択された第 1 の炭化水素溶媒中において、好ましくは室温程度を下回る温度、より好ましくは約 -78 から室温程度までの温度、より好ましくは約 0 の温度において、反応させることにより、式中 M¹ がリチウムである対応する式 (VI) の化合物と亜鉛塩との混合物を調製する。好ましくは、式 (VI) の化合物は単離されていない。

10

20

30

40

50

【0156】

本発明の一実施形態では、亜鉛塩は $ZnBr_2$ であり、有機リチウム試薬は n -ブチルリチウムである。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬のモル比は約 1 : 2 である。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬は事前に混合され、約 1 時間 ~ 約 2 時間の範囲において混合することが好ましい。

【0157】

(a) 亜鉛塩と有機リチウム試薬を事前混合し、(b) 事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬に式 (V) の化合物を加えることにより、式 (VII) の化合物を生成する反応条件が改善することが発見された。詳述すると、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を用いることにより、約 0 の温度で式 (VI) の化合物を調製することができる。特に大規模な製造においては、より高い温度が好ましい。加えて、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を使用することにより、式 (IX) の化合物の収率が改善された。

10

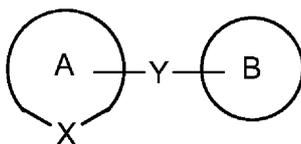
【0158】

式 (VI) の化合物と亜鉛塩との混合物を、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ- n -ブチルエーテル、MTBE、シクロペンチルメチルエーテルなど（好ましくはジ- n -ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテル）の好適に選択された第 1 のエーテル溶媒と混合することにより（ここで、第 1 のエーテル溶媒は、好ましくは体積で（第 1 の炭化水素溶媒及び第 1 のエーテル溶媒との比較において）約 5 % ~ 約 15 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約 7 % ~ 約 10 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約 8 % ~ 約 9 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在する）（不要な副産物の生成を最小化するため、より詳述すると式 (U)

20

【0159】

【化 38】



(U)

30

の化合物の生成を最小化するためである）、

式中、 M^2 が対応する反応性亜鉛種である式 (VII) の化合物であって、単離されていない化合物を調製する。

【0160】

上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が $ZnBr_2$ であるときは、式 (VII) の化合物における M^2 に $ZnBr$ が含まれ得ること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩に ZnI_2 が含まれ得るときは、式 (VII) の化合物における M^2 は ZnI であること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が亜鉛ジトリフラートであるときは、式 (VII) の化合物における M^2 には亜鉛トリフラートが含まれ得ることが、理論として考えられている。現時点では（特に M^2 基の実体に関して）、式 (VII) の中間体は単離されず、又は完全な特徴付けがされていない。

40

【0161】

更に、好適に選択された第 1 のエーテル溶媒を、式 (VI) の化合物と亜鉛塩（好ましくは臭化亜鉛）との混合物と混合させることにより、亜鉛塩のキレート化が生じることが、理論として考えられている。キレート化された臭化亜鉛は、次に式 (VI) の化合物と反応して、対応する式 (VII) の化合物が調製される。

【0162】

式 (VII) の化合物と、好適に置換された式 (VII) の化合物とを（式中、 LG^2 は好適に選択された脱離基であり、例えばプロモ、クロロ、ヨードなど、好ましくはプロモであり、各 Z は独立して適切に選択された酸素保護基であり、例えば、 Z はベンジル

50

、ベンゾイル、ピバロイル、イソブチリル、p-メトキシ-ベンジル、アセチル、プロピオニルなどからなる群から選択されてよく、好ましくは各Z保護基は同じであり、より好ましくは各Zはピバロイル、既知の化合物又は既知の方法で調製された化合物である。ここで式(VIII)の化合物は、好ましくは約0.5~約3.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約0.8~約1.25モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約1.0~約1.1モル当量の量で存在する)、

任意追加的な好適に選択された第2のエーテル溶媒と好適に選択された第2の炭化水素溶媒との混合物中において(ここで、第2のエーテル溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、MTBE、2-メチル-THF、ジ-イソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルなどであり、好ましくはジ-n-ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテルであり、第2の炭化水素溶媒は、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなどであり、好ましくはトルエンである。一実施形態では、第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒は、それぞれ第1のエーテル溶媒と第1の炭化水素溶媒と同一である)、

室温程度~還流温度程度の範囲の温度において、より好ましくは約60~約95の範囲の温度で、反応させることにより、対応する式(IX)の化合物を調製する。

【0163】

好ましくは、好適に選択された第2の炭化水素溶媒、より好ましくは好適に選択された第2の芳香族炭化水素、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど、より好ましくはトルエン中の溶液としての式(VIII)の化合物を、THF以外の適切に選択されたエーテル溶媒、例えばジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、2-メチル-THF、MTBE、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)、ジ-n-ブチルエーテルなど、より好ましくはCPME又はジ-(n-ブチル)エーテル、より好ましくはジ-(n-ブチル)エーテル中の式(VII)の化合物の溶液に加える。好ましくは、最終溶媒混合物は、第2のエーテル溶媒:第2の炭化水素溶媒の体積比が約1:1~約1:3で存在する。

【0164】

式(IX)の化合物を既知の方法に従って脱保護して、対応する式(I)の化合物を得る。例えば、各Zがピバロイルであるとき、式(IX)の化合物を、適切に選択されたアルコキシド又はヒドロキシド塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヒドロキシドなどと、適切に選択された溶媒、例えばメタノール、エタノールなどの中で反応させることにより脱保護して、対応する式(I)の化合物を得ることができる。

【0165】

当業者は、特定の保護基Zに応じて、Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH、RaNi、適切に選択された酸、適切に選択された塩基、フッ化物などが挙げられるがこれらに限定されない他の試薬を脱保護工程で使用できることを認識するであろう。

【0166】

式(I)の化合物は、既知の方法、例えば抽出法、濾過法、又はカラムクロマトグラフィーにより単離されるのが好ましい。式(I)の化合物は更に、既知の方法、例えば再結晶法により精製されるのが好ましい。

【0167】

一実施形態において、本発明は、以下のスキーム2に概要を述べるような、式(I-S)の化合物を製造する方法を目的とする。

【0168】

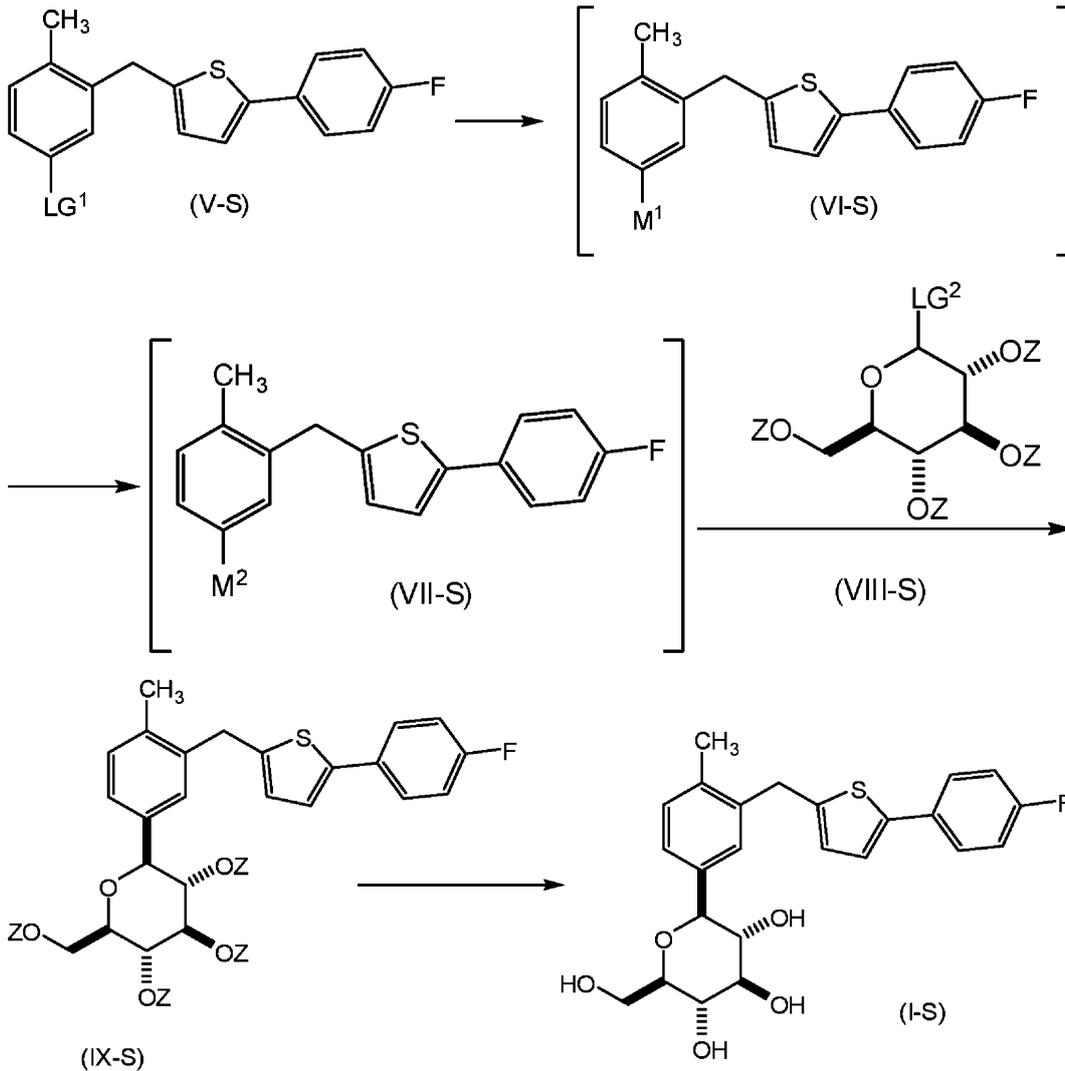
10

20

30

40

【化39】



スキーム2

【0169】

これによると、式(V-S)の好適な置換化合物(式中、 LG^1 が臭素、ヨードなどの好適に選択された脱離基であり、好ましくは LG^1 が臭素又はヨード、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物である)を、

ジブromo亜鉛($ZnBr_2$)、亜鉛ジヨージド(ZnI_2)、亜鉛ジトリフラートなど(好ましくは $ZnBr_2$)の好適に選択された亜鉛塩の混合物、又はピリジン臭化亜鉛錯体、N-メチルモルホリン臭化亜鉛錯体などの亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体(ここで、亜鉛塩又は亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体は、好ましくは約0.33~約3.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.33~約1.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.5モル当量に相当する量で存在する)と、トリメチルシリルメチルリチウム、n-ヘキシルリチウム、sec-ブチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、メチルリチウムなど(好ましくはn-ヘキシルリチウム又はn-ブチルリチウム)の好適に選択された有機リチウム試薬(ここで、有機リチウム試薬は、好ましくは約0.5~約2.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約1.0~約1.2モル当量の範囲の量で存在する)とを、

トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど(好ましくはトルエン)の好適に選択された第1の炭化水素溶媒中において、好ましくは室温程度を下回る温度、より好ましくは約-78 から室温程度までの温度、より好ましくは約0 の温度において、反応させることにより、式中 M^1 がリチウムである対応する

10

20

30

40

50

式(VI-S)の化合物と亜鉛塩との混合物を調製する。好ましくは、式(VI-S)の化合物は単離されていない。

【0170】

本発明の一実施形態では、亜鉛塩は $ZnBr_2$ であり、有機リチウム試薬はn-ブチルリチウムである。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬のモル比は約1:2である。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬は事前に混合され、約1時間～約2時間の範囲において混合することが好ましい。

【0171】

(a) 亜鉛塩と有機リチウム試薬を事前混合し、(b) 事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬に式(V-S)の化合物を加えることにより、式(VII-S)の化合物を生成する反応条件が改善することが発見された。詳述すると、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を用いることにより、約0の温度で式(VI-S)の化合物を調製することができる。特に大規模な製造においては、より高い温度が好ましい。加えて、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を使用することにより、式(IX-S)の化合物の収率が改善された。

10

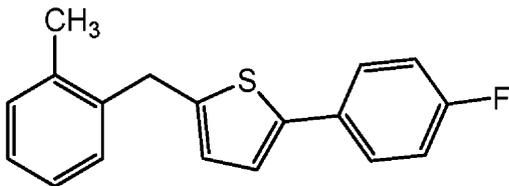
【0172】

式(VI-S)の化合物と亜鉛塩との混合物を、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、MTBE、シクロペンチルメチルエーテルなど(好ましくはジ-n-ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテル)の好適に選択された第1のエーテル溶媒と混合することにより(ここで、第1のエーテル溶媒は、好ましくは体積で(第1の炭化水素溶媒及び第1のエーテル溶媒との比較において)約5%～約15%の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約7%～約10%の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約8%～約9%の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在する)(不要な副産物の生成を最小化するため、より詳述すると式(U-S)

20

【0173】

【化40】



(U-S)

30

の2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルベンジル)チオフェンとしても知られる化合物の生成を最小化するためである)、

式中、 M^2 が対応する反応性亜鉛種である式(VII-S)の化合物であって、単離されていない化合物を調製する。

【0174】

上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が $ZnBr_2$ であるときは、式(VII-S)の化合物における M^2 に $ZnBr$ が含まれ得ること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が ZnI_2 であるときは、式(VII-S)の化合物における M^2 には ZnI が含まれ得ること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が亜鉛ジトリフラートであるときは、式(VII-S)の化合物における M^2 には亜鉛トリフラートが含まれ得ることが、理論として考えられている。現時点では(特に M^2 基の実体に関して)、式(VII)の中間体は単離されておらず、又は完全な特徴付けがされていない。

40

【0175】

更に、好適に選択された第1のエーテル溶媒を、式(VI-S)の化合物と亜鉛塩(好ましくは臭化亜鉛)との混合物と混合させることにより、亜鉛塩のキレート化が生じることが、理論として考えられている。キレート化された臭化亜鉛は、次に式(VI-S)の化合物と反応して、対応する式(VII-S)の化合物が調製される。

50

【0176】

式(VIII-S)の化合物と、好適に置換された式(VIII-S)の化合物とを(式中、LG²は好適に選択された脱離基であり、例えばプロモ、クロロ、ヨードなど、好ましくはプロモであり、各Zは独立して適切に選択された酸素保護基であり、例えば、Zはベンジル、ベンゾイル、ピバロイル、イソブチリル、p-メトキシ-ベンジル、アセチル、プロピオニルなどからなる群から選択されてよく、好ましくは各Z保護基は同じであり、より好ましくは各Zはピバロイル、既知の化合物又は既知の方法で調製された化合物である。ここで式(VIII-S)の化合物は、好ましくは約0.5~約3.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約0.8~約1.25モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約1.0~約1.1モル当量の量で存在する)、

10

任意追加的な好適に選択された第2のエーテル溶媒と好適に選択された第2の炭化水素溶媒との混合物中において(ここで、第2のエーテル溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、MTBE、2-Me-THF、シクロペンチルメチルエーテル、ジ-イソプロピルエーテルなどであり、好ましくはジ-n-ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテルであり、第2の炭化水素溶媒は、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなどであり、好ましくはトルエンである。一実施形態では、第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒は、それぞれ第1のエーテル溶媒と第1の炭化水素溶媒と同一である)、

室温程度~還流温度程度の範囲の温度において、より好ましくは約60~約95の範囲の温度で、反応させることにより、対応する式(IX-S)の化合物を調製する。

20

【0177】

好ましくは、好適に選択された第2の炭化水素溶媒、より好ましくは好適に選択された第2の芳香族炭化水素、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど、より好ましくはトルエン中の溶液としての式(VIII-S)の化合物を、THF以外の適切に選択されたエーテル溶媒、例えばジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、2-メチル-THF、MTBE、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)、ジ-n-ブチルエーテルなど、より好ましくはCPME又はジ-(n-ブチル)エーテル、より好ましくはジ-(n-ブチル)エーテル中の式(VII)の化合物の溶液に加える。好ましくは、最終溶媒混合物は、第2のエーテル溶媒：第2の炭化水素溶媒の体積比が約1:1~約1:3で存在する。

30

【0178】

式(IX-S)の化合物を既知の方法に従って脱保護して、対応する式(I-S)の化合物を得る。例えば、各Zがピバロイルのとき、式(IX-S)の化合物を、適切に選択されたアルコキシド又はヒドロキシド塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヒドロキシドなどと、適切に選択された溶媒、例えばメタノール、エタノールなどの中で反応させることにより脱保護して、対応する式(I-S)の化合物を得ることができる。

【0179】

当業者は、特定の保護基Zに応じて、Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH、RaNi、適切に選択された酸、適切に選択された塩基、フッ化物などが挙げられるがこれらに限定されない他の試薬を脱保護工程で使用できることを認識するであろう。

40

【0180】

式(I-S)の化合物は、既知の方法、例えば抽出法、濾過法、又はカラムクロマトグラフィーにより単離されるのが好ましい。式(I-S)の化合物は、更に、既知の方法、例えば再結晶法により精製されるのが好ましい。

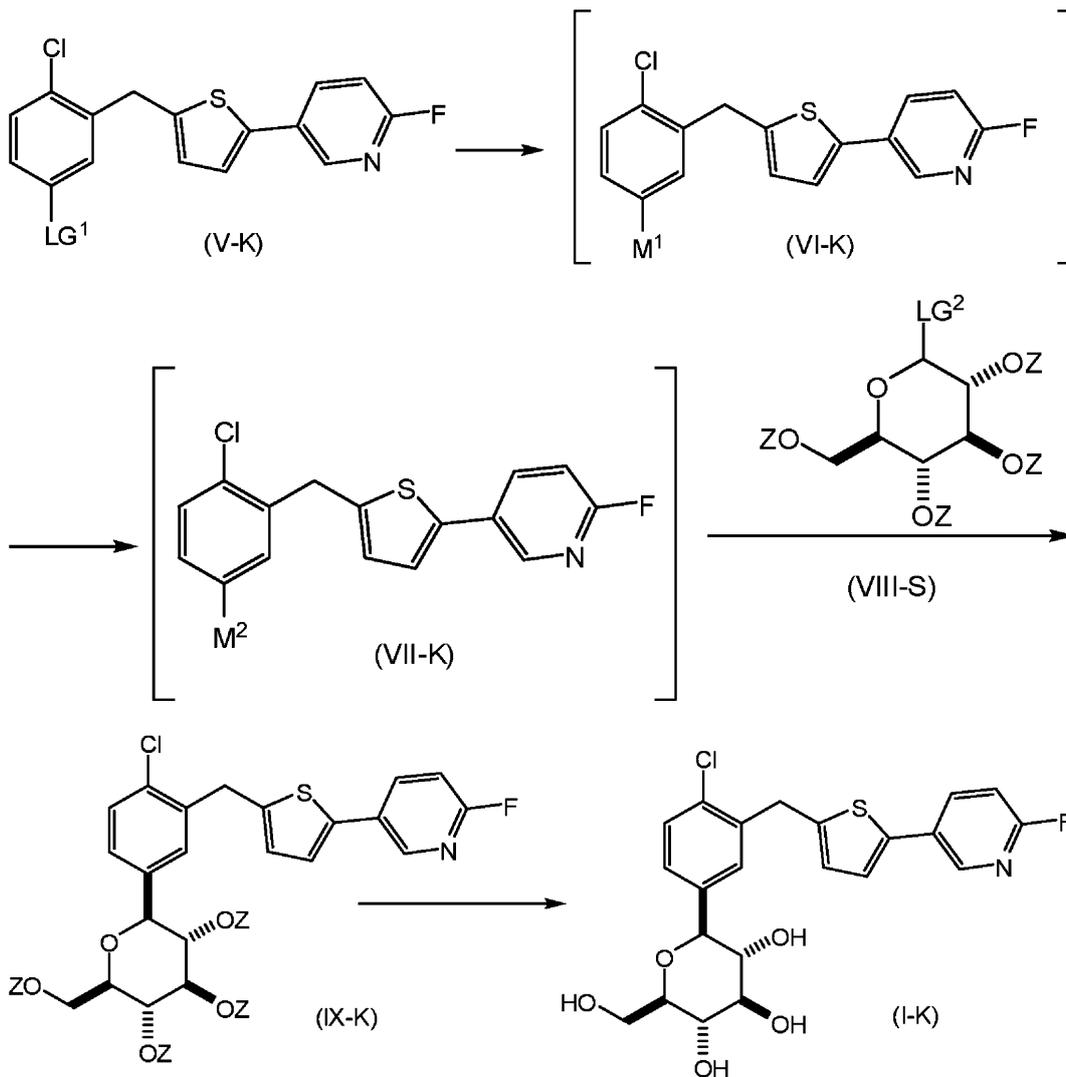
【0181】

別の実施形態では、本発明は、以下のスキーム3に概要を述べる式(I-K)の化合物の調製プロセスを目的とする。

50

【 0 1 8 2 】

【 化 4 1 】



10

20

30

スキーム3

【 0 1 8 3 】

これによると、式(V-K)の好適な置換化合物(式中、LG¹が臭素、ヨードなどの好適に選択された脱離基であり、好ましくはLG¹が臭素又はヨード、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物である)を、

ジブロモ亜鉛(ZnBr₂)、亜鉛ジヨージド(ZnI₂)、亜鉛ジトリフラートなど(好ましくはZnBr₂)の好適に選択された亜鉛塩の混合物、又はピリジン臭化亜鉛錯体、N-メチルモルホリン臭化亜鉛錯体などの亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体(ここで、亜鉛塩又は亜鉛ハロゲン化物のアミン錯体は、好ましくは約0.33~約3.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.33~約1.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約0.5モル当量に相当する量で存在する)と、トリメチルシリルメチルリチウム、n-ヘキシルリチウム、sec-ブチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、メチルリチウムなど(好ましくはn-ヘキシルリチウム又はn-ブチルリチウム)の好適に選択された有機リチウム試薬(ここで、有機リチウム試薬は、好ましくは約0.5~約2.0モル当量の範囲の量、より好ましくは約1.0~約1.2モル当量の範囲の量で存在する)とを、

40

トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど(好ましくはトルエン)の好適に選択された第1の炭化水素溶媒中において、好ましくは

50

室温程度を下回る温度、より好ましくは約 - 78 から室温程度までの温度、より好ましくは約 0 の温度において、反応させることにより、式中 M¹ がリチウムである対応する式 (VI - K) の化合物と亜鉛塩との混合物を調製する。好ましくは、式 (VI - K) の化合物は単離されていない。

【0184】

本発明の一実施形態では、亜鉛塩は ZnBr₂ であり、有機リチウム試薬は n - ブチル - リチウムである。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬のモル比は約 1 : 2 である。本発明の他の実施形態では、亜鉛塩と有機リチウム試薬は事前に混合され、約 1 時間 ~ 約 2 時間の範囲において混合することが好ましい。

【0185】

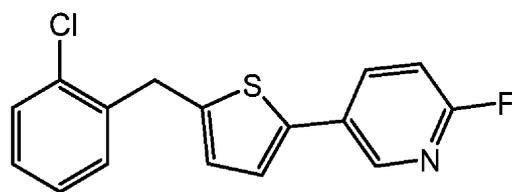
(a) 亜鉛塩と有機リチウム試薬を事前混合し、(b) 事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬に式 (V - K) の化合物を加えることにより、式 (VII - K) の化合物を生成する反応条件が改善することが発見された。詳述すると、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を用いることにより、約 0 の温度で式 (VI - K) の化合物を調製することができる。特に大規模な製造においては、より高い温度が好ましい。加えて、事前混合した亜鉛塩と有機リチウム試薬の混合物を使用することにより、式 (IX - K) の化合物の収率が改善された。

【0186】

式 (VI - K) の化合物と亜鉛塩との混合物を、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ - n - ブチルエーテル、MTBE、シクロペンチルメチルエーテルなど (好ましくはジ - n - ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテル) の好適に選択された第 1 のエーテル溶媒と混合することにより (ここで、第 1 のエーテル溶媒は、好ましくは体積で (第 1 の炭化水素溶媒及び第 1 のエーテル溶媒との比較において) 約 5 % ~ 約 15 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約 7 % ~ 約 10 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在し、より好ましくは約 8 % ~ 約 9 % の範囲の量、若しくはこの中の任意の量又は範囲で存在する。これは、不要な副産物の生成を最小化するため、より詳述すると式 (U - K))

【0187】

【化 4 2】



の 5 - (5 - (2 - クロロベンジル) チオフェン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジンとしても知られる化合物の生成を最小化するためである)、

式中、M² が対応する反応性亜鉛種である式 (VII - K) の化合物であって、単離されていない化合物を調製する。

【0188】

上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が ZnBr₂ であるときは、式 (VII - K) の化合物における M² に ZnBr が含まれ得ること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が ZnI₂ であるときは、式 (VII - K) の化合物における M² には ZnI が含まれ得ること、上記のような反応工程で使用する亜鉛塩が亜鉛トリフラートであるときは、式 (VII - K) の化合物における M² には亜鉛トリフラートが含まれ得ることが、理論として考えられている。現時点では (特に M² 基の実体に関して)、式 (VII - K) の中間体は単離されておらず、又は完全な特徴付けがされていない。

【0189】

更に、好適に選択された第 1 のエーテル溶媒を、式 (VI - K) の化合物と亜鉛塩 (好ましくは臭化亜鉛) との混合物と混合させることにより、亜鉛塩のキレート化が生じるこ

10

20

30

40

50

とが、理論として考えられている。キレート化された臭化亜鉛は、次に式(VI-K)の化合物と反応して、対応する式(VII-K)の化合物が調製される。

【0190】

式(VII-K)の化合物と、好適に置換された式(VIII-S)の化合物とを(式中、LG²は好適に選択された脱離基であり、例えばプロモ、クロロ、ヨードなど、好ましくはプロモであり、各Zは独立して適切に選択された酸素保護基であり、例えば、Zはベンジル、ベンゾイル、ピパロイル、イソブチリル、p-メトキシ-ベンジル、アセチル、プロピオニルなどからなる群から選択されてよく、好ましくは各Z保護基は同じであり、より好ましくは各Zはピパロイル、既知の化合物又は既知の方法で調製された化合物である。ここで式(VIII)の化合物は、好ましくは約0.5~約3.0モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約0.8~約1.25モル当量の範囲の量、又はこの中の任意の量若しくは範囲であり、より好ましくは約1.0~約1.1モル当量の量で存在する)、

任意追加的な好適に選択された第2のエーテル溶媒と好適に選択された第2の炭化水素溶媒との混合物中において(ここで、第2のエーテル溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、MTBE、2-Me-THF、シクロペンチルメチルエーテルなどであり、好ましくはジ-n-ブチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテルであり、第2の炭化水素溶媒は、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなどであり、好ましくはトルエンである(一実施形態では、第2のエーテル溶媒と第2の炭化水素溶媒は、それぞれ第1のエーテル溶媒と第1の炭化水素溶媒と同一である))、

室温程度~還流温度程度の範囲の温度において、より好ましくは約60~約95の範囲の温度で、反応させることにより、対応する式(IX-K)の化合物を調製する。

【0191】

好ましくは、好適に選択された第2の炭化水素溶媒、より好ましくは好適に選択された第2の芳香族炭化水素、例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリドなど、より好ましくはトルエン中の溶液としての式(VIII-S)の化合物を、THF以外の適切に選択されたエーテル溶媒、例えばジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、2-メチル-THF、MTBE、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)、ジ-n-ブチルエーテルなど、より好ましくはCPME又はジ-(n-ブチル)エーテル、より好ましくはジ-(n-ブチル)エーテル中の式(VII-K)の化合物の溶液に加える。好ましくは、最終溶媒混合物は、第2のエーテル溶媒:第2の炭化水素溶媒の体積比が約1:1~約1:3で存在する。

【0192】

式(IX-K)の化合物を既知の方法に従って脱保護して、対応する式(I-K)の化合物を得る。例えば、各Zがピパロイルであるとき、式(IX-K)の化合物を、適切に選択されたアルコキシド又はヒドロキシド塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヒドロキシドなどと、適切に選択された溶媒、例えばメタノール、エタノールなどの中で反応させることにより脱保護して、対応する式(I-K)の化合物を得ることができる。

【0193】

当業者は、特定の保護基Zに応じて、Pd/C、Pd(OH)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂/Et₃SiH、RaNi、適切に選択された酸、適切に選択された塩基、フッ化物などが挙げられるがこれらに限定されない他の試薬を脱保護工程で使用できることを認識するであろう。

【0194】

式(I-K)の化合物は、既知の方法、例えば抽出法、濾過法、又はカラムクロマトグラフィーにより単離されるのが好ましい。式(I-K)の化合物は更に、既知の方法、例えば再結晶法により精製されるのが好ましい。

【0195】

10

20

30

40

50

本発明は、更に、製薬学的に許容され得る担体とともに、本明細書に記載の任意の方法に従って製造する化合物を含有する医薬組成物を含む。本明細書に記載した本発明の化合物のうち1つ以上を活性成分として含有する医薬組成物は、従来の製薬学的配合技術に従って、化合物又は医薬担体を伴う化合物をしっかりと混合することによって調製することができる。担体は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて様々な形態をとることができる。したがって、懸濁剤、エリキシル剤及び溶液のような液体経口製剤では、好適な担体及び添加剤としては、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、安定剤、着色剤等が挙げられ、散剤、カプセル剤及び錠剤のような固体経口製剤では、好適な担体及び添加剤としては、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等が挙げられる。固体経口製剤は、例えば糖などの物質でコーティングされてもよく、又は主要な吸収部位に関し調製するために腸溶コーティングされてもよい。非経口投与のための担体は通常無菌水からなり、また他の成分を加えて溶解度又は保存性を向上させてもよい。注射用の懸濁液又は溶液は、水性担体を適切な添加剤と共に用いて調製されてもよい。

10

20

30

40

50

【0196】

本発明の薬学的組成物を調製するために、活性成分としての1つ又はそれ以上の本発明の化合物を、従来の薬学的配合技術に従って、薬学的担体と共に緊密に混合するが、この担体は、例えば経口又は筋内などの非経口投与に所望される製剤の形態に応じて様々な形態をとることができる。経口剤形における組成物の調製には、任意の通常製の製薬学的媒体を用いることができる。したがって、例えば、懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの経口液体製剤のための好適な担体及び添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤及び同様物を含み、散剤、カプセル剤、カプレット剤、ジェルカップ及び錠剤などの経口固形製剤のための適切な担体及び添加剤は、澱粉、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、錠剤崩壊剤及び同様物を含む。投与における容易性により、錠剤及びカプセル剤は最も有利な経口用量単位形態であり、その場合、固体薬学的担体が明らかに使用される。所望であれば、錠剤は、標準的な技術により、糖コーティング又は腸溶コーティングされてもよい。非経口のための担体は、通常、無菌水を含むが、例えば溶解性を助けるなどの目的のため、又は保存のために他の成分を含んでもよい。注射用の懸濁液も調製することができる。その場合、適切な液体担体、懸濁化剤及び同様物を使用することができる。本明細書の医薬組成物は、単位用量、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射液、茶さじ一杯及び同様物当たり、上述した有効用量を送達するのに必要な量の活性成分を含むであろう。本明細書の医薬組成物は、投薬量単位、例えば錠剤、カプセル剤、粉末、注射液、坐剤、茶さじ一杯等など当たり約0.01~約1000mg若しくはこの中の任意の量又は範囲を含有し得、約0.01~約300mg/kg/日、若しくはこの中の任意の量又は範囲、好ましくは約0.1~約50mg/kg/日、若しくはこの中の任意の量又は範囲の投薬量で与えてもよい。しかしながら、投与量は、患者の要求量、処置されている病状の重症度、及び使用される化合物に応じて変動し得る。連日投与又は断続的（post-periodic）投与の使用のいずれかを用いることができる。

【0197】

好ましくは、これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下又は直腸投与、又は吸入若しくは送気による投与のための、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒、無菌非経口溶液又は懸濁液、定量エアゾル又は液体噴霧剤、ドロップ、アンプル、自動注入装置又は坐薬などの単位剤の形態である。代替的に、組成物は、週1回又は月1回投与に好適な形態で存在することができ、例えば、活性化合物の不溶性塩、例えばデカン酸塩は、筋内注入のためのデポー製剤を提供するよう適合され得る。錠剤などの固形組成物の調製に関しては、主要活性成分を、医薬担体、例えば従来の打錠調製成分、例えばトウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、又はゴム及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩の均質混合物を含む固形予備配合組成物を形成する。これらの予備配合組成物を均質と称する場合、これは、活性成分が組成物全体にむ

らなく分散し、それゆえに、この組成物を、同等に効果的な、錠剤、丸剤及びカプセル剤などの剤形に容易に分割できることを意味する。この固体予備処方組成物は、次に0.1~約1000mg(若しくはその中の任意の量又は範囲)の本発明の活性成分を含有する、上述したタイプの単位剤形に再分割される。新規な組成物の錠剤又は丸剤は、長期間作用の利点を付与する剤形を提供するためにコーティングすることができ、又は別様に配合することができる。例えば、錠剤又は丸剤は、内側投与成分及び外側投与成分を含むことができ、後者は前者の外皮の形態である。2つの成分は、胃での崩壊を阻止し、また内側成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、又は放出を遅延させることができる腸溶性の層により分離されることができる。このような腸溶性層又はコーティング用には様々な材料を使用することができ、そのような材料には、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような材料を伴う多数のポリマー酸が挙げられる。

10

【0198】

経口投与又は注入投与用に本発明の新規組成物を組み込み得る液体形としては、水性液剤、好適に香味付けされたシロップ剤、水性又は油性懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油又はピーナツ油のような食用油を含む香味付けされたエマルジョン、並びにエリキシル剤及び同様の医薬賦形剤が挙げられる。水性懸濁剤のための好適な分散剤又は懸濁化剤には、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドン又はゼラチンが挙げられる。

20

【0199】

本発明に記載される処置方法は、また、本明細書に定義される任意の化合物、及び製薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を用いて実施してもよい。医薬組成物は、約0.01mg~約1000mgの若しくはこの中の任意の量又は範囲の化合物、好ましくは約10~500mgの若しくはこの中の任意の量又は範囲の化合物を含有してよく、選択される投与様式に好適な任意の形態に構成することができる。担体は、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、保存剤、染料、及びコーティングが挙げられるがこれらに限定されない必要かつ不活性な薬学的賦形剤を含む。経口投与用に好適な組成物は、丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤(それぞれ、迅速放出、時限放出及び持続放出製剤を含む)、顆粒、及び散剤などの固体形態、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、及び懸濁剤などの液体形態を含む。非経口投与用に有用な形態は、無菌溶液、乳液及び懸濁液を含む。

30

【0200】

有利なことに、本発明の化合物は、単一の一日用量で投与されてもよく、又は全一日用量を一日2回、3回又は4回に分割して投与されてもよい。更に、本発明のための化合物は、当業者に周知の、好適な鼻腔内ビヒクルの局所使用による鼻腔内剤形で、又は経皮皮膚パッチを介して投与されてもよい。経皮送達システム形態で投与するために、用量の投与は、勿論、投与計画全体において断続的ではなく連続的であろう。

【0201】

例えば、錠剤又はカプセル剤の形態で経口投与するためには、有効薬剤成分を、エタノール、グリセロール、水などの毒性のない薬学的に許容される経口不活性担体と加え合わせることができる。更に、所望又は必要に際して、適切な結合剤、潤滑剤、錠剤崩壊剤及び着色剤を混合物中に組み込むこともできる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は乳糖などの天然糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントなどの天然及び合成ゴム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、これらに限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

【0202】

液体は、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチル-セルロース及び

50

同様物などの好適に香味付けされた懸濁化剤又は分散剤の形態をとる。非経口投与用には、無菌懸濁液及び溶液が好ましい。静脈内投与が所望される場合、適当な防腐剤を一般に含有する等張製剤を用いる。

【0203】

本発明の医薬組成物を製造するには、活性成分として本明細書に記載の任意の方法に従って製造される化合物を、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体とともにしっかりと混合するが、その担体は、投与（例えば、経口又は非経口）に場合される製剤の形態に応じて、非常に様々な形態をとることができる。製薬上許容できる好適な担体は、当技術分野にて周知である。その製薬上許容できる担体のいくつかの説明は、米国薬剤師会（American Pharmaceutical Association）及び英国薬剤師会（Pharmaceutical Society of Great Britain）により出版された *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* に見出すことができる。 10

【0204】

医薬組成物を配合する方法は、例えば、Marcel Dekker, Inc. 出版の、Lieberman et al. 編、「*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*」、第2版、改訂及びExpanded、第1～3巻、Avis et al. 編、「*Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*」、第1～2巻、及びLieberman et al. 編、「*Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*」、第1～2巻のような多数の刊行物に記載されている。 20

【0205】

本発明の化合物は、本明細書に記載した疾病の処置が必要な際にはいつでも、任意の前述の組成物で、当技術分野にて確立された投与レジメンに従って投与することができる。

【0206】

投与すべき最適用量は、当業者により容易に決定することができ、また使用される特定の化合物、投与モード、製剤の強度、投与モード、及び疾病状態の進行により変動するであろう。加えて、罹病者の年齢、体重、食事及び投与時間などの、処置されている特定の罹病者に関連した因子も、用量の調整に必要となるであろう。

【0207】

当業者は、公知の及び一般に認められた好適な細胞及び/又は動物モデルを使用したインビボ及びインビトロの両方での試験により、所定の疾患を処置又は予防する試験化合物の能力を予測できることを認識するであろう。 30

【0208】

当業者は更に、健康な患者及び/又は所定の疾患に苦しむ患者におけるファースト・イン・ヒューマン（first-in-human）試験、投与量決定試験、及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医療分野で周知の方法に従って完了しうることを認識するであろう。

【0209】

以下の実施例は、本発明の理解を補助するよう示され、その後続く特許請求の範囲に示される本発明を如何様にも限定するよう意図されるものではなく、また限定するよう解釈されるべきではない。以下の実施例において、いくつかの合成生成物は、残留物として単離されたものとして列挙されている。当業者は、用語「残留物」が、生成物が単離された物理的状态に限定するものではなく、例えば、個体、油、泡状体、ゴム、シロップ、及び同様物を含み得ることを理解するであろう。 40

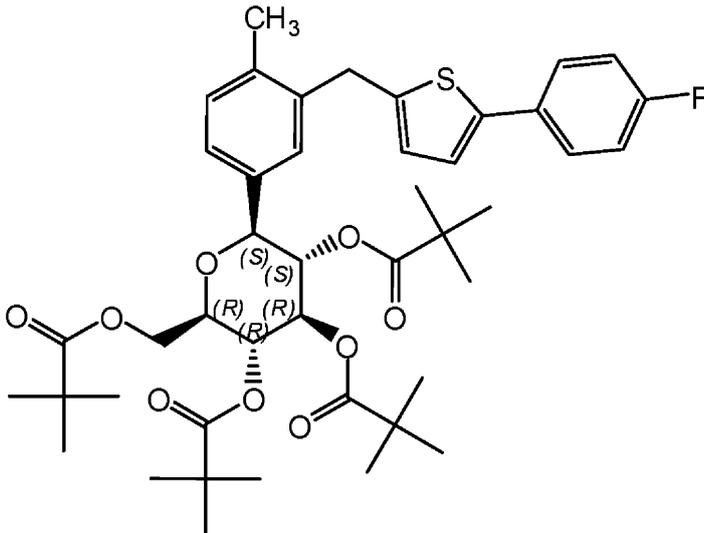
【実施例】

【0210】

（実施例1）

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリルトリス(2, 2 - ジメチルプロパ 50

ノアート)
【0211】
【化43】



10

【0212】

乾燥しアルゴン雰囲気下の、機械的攪拌器を備えた250 mLのRBF中で、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-ヨード-2-メチルベンジル)チオフェン(22.20ミリモル、9.06 g)を、乾燥かつ脱気したトルエン(37.00 mL、32.23 g)/ジエチルエーテル(37.00 mL、26.24 g)の混合物中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら-50℃まで冷却(イソプロパノール+ドライアイス浴)した後、(トリメチルシリル)メチルリチウム(ペンタン中1 M、37.00 mL)を不均質混合物に滴下添加した。添加終了30分後、サンプリングして転換を確認し、必要に応じて、追加の(トリメチルシリル)メチルリチウムを添加した。15分後、二臭化亜鉛(22.20ミリモル、5.00 g)(Aldrichの固体特級乾燥品)を一度に加え、得られた混合物を25℃まで1時間かけて温めた。室温で1時間の攪拌をした後、15℃での減圧下(53.3 kPa(400 mmHg))でジエチルエーテル及びペンタンが蒸発した。最後に、脱気したトルエン(18.50 mL)に溶解した-D-グルコピラノシルプロミド、2,3,4,6-テトラキス(2,2-ジメチルプロパノアート)(10.72 g、18.50ミリモル)を、10分間かけて滴下添加し、得られた混合物を75℃で21時間加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液(1 M、100 mL)及びエチルアセテート(150 mL)を添加した。10分間の攪拌後、2つの相を分離し、有機層を水(100 mL)で2回、食塩水(100 mL)で1回洗浄した。この後、硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得た。この油をMPLC(カートリッジ:330 gのSiO₂、溶媒系:95/5~85/15のヘプタン/AcOEt)で精製して、表題の化合物である(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-6-(ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノアート)を単一の異性体として得た。¹H NMRスペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する¹H NMRスペクトルと一致した。

20

30

40

【0213】

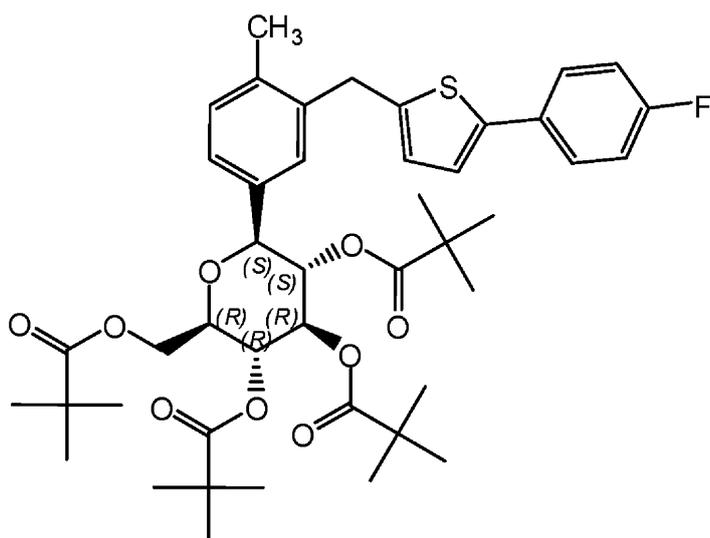
(実施例2)

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-6-(ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノアート)

50

【 0 2 1 4 】

【 化 4 4 】



10

【 0 2 1 5 】

乾燥シアルゴン雰囲気下の 25 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (1.99 ミリモル、813.71 mg) を、乾燥シクロペンチルメチルエーテル (CPME) (7.2 mL) 中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら -50 まで冷却 (アセトニトリル + ドライアイス) した後、*n* - ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、966.31 μ L) を混合物に滴下添加した。15 分後、二臭化亜鉛 (996.50 μ L、CPME 中 2 M 溶液) を加え、得られた混合物を 15 まで 1.5 時間かけて温めた。次に、脱気した CPME (1.81 mL) に溶解した *D* - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) (1.05 g、1.81 ミリモル) を、10 分間かけて滴下添加し、得られた混合物を 85 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、2 つの相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 1 6 】

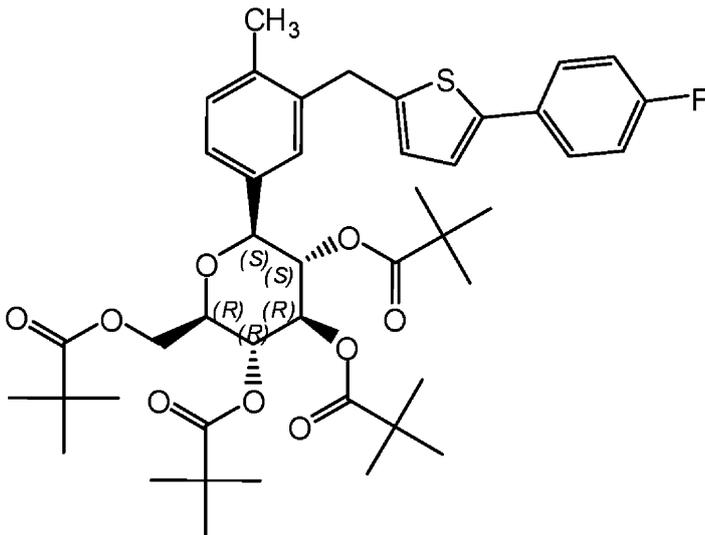
(実施例 3)

(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート)

40

【 0 2 1 7 】

【化 4 5】



10

【 0 2 1 8】

乾燥しアルゴン雰囲気下の 25 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (1.90 ミリモル、775 mg) を、トルエン (3.45 mL) / ジエチルエーテル (3.45 mL) 中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら -50 まで冷却 (アセトニトリル + ドライアイス) した後、n - ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、920.29 μ L) を混合物に滴下添加した。15 分後、二臭化亜鉛 (2.07 ミリモル、466 mg) を一度に加え、得られた混合物を 15 まで 1.5 時間かけて温めた。次に、得られた混合物を 0 まで冷却し、(トリメチルシリル)メチルリチウム (ペンタン中 1 M、1.9 mL) を滴下添加した。1 時間後、15 での減圧下 (53.3 kPa (400 mmHg)) でジエチルエーテル及びヘキサンが蒸発した。次に、脱気したトルエン (1.73 mL) に溶解した D - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノート) (1.73 ミリモル、1.00 g) を、10 分間かけて滴下添加し、得られた混合物を 85 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、2 つの相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 1 9】

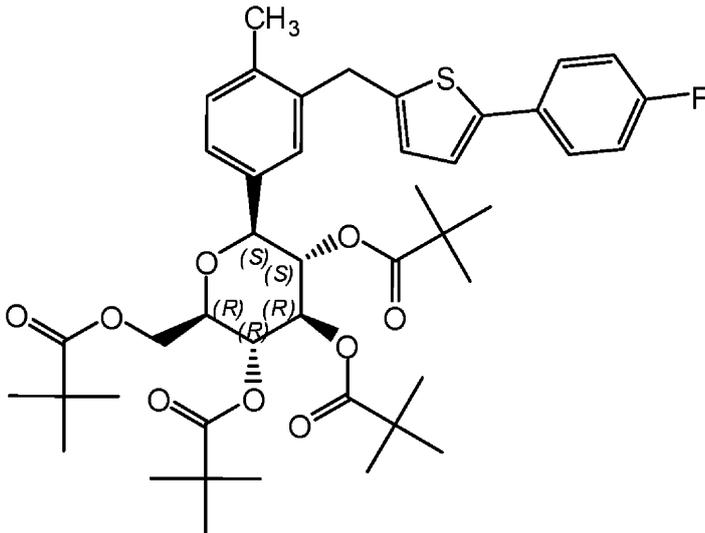
(実施例 4)

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノート)

40

【 0 2 2 0】

【化 4 6】



10

【 0 2 2 1】

乾燥しアルゴン雰囲気下の 25 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (1.58 ミリモル、643 mg) を、トルエン (2.86 mL) / 2 - メチルテトラヒドロフラン (2.86 mL) 中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら -50 まで冷却 (アセトニトリル + ドライアイス) した後、*n* - ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、764 μ L) を混合物に滴下添加した。15 分後、2 - メチルテトラヒドロフラン (859 μ L) に溶解した二臭化亜鉛 (1.72 ミリモル、387 mg) を一度に加え、得られた混合物を 15 まで 1.5 時間かけて温めた。次に、脱気したトルエン (1.43 mL) に溶解した *D* - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) (1.43 ミリモル、830 mg) を、10 分間かけて滴下添加し、得られた混合物を 85 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 2 2】

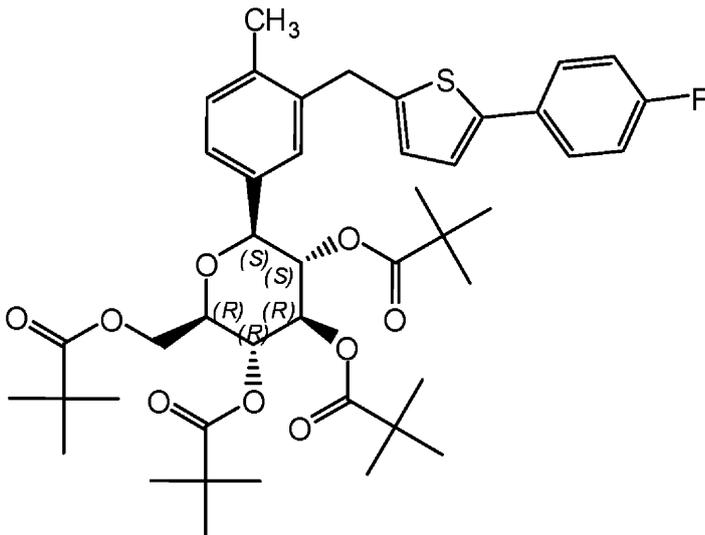
(実施例 5)

(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート)

40

【 0 2 2 3】

【化 4 7】



10

【 0 2 2 4】

乾燥しアルゴン雰囲気下の 25 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (1.90 ミリモル、775 mg) を、トルエン (3.45 mL) / ジエチルエーテル (3.45 mL) 中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら -50 °C まで冷却 (アセトニトリル + ドライアイス) した後、*n*-ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、920 μL) を混合物に滴下添加した。15 分後、二臭化亜鉛 (2.07 ミリモル、466 mg) を一度に加え、得られた混合物を 15 °C まで 1.5 時間かけて温めた。1 時間後、15 °C での減圧下 (53.3 kPa (400 mmHg)) でジエチルエーテル及びヘキサンが蒸発した。次に、脱気したトルエン (1.73 mL) に溶解した (2*S*, 3*S*, 4*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) (1.73 ミリモル、1.00 g) を、10 分間かけて滴下添加し、得られた混合物を 50 °C で 2 日間加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 2 5】

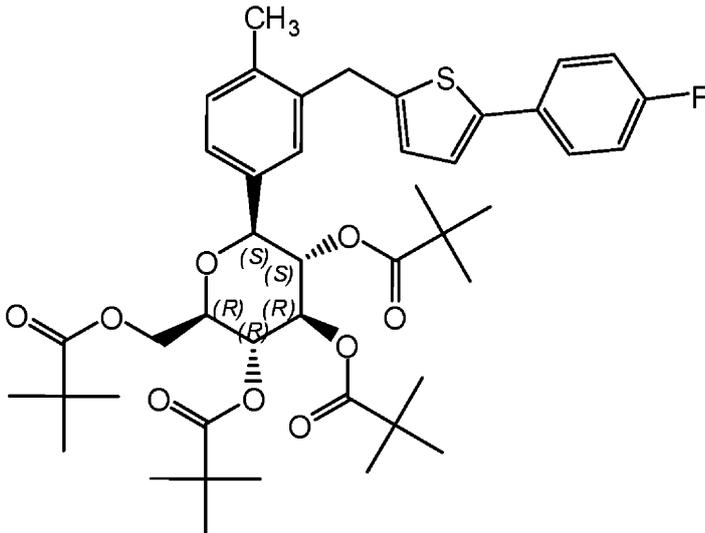
(実施例 6)

(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート)

40

【 0 2 2 6】

【化 4 8】



10

【 0 2 2 7】

乾燥しアルゴン雰囲気下の 25 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (2.60 ミリモル、1.06 g) を、トルエン (4.73 mL) / メトキシ - シクロペンタン (4.73 mL) 中に室温で溶解した。激しく攪拌しながら - 50 まで冷却 (アセトニトリル + ドライアイス) した後、*n* - ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、1.26 mL) を混合物に滴下添加した。15 分後、乾燥メトキシ - シクロペンタン (1.40 mL) に溶解した二臭化亜鉛 (2.84 ミリモル、639 mg) を滴下添加し、得られた混合物を 15 まで 1 時間かけて温めた。次に、脱気したトルエン (2.36 mL) に溶解した *D* - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) (2.36 ミリモル、1.37 g) を、10 分間かけて滴下添加し、得られた混合物を 75 で 2 日間加熱した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 2 8】

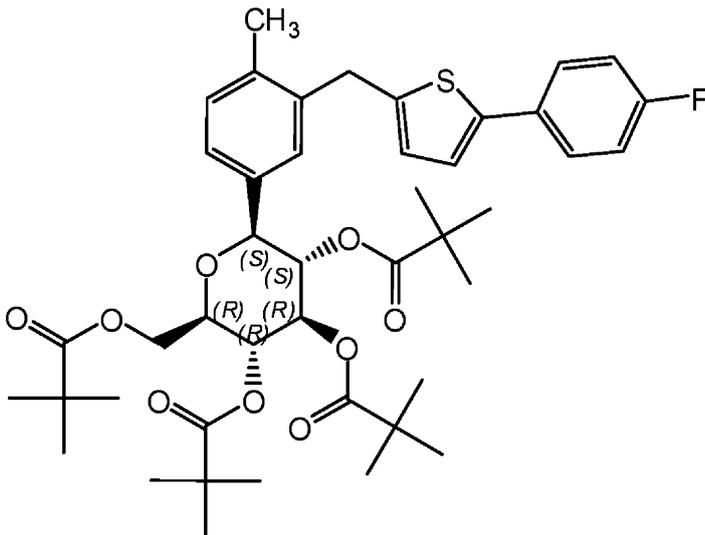
(実施例 7)

(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート)

40

【 0 2 2 9】

【化 4 9】



10

【 0 2 3 0】

室温でアルゴン雰囲気下の 50 mL シュレンク反応器中で、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル) チオフェン (2.45 ミリモル、1.00 g) を n - ブチルエーテル (980 μ L) / トルエン (8.8 mL) 中に溶解した。次に温度を -60 まで低下させた。n - ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.3 M、1.20 mL) を混合物に滴下添加した。2 時間後、二臭化亜鉛 (607 mg) を -60 で一度に添加した。得られた化合物を 10 まで徐々に 2 時間かけて温めた。10 で、トルエン (2.69 mL) に溶解した。D - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) (2.69 ミリモル、1.56 g) を 1 分間かけて加え、温度を 50 まで一晚上昇させた。化合物の温度を 1 時間かけて 60 まで上昇させ、最終的には 2 日間 70 であった。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム水溶液 (1 M、10 mL) 及びエチルアセテート (15 mL) を添加した。10 分間の攪拌後、相を分離し、有機層を水 (10 mL) で 2 回、食塩水 (10 mL) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて透明な褐色油を得、表題の化合物である (2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノアート) を単一の異性体として含有することを、定量的 HPLC で決定した。¹H NMR スペクトルは、事前に測定した表題の化合物に対する ¹H NMR スペクトルと一致した。

20

30

【 0 2 3 1】

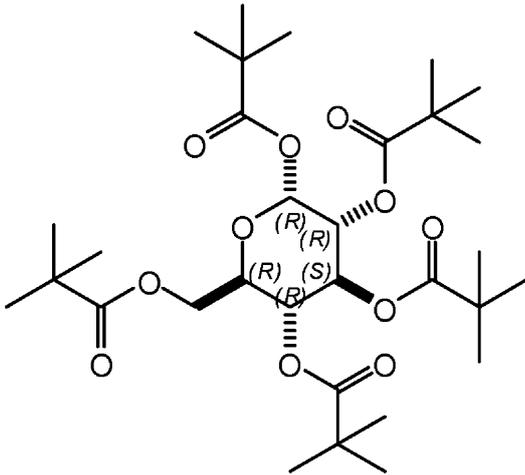
(実施例 8)

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトライルテトラキス (2, 2 - ジメチルプロパノアート)

40

【 0 2 3 2】

【化50】



10

【0233】

D-グルコース(25.0g、0.139モル)を無水ジクロロメタン(416mL)に窒素下で懸濁し、得られた混合物を5分間室温で攪拌し、続いて0℃まで冷却して10分間攪拌した。次に、得られた混合物に、TEA(154.7mL)を約10~15分間かけて攪拌しながら滴下添加し、続いて、DMA P(1.25g、0.0102モル)を一度に加えた。得られた混合物に、ジクロロメタン(83mL)で希釈したピバロイルクロライド(136mL)を、0℃で30分間かけて加えた。氷浴を外し、得られた混合物を室温で20時間攪拌した。続いて、得られた混合物をジクロロメタン(500mL)及び塩酸(1.5M、375mL)に注ぎ、得られた相を分離した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液(500mLのDI水中550g、1N)で洗浄し、次いで少量に濃縮した。得られた残渣にエタノール(95%、240mL)を加え、この混合物を還流温度まで加熱して均質な混合物を得た。得られた混合物を0℃まで冷却して白色結晶の形成をもたらし、これを濾過し、室温で一晩減圧下乾燥して、表題の化合物を得た。

20

【0234】

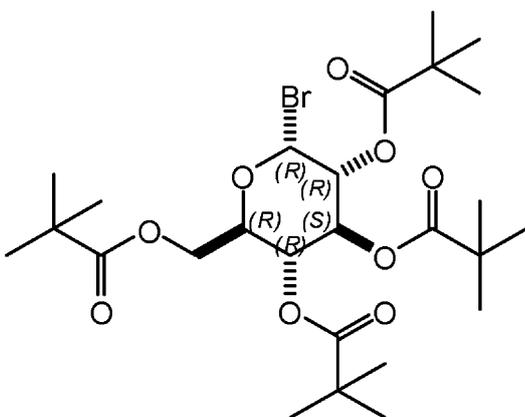
(実施例9)

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノート)

30

【0235】

【化51】



40

【0236】

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトライルテトラキス(2, 2 - ジメチルプロパノート)(10.0g、16.65ミリモル)を、窒素下で無水ジクロロメタン(100mL)に溶解し、5分間室温で攪拌した。次いで、この混合物に臭化亜鉛(0.76g、3.

50

33ミリモル)を加え、得られた黄色溶液を5分間室温で攪拌した。次にこの混合物に、ジクロロメタン(10mL)で希釈したTMSプロミド(10.2g、66.58ミリモル)を約15~20分間かけて加え、得られた混合物を室温で24時間攪拌した。得られた混合物を濾過して固体を除去し、濾液を0℃まで冷却した。次に、冷却した濾液に重炭酸ナトリウム溶液(120mLの水中に132g)を添加し、最終pHを7~8の範囲内にした。得られた相を分離し、有機層を水(120mL)で洗浄し、組み合わされた水性層を少量に濃縮した。得られた残渣にIPA(39.3g)を加え、この混合物を加熱して溶解した。得られた混合物を0℃まで冷却して白色結晶の形成をもたらし、これを濾過し、室温で一晩減圧下乾燥して、表題の化合物を得た。

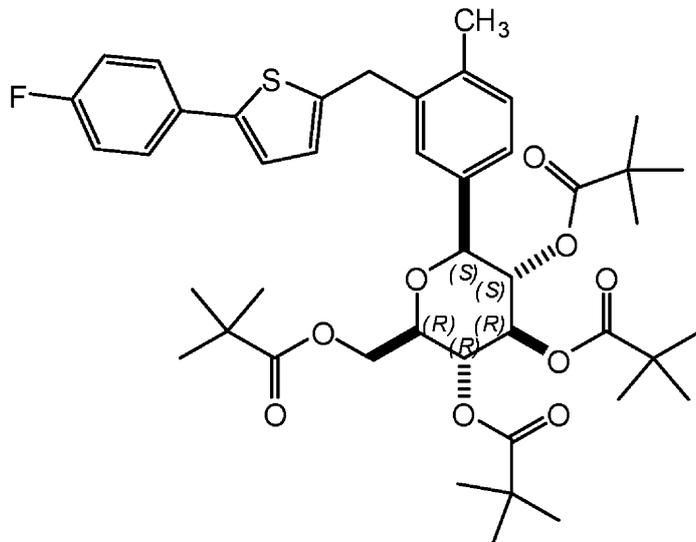
【0237】

(実施例10)

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)

【0238】

【化52】



【0239】

工程A：アリアルリチウム混合物の調製

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル)チオフェン(12.81g、31.37ミリモル)を、アルゴン雰囲気乾燥したシュレンク管に入れた。無水トルエン(15.7mL)及び無水CPME(9.4mL)を攪拌せずに注射器で加え、得られた混合物を-45℃まで冷却してから攪拌した。次に、得られた冷却混合物に、n - ヘキシルリチウム(14.3g、32.94ミリモル)をヘキサン(14.3mL)中2.5M溶液として、約5~10分間かけて加え、この混合物を-25℃まで1時間かけて温めた。

【0240】

工程B：表題の化合物の調製

シュレンク管内の無水CPME(18.6mL)において、臭化亜鉛(3.88g、17.25ミリモル)及び臭化リチウム(2.72g、34.50ミリモル)を、減圧下200℃で乾燥した。次に、-25℃にてこの混合物をカニューレでアリアルリチウム混合物(上記工程Aに記載するように調製)に添加し、得られた混合物を0℃まで1時間かけて温めた。続いて、得られた混合物に、無水トルエン(31.4mL)中(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - プロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)(20.0

10

20

30

40

50

g、34.50ミリモル)を添加した。氷浴を外し、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次に65℃まで48時間加熱した。得られた懸濁液をガラスフットで濾過し、トルエン(20mL)ですすぎ、濾液を1Nの塩化アンモニウム溶液(100mL)及び水(100mL)で洗浄した。トルエンを蒸留して少量にした。メタノール(157mL)を得られた残渣に加え、この混合物を0℃まで冷却して結晶の形成をもたらし、これを濾過し、40℃で一晩減圧下乾燥して、表題の化合物を得た。収率：18.30g(75%)。

【0241】

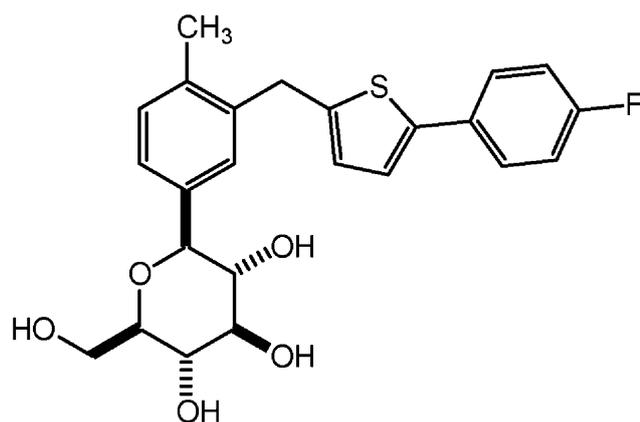
(実施例11)

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

10

【0242】

【化53】



20

【0243】

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)(39.0g、50.0ミリモル)をメタノール(150mL)に室温で懸濁した。ナトリウムメトキシド溶液(9.3mL)を加え、得られた懸濁液を室温で攪拌し、60℃まで16時間加熱し、その後冷却した。次に、得られた黄色溶液に、水(50mL)及び表題の化合物に対する前駆体(seeds)を加えた。更なる水(50mL)を添加し、この混合物を0℃で1時間攪拌して沈殿物の形成をもたらし、これを濾過により回収して表題の化合物を得た。収率：20.00g(90%)。

30

【0244】

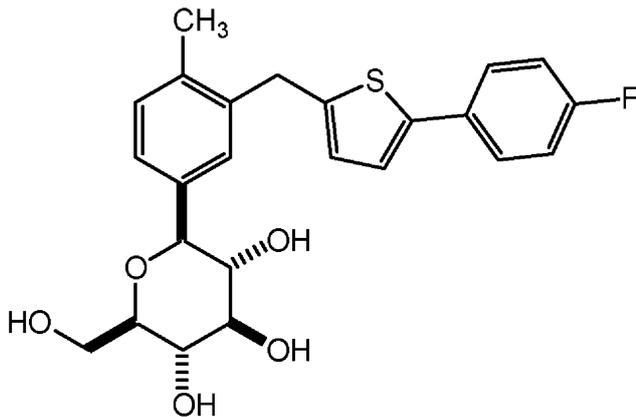
(実施例12)

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

40

【0245】

【化54】



10

【0246】

工程 A : (2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - ((ピバロイルオキシ)メチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)へのカップリング

オーバーヘッドスターラーを備えたジャケット付き反応器を、乾燥窒素フロー下で16時間100で加熱し、次に窒素フロー下で約20まで冷却した。反応器にZnBr₂(10g、44.45ミリモル、0.55eq)及びトルエン(264mL、8V)を窒素下で充填し、得られた混合物を5分間攪拌した。ヘプタン(84.87ミリモル、1.05eq)中でn-BuLi、2.3Mを、窒素下約20で一度に添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、30分以内に0まで冷却した。2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - ヨード - 2 - メチルベンジル)チオフェンの固体(1eq.、33g、80.83ミリモル)を、反応器に窒素下で10分以内に添加し、得られた混合物を0で1時間攪拌した。n-Bu₂O(26.4mL、0.8V、10v%)を窒素下反応器に添加した。得られた混合物を約20まで温め、次に3時間攪拌した。

20

【0247】

得られた混合物に、(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 6 - ((ピバロイルオキシ)メチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)の固体(1eq., 47.75g, 80.83ミリモル)を、約25で一度に添加した。得られた混合物を約15分以内に約95まで加熱し、次に約95で1時間攪拌した。

30

【0248】

得られた混合物を室温まで冷却し、水性アンモニア50w/w%(132mL、4V)で急冷し、30で1時間攪拌した。水(4V、132mL)を添加し、得られた混合物を30で更に1時間攪拌した。得られた相を30で分離し、有機層を回収した。次に、有機層を減圧下(90mbar)に置き、最大温度50で、溶媒300mLを蒸留した。得られた残渣に1 - ブタノール(150mL、4.5V)を添加し、150mLを減圧下(90mbar)で蒸留した。得られた残渣に再び1 - ブタノール(150mL、4.5V)を添加し、最大温度80の減圧下(90mbar)で150mLを蒸留した。得られた残渣に3度目の1 - ブタノール(150mL、4.5V)を添加した。得られた混合物を室温で冷却し、次に0まで冷却し、0で1時間経過後、混合物を濾過した。濾過ケーキを1 - ブタノール(1V、33mL)で洗浄し、次に50の減圧下で乾燥させ、(2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - ((ピバロイルオキシ)メチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス(2, 2 - ジメチルプロパノアート)を透明な黄色い溶剤として得た(適切な基準に基づき測定したインシチュ収率は84%であった)。

40

【0249】

50

工程 B : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール

メタノール (13 mL 、 . 2 . 56 V) 及び (2 S , 3 S , 4 R , 5 R , 6 R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - ((ピパロイルオキシ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリス (2 , 2 - ジメチルプロパノアート) (5 . 08 g 、 6 . 50 ミリモル 、 1 eq .) を反応器に充填した。メタノール (0 . 233 g 、 0 . 2 eq .) 中に NaOCH₃ 30 w / w % を添加し、得られた混合物を還流にて加熱 (65) し、5 時間撹拌した。

【 0250 】

得られた混合物を加熱して、大気圧下 66 でメタノール (1 . 3 V 、 6 . 5 mL) を蒸留した。得られた残渣にメタノール (1 . 3 V 、 6 . 5 mL) を添加し、混合物を大気圧下 66 で加熱し、メタノール (1 . 3 V 、 6 . 5 mL) を蒸留した。メタノール (1 . 3 V 、 6 . 5 mL) を 2 回目に添加し、再び大気圧下 66 で加熱し、メタノール (1 . 3 V 、 6 . 5 mL) を蒸留した。次いで得られた混合物を 60 に冷却した。酢酸 (78 mg 、 0 . 2 eq .) 及び水 (0 . 96 V 、 4 . 88 mL) を添加し、得られた混合物を 26 に冷却し、所望の生成物 (14 . 5 mg 、 0 . 005 モル / モル) をシードとして与え、6 時間 (最短 4 時間) 撹拌した。水 (0 . 77 V 、 3 . 9 mL) を 2 時間かけて添加し、得られた混合物を少なくとも 1 時間撹拌した。得られた懸濁液を、次に 20 (15 ~ 25) まで冷却し、少なくとも 5 時間撹拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを水 / メタノール (1 / 1 v / v 、 0 . 63 V 、 3 . 24 mL) で洗浄し、次に 50 の減圧下で一晩乾燥させ、(2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオールを収率 95 % の半水和物及び灰白色の固体として得た。

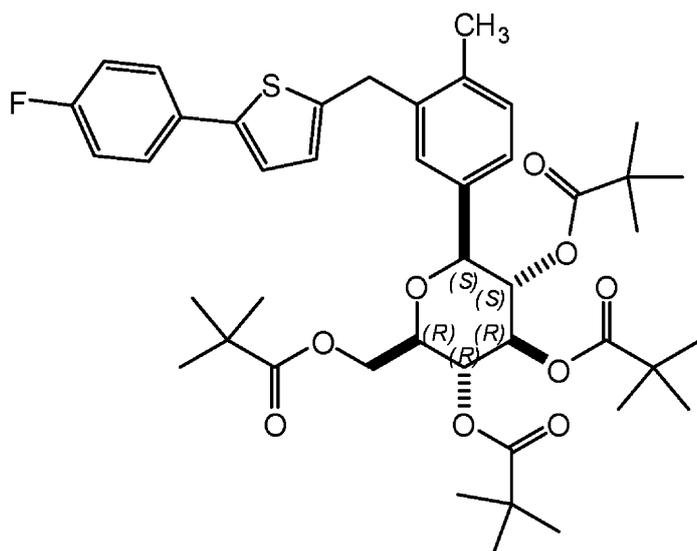
【 0251 】

(実施例 13)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R , 6 R) - 2 - (3 - ((5 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピパロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリス (2 , 2 - ジメチルプロパノアート)

【 0252 】

【 化 55 】



【 0253 】

10

20

30

40

50

乾燥窒素フロー下 20 において、オーバーヘッドスターラーを備えたジャケット付き反応器 (100 の乾燥窒素フロー下で 16 時間) に、 $ZnBr_2$ (15.17 g、0.55 eq) 及びトルエン (90 mL) を充填した。5 分後、20 の窒素雰囲気下で攪拌しつつ、*n*-ブチルリチウム (ヘプタン中 46 mL、2.8 M、1.05 eq.) を一度に添加し、得られた混合物を 2 時間攪拌した。30 分かけて -10 に冷却した後、トルエン中の 2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-ヨード-2-メチルベンジル)チオフェン (トルエン 325 mL に 50 g、1 eq. を溶解) を滴下添加し、得られた混合物を 1 時間 -10 に維持した。次に窒素下で *n*-ブチルエーテル (45 mL) を一度に添加し、得られた混合物を 25 に温めた。25 で 1.5 時間経過後、トルエン中の D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラキス (2, 2-ジメチルプロパノアート) 溶剤 (トルエン中 71 g、1.0 eq、1 M) を 25 で一度に添加した。得られた混合物を 90 分かけて 95 まで加熱し、次に 95 で 5 時間攪拌した。25 まで冷却した後、塩化アンモニウムの水溶液 (500 mL) を添加した。得られた混合物を次に 30 分間攪拌し、2 相を分離し、有機層を回収し、その 86.6% に表題の化合物 (2S, 3S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (3 - (5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ピパロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノアート) が含有していた。

10

【0254】

配合例

固形経口製剤 - 予想例

経口組成物の具体的な実施形態として、上記実施例 11 で調製した化合物 100 mg を、十分な微粉乳糖と共に配合して、580 ~ 590 mg の合計量にし、サイズ 0 の硬質ゲルカプセル剤に充填した。

20

【0255】

例証する目的のために提供される実施例と共に、前述の説明は本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施は、以下の「特許請求の範囲」及びその等価物の範囲内にあるとき、使用可能な変形例、適応例、及び / 又は変更例の全てを包含すると理解されたい。

。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/056649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D409/10 C07D409/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2008/069327 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]; NOMURA SUMIHIRO; KAWANISHI EIJI) 12 June 2008 (2008-06-12) the whole document; in particular, page 9 - page 11, example 1 -----	20,21 1-19
X A	WO 2008/034859 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ECKHA) 27 March 2008 (2008-03-27) the whole document; in particular, page 20, line 14 - line 17 ----- -/--	20 1-19,21
<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 : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 June 2012		19/07/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/056649

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GONG HEGUI ET AL: "Diastereoselective Ni-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Approach to Saturated, Fully Oxygenated C-Alkyl and C-Aryl Glycosides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US, vol. 130, no. 36, 10 September 2008 (2008-09-10), pages 12177-12183, XP002612364, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA8041564 [retrieved on 2008-08-13] the whole document	1-21
A	----- DATABASE CAPLUS, [Online] 1 January 1958 (1958-01-01), ZHDANOV YU A ET AL: "Application of organozinc compounds in the synthesis of carbon-carbon derivatives of sugars", XP002612365, retrieved from CAPLUS Database accession no. 1958-97550 abstract	1-21
X,P	----- WO 2011/047113 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FARINA VITTORIO [BE]; LEMAIRE SEBASTIEN) 21 April 2011 (2011-04-21) the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/056649

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008069327 A1	12-06-2008	AR 064099 A1	11-03-2009
		AU 2007329895 A1	12-06-2008
		CA 2671357 A1	12-06-2008
		CL 34872007 A1	14-03-2008
		CN 101573368 A	04-11-2009
		CO 6210719 A2	20-10-2010
		CR 10861 A	17-07-2009
		EA 200970540 A1	30-10-2009
		EC SP099489 A	28-08-2009
		EP 2102224 A1	23-09-2009
		JP 2010511602 A	15-04-2010
		KR 20090086282 A	11-08-2009
		NZ 577545 A	26-08-2011
		PA 8759401 A1	23-04-2009
		PE 08412011 A1	24-11-2011
		PE 12012008 A1	04-09-2008
		SV 2009003285 A	17-08-2010
		TW 200829259 A	16-07-2008
		US 2008146515 A1	19-06-2008
		US 2011212905 A1	01-09-2011
		UY 30730 A1	03-07-2008
		WO 2008069327 A1	12-06-2008
		ZA 200903941 A	25-08-2010
WO 2008034859 A1	27-03-2008	CA 2664095 A1	27-03-2008
		EP 2074130 A1	01-07-2009
		JP 2010504300 A	12-02-2010
		US 2009318547 A1	24-12-2009
		WO 2008034859 A1	27-03-2008
WO 2011047113 A1	21-04-2011	US 2011087017 A1	14-04-2011
		WO 2011047113 A1	21-04-2011

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T, J, TM), EP(AL, 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, R, O, RS, 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, H, U, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 ホーピス, イオアニス, ニコラオス

ベルギー国 ベーアセ ビー - 2 3 4 0, トゥルンハウトセヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシ
ユーティカ エヌペー シーノオー

(72) 発明者 レマイレ, セバスチャン, フランコイス, エマニュエル

ベルギー国 ベーアセ ビー - 2 3 4 0, トゥルンハウトセヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシ
ユーティカ エヌペー シーノオー

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC92 DD78 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 GA02 GA04 MA01 MA04 NA14 ZC35
ZC41

【要約の続き】

