

(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2008-524162

(P2008-524162A)

(43) 公表日 平成20年7月10日(2008.7.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 309/10</b> (2006.01)	C O 7 D 309/10 C S P	4 C O 6 2
<b>C07D 407/12</b> (2006.01)	C O 7 D 407/12	4 C O 6 3
<b>C07D 405/12</b> (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
<b>A61K 31/351</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
<b>A61K 31/453</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-546063 (P2007-546063)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年12月15日 (2005.12.15)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月15日 (2007.6.15)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/056806		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02006/064033		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成18年6月22日 (2006.6.22)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	102004061145.9	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成16年12月16日 (2004.12.16)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100084009
(31) 優先権主張番号	05002628.5		弁理士 小川 信夫
(32) 優先日	平成17年2月9日 (2005.2.9)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、該化合物を含む薬物、その使用及びその製造方法

(57) 【要約】

請求項1で定義されるグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、又はその互変異性体、立体異性体、その混合物及びその塩。本発明の化合物は、代謝障害の治療に適する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の化合物：

- (1)1-メチル-2-(4-シクロペンチルオキシ-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (2)1-メチル-2-[4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (3)1-メチル-2-[4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (4)1-メチル-2-(4-シクロヘキシルオキシ-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (5)1-クロロ-2-[4-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (6)1-クロロ-2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (7)1-メトキシ-2-( -D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン、
- (8)1-クロロ-2-(4-メトキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (9)1-クロロ-2-(4-ヒドロキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (10)1-クロロ-2-(4-ヒドロキシアチルエチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (11)1-エチニル-2-(4-メトキシ-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (12)1-メチル-2-(4-ブチン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (13)1-クロロ-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (14)1-メチル-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (15)1-イソプロピル-2-(4-エチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、
- (16)1-クロロ-2-(4-イソプロピルエチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

の中から選択されるグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、

又は -D-グルコピラノシル基の1個以上のヒドロキシル基が、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)オキシカルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-カルボニルから選択される基でアシル化されている、その誘導体、若しくは医薬的に許容しうるその塩、

或いはその互変異性体、立体異性体又はその混合物、及びその塩。

## 【請求項 2】

該 -D-グルコピラノシル基のヒドロキシル基0-6の水素原子が、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)オキシカルボニル及びフェニルカルボニルの中から選択される基と置き換わっていることを特徴とする請求項 1 に記載のグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、又はその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物の、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 4】

請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物又は請求項 3 に記載の生理学的に許容しうる塩を含

10

20

30

40

50

み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物。

【請求項5】

少なくとも1種の請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTを阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を調製するための使用。

【請求項6】

少なくとも1種の請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩の、1種以上の代謝障害の治療又は予防に適した医薬組成物を調製するための使用。

【請求項7】

前記代謝障害が、1型及び2型糖尿病、糖尿病の合併症、代謝性アシドーシス若しくはケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、種々起源の異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症と関連疾患、肥満症、高血圧、慢性心不全、水腫及び高尿酸血症から成る群より選択されることを特徴とする請求項6に記載の使用。

10

【請求項8】

少なくとも1種の請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2を阻害するための医薬組成物を調製するための使用。

【請求項9】

少なくとも1種の請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩の、膵臓細胞の変性を予防するため、及び/又は膵臓細胞の機能性を改善及び/又は修復するための医薬組成物を調製するための使用。

20

【請求項10】

少なくとも1種の請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩の、利尿薬及び/又は抗高血圧薬を調製するための使用。

【請求項11】

請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3に記載の生理学的に許容しうる塩を、1種以上の担体及び/又は希釈剤に非化学的方法で組み入れることを特徴とする、請求項4に記載の医薬組成物の調製方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規なグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体又はその誘導体、或いはその互変異性体、立体異性体又はその混合物、及びその塩に関する。本発明は、さらに本発明の化合物を含有する医薬組成物並びに代謝障害の治療用医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用に関する。さらに、本発明は、本発明の医薬組成物及び化合物の調製方法に関する。

文献では、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対する阻害効果を有する化合物は、疾患、特に糖尿病の治療のために提案されている。

40

グルコピラノシオキシ置換芳香族基及びその製法並びにそのSGLT2インヒビターとして考えられる活性は、公開された国際出願WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、米国出願US 2003/0114390及びWO 2005/092877から公知である。

【0002】

〔発明の目的〕

本発明の目的は、新しいピラノシオキシ置換ベンゼン誘導体、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に関して活性な当該誘導体を見つけることである。本発明のさらなる目的は、公知の構造的に同様の化合物と比較してin vitro及び/又はin vivoでナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2に対して高い阻害効果を有し、及び/

50

又は良い薬理的又は薬物動態学的特性を有するピラノシルオキシ置換ベンゼン誘導体を発見することである。

本発明のさらなる目的は、代謝障害、特に糖尿病の予防及び/又は治療に好適な新しい医薬組成物を提供することである。

本発明の他の目的は、前記及び以下の所見から当業者には直接明らかになるだろう。

【0003】

〔本発明の対象〕

第1局面では、本発明は、以下の化合物：

(1)1-メチル-2-(4-シクロペンチルオキシ-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(2)1-メチル-2-[4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(3)1-メチル-2-[4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(4)1-メチル-2-(4-シクロヘキシルオキシ-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(5)1-クロロ-2-[4-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(6)1-クロロ-2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(7)1-メトキシ-2-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン、

(8)1-クロロ-2-(4-メトキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(9)1-クロロ-2-(4-ヒドロキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(10)1-クロロ-2-(4-ヒドロキシアチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(11)1-エチニル-2-(4-メトキシ-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(12)1-メチル-2-(4-ブチン-1-イル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(13)1-クロロ-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(14)1-メチル-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(15)1-イソプロピル-2-(4-エチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、

(16)1-クロロ-2-(4-イソプロピルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

から成る群より選択されるグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、又は $\beta$ -D-グルコピラノシル基の1個以上のヒドロキシル基が、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-18</sub>-アルキル)オキシカルボニル、フェニルカルボニル、フェニル-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-カルボニル及びフェニルカルボニルから選択される基でアシル化されている、その誘導体、若しくは医薬的に許容しうるその塩；

或いはその互変異性体、立体異性体、その混合物、及びその塩に関する。

【0004】

本発明の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理的特性、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に対する阻害効果を有する。本発明のさらなる化合物は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT1に対する阻害効果を有しう

10

20

30

40

50

る。SGLT1に及ぼすと考えられる阻害効果に比し、本発明の化合物は、好ましくはSGLT2を選択的に阻害する。

本発明は、本発明の化合物の、無機若しくは有機酸との生理学的に許容しうる塩にも関する。

この発明は、少なくとも1種の本発明の化合物又は本発明の生理学的に許容しうる塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を含んでよい医薬組成物にも関する。

この発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2の阻害によって影響を受けうる疾患若しくは状態の治療又は予防に好適な医薬組成物を調製するための使用にも関する。

この発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の、1種以上の代謝障害の治療に好適な医薬組成物を調製するための使用にも関する。

この発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2を阻害するための医薬組成物を調製するための使用にも関する。

#### 【0005】

〔発明の詳細な説明〕

本発明の局面、特に化合物、医薬組成物及びその使用は、上で定義し、かつ後述する化合物(1)~(16)の群から選択されるグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、又はその誘導体、或いはその互変異性体、立体異性体若しくは混合物、又はその生理学的に許容しうる塩に関係する。

好ましくは、-D-グルコピラノシル基のすべてのヒドロキシル基が置換されているわけではなく、つまり、定義したように、-D-グルコピラノシル基のヒドロキシル基0-6だけが置換されている。好ましい置換基は、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1-8</sub>-アルキル)オキシカルボニル及びフェニルカルボニルの中から選択される。なおさらに好ましい置換基は、アセチル、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルの中から選択され、特にエトキシカルボニルである。

本発明の化合物は、原則的に公知の合成法を用いて得られる。好ましくは本化合物は、WO 2005/092877に記載され、及び/又はその中で引用されている方法で得られる。さらに好適な合成法は、文献、例えばWO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836及びWO 2004/063209に記載されている方法から適合させうる。

本発明の化合物は、そのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割されうる。従って、例えば、シス/トランス混合物は、そのシス及びトランス異性体に分割され、また少なくとも1個の光学的に活性な炭素原子を有する化合物は、そのエナンチオマーに分離されうる。

#### 【0006】

従って、例えば、シス/トランス混合物は、クロマトグラフィーでそのシス及びトランス異性体に分割される。ラセミ体として存在する、本発明に従って得られた化合物は、それ自体公知の方法(Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971参照)でその光学対掌体に分離される。少なくとも2個の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶を用い、その物理的-化学的差異に基づいてそのジアステレオマーに分割され、また、これら化合物がラセミ形態で得られた場合、引き続き上述したように、エナンチオマーに分割されうる。

エナンチオマーは、好ましくはキラル相上のカラム分離によって、或いは光学的に活性な溶媒からの再結晶によって、或いは該ラセミ化合物と塩又は例えばエステル若しくはアミド等の誘導体を形成する光学的に活性な物質、特に酸及びその活性化誘導体又はアルコールと反応させ、このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物を例えば溶解度の差異に基づいて分離することによって分離されうる(適切な薬剤の作用で純粋なジアステレオマー塩又は誘導体からフリーな対掌体が遊離されうる)。常用の光学的に

10

20

30

40

50

活性な酸は、例えば、D-及びL-型の酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学的に活性なアルコールは、例えば、(+ )又は(- )-メントールでよく、アミド中の光学的に活性なアシル基は、例えば、(+ )-又は(- )-メンチルオキシカルボニルでよい。

【 0 0 0 7 】

さらに、本発明の化合物は、その塩、特に医薬用途のため、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩に変換されうる。この目的で使用しうる酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

さらに、得られた化合物を混合物、例えばアミノ酸、特に  $\alpha$ -アミノ酸、例えばプロリン又はフェニルアラニンとの1:1又は1:2混合物に変換してよく、高い結晶化度のような特に好ましい特性を有しうる。

【 0 0 0 8 】

既に述べたように、本発明の化合物とその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性、特にナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に対する阻害効果を有する。

以下のように、この新規化合物の生理学的特性を調査することができる。

CHO-K1細胞系(ATCC No. CCL 61)又は二者択一的にHEK293細胞系(ATCC No. CRL-1573)が、ヒトナトリウムグルコース共輸送体2(Genbank Acc. No. NM\_003041)のコード配列を含有する発現ベクター-pZeoSV(Invitrogen, EMBL 受入番号L36849)で安定してトランスフェク

【 0 0 0 9 】

SGLT-2アッセイは以下のように行われる：

HamのF12培地(BioWhittaker)で10%の胎児ウシ血清と250  $\mu$ g/mlのゼオシン(Invitrogen)と共にCHO-hSGLT2細胞を培養し、DMEM培地で10%の胎児ウシ血清と250  $\mu$ g/mlのゼオシン(Invitrogen)と共にHEK293-hSGLT2細胞を培養する。PBSで2回洗浄し、引き続きトリプシン/EDTAで処理することによって、細胞を培養フラスコから引き離す。細胞培養基の添加後、細胞を遠心分離し、培養基に再懸濁させ、Casy細胞カウンターで数える。次に、1

ウェル当たり40,000個の細胞を、ポリ-D-リジンで被覆した白色の96-ウェルプレートに接種し、37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートする。細胞を250  $\mu$ lのアッセイ緩衝液(Hanks Balanced Salt Solution, 137mM NaCl, 5.4mM KCl, 2.8mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM MgSO<sub>4</sub>及び10mM HEPES (pH7.4), 50  $\mu$ g/mlのゲンタマイシン)で2回洗浄する。各ウェルに250  $\mu$ lのアッセイ緩衝液と5  $\mu$ lの試験化合物を加え、インキュベーター内でさらに15分間プレートをインキュベートする。5  $\mu$ lの10% DMSOを負の対照として用いる。5  $\mu$ lの<sup>14</sup>C-AMG(0.05  $\mu$ Ci)を各ウェルに添加して反応を開始させる。37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で2時間のインキュベーション後、細胞を再び250  $\mu$ lのPBS(20  $^{\circ}$ C)で洗浄してから25  $\mu$ lの0.1N NaOH(37  $^{\circ}$ Cで5分)を添加して溶解させる。各ウェルに200  $\mu$ lのMicroScint20(Packard)を加えて37  $^{\circ}$ Cでさらに20分インキュベーションを続ける。このインキュベーション後、吸収された<sup>14</sup>C-AMGの放射能をTopcount(Packard)で<sup>14</sup>Cシンチレーションプログラムを用いて測定する。

ヒトSGLT1に関する選択性を決定するため、hSGLT2 cDNAに代えてhSGLT1のcDNA(Genbank Acc. No. NM000343)をCHO-K1又はHEK293細胞で発現させる類似試験を構築する。

本発明の化合物は、例えば1000nM未満、特に200nM、最も好ましくは50nM未満のEC50値を有しうる。

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物がSGLT活性を阻害する能力に照らして、本発明の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、理論的に、SGLT活性、特にSGLT-2活性の阻害によって影響を受けうるすべての状態又は疾患の治療及び/又は予防に適する。従って、本発明の化合物は、疾患、特に代謝障害、つまり1型糖尿病及び2型糖尿病、糖尿病の合併症(例えば、網膜症、

10

20

30

40

50

腎障害又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍、マクロ血管障害(macroangiopathy)等)、代謝性アシドーシス若しくはケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、種々起源の異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症と関連疾患、肥満症、高血圧、慢性心不全、水腫及び高尿酸血症のような状態の予防又は治療に特に好適である。本発明の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、例えば膵臓細胞のアポトーシス又は壊死などのβ-細胞変性症の予防にも好適である。これら物質は、膵臓細胞の機能性の改善又は修復にも適し、膵臓細胞の数とサイズを増やすことにも適する。本発明の化合物を利尿薬及び抗高血圧薬としても使用でき、かつ急性腎不全の予防及び治療にも適する。

特に、本発明の化合物は、その生理学的に許容しうる塩を含め、糖尿病、詳しくは1型及び2型糖尿病、及び/又は糖尿病性合併症の予防又は治療に好適である。

#### 【0011】

治療又は予防に対応する活性を達成するために必要な投与量は、通常、投与する化合物、患者、病気又は状態の性質と重大さ及び投与の方法と頻度によって決まり、患者の医師が決定する。便宜上、投与量は、静脈内経路では1~100mg、好ましくは1~30mg、また経口では、1~1000mg、好ましくは1~100mgでよく、各場合1日1~4回投与される。この目的のため、本発明の化合物を、任意的に他の活性物質と共に、1種以上の不活性な通常の担体及び/又は希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば硬質脂肪、或いはこれらの適宜の混合物と共に製剤化して、通常のカプセル製剤、例えばプレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は座剤を製造することができる。

#### 【0012】

特に上述した疾患及び状態の治療及び/又は予防のため、本発明の化合物を他の活性物質と共に使用することもできる。このような併用に適切な他の活性物質として、例えば、上記適応症の1つに関して本発明のSGLTアンタゴニストの治療効果を増強する当該物質、及び/又は本発明のSGLTアンタゴニストの投与量を減らすことを可能にする当該活性物質が挙げられる。このような併用に適した治療薬として、例えば、抗糖尿病薬、例えばメトホルミン、スルホニルウレア(例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド)、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジジオン(例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、PPAR-αアゴニスト(例えばGI 262570)及びアンタゴニスト、PPAR-γ / モジュレーター(例えばKRP 297)、α-グルコシダーゼインヒビター(例えばアカルボース、ボグリボース)、DPP-IVインヒビター(例えばLAF237、MK-431)、β-2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体(例えばエキセレンディン-4)又はアミリンが挙げられる。該リストは、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓内で調節が解除されたグルコース生産に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルビン酸デヒドロゲナーゼのインヒビター、脂質低減薬、例えばHMG-CoA-レダクターゼインヒビター(例えばシムバスタチン、アトルバスタチン)、フィブラート系薬剤(例えばベザフィブラート、フェノフィブラート)、ニコチン酸とその誘導体、PPAR-αアゴニスト、PPAR-γアゴニスト、ACATインヒビター(例えばアバシミベ)又はコレステロール吸収インヒビター、例えばエゼチミベ、胆汁酸-結合物質、例えばコレステラミン、回腸の胆汁酸輸送のインヒビター、HDL-上昇化合物、例えばCETPインヒビター若しくはABC1レギュレーター又は肥満症治療用活性物質、例えばシブトラミン若しくはテトラヒドロリポスタチン、デクスフェンフルラミン、アキソカイン(axokine)、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、MC4受容体アゴニスト、NPY5若しくはNPY2アンタゴニスト又はβ3-アゴニスト、例え

10

20

30

40

50

ばSB-418790若しくはAD-9677及び5HT<sub>2c</sub>受容体のアゴニストをも包含する。

【0013】

さらに、高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化症に影響を与える薬物、例えば、A-IIアンタゴニスト又はACEインヒビター、ECEインヒビター、利尿薬、 $\beta$ -ブロッカー、Ca-アンタゴニスト、中枢作用性抗高血圧薬、 $\alpha$ -2-アドレナリン受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、栓球凝集インヒビター等又はこれらの組合せとの併用も好適である。アンジオテンシンII受容体アンタゴニストの例は、カンデサルタンシレキセチル、カリウムロサルタン、エプロサルタンメシラート、バルサルタン、テルミサルタン、イルベルサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等である。アンジオテンシンII受容体アンタゴニストは、好ましくは、高血圧及び糖尿病の合併症の治療又は予防のため、多くの場合ヒドロクロロチアジドのような利用薬と組み合わせて使用する。

10

尿酸合成インヒビター又は尿酸排泄薬との併用は、痛風の治療又は予防に好適である。

GABA-受容体アンタゴニスト、Na-チャンネルブロッカー、トピラメート、タンパク質-キナーゼCインヒビター、終末糖化産物インヒビター又はアルドースレダクターゼインヒビターとの組合せを糖尿病の合併症の治療又は予防に使用しうる。

上記併用相手の投与量は、通常、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

【0014】

20

従って、別の局面では、この発明は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLTを阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適切な医薬組成物を調製するための、併用相手として少なくとも1種の上記活性物質と組み合わせた本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩の使用に関する。この場合の疾患又は状態は、好ましくは代謝障害、特に上述した疾患又は状態の1種、最も詳しくは糖尿病又は糖尿病性合併症である。

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩の、別の活性物質と組み合わせた使用は、同時又は時間をずらして行ってよいが、特に短い時間間隔内で行われる。それらを同時に投与する場合、2種の活性物質を一緒に患者に与え；時間をずらして使用する場合は、12時間以内、特に6時間以内で2種の活性物質を患者に与える。

30

結果として、別の局面では、この発明は、本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、併用相手として少なくとも1種の上記活性物質とを含み、任意に、1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を含んでよい医薬組成物に関する。

従って、例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、少なくとも1種のアンジオテンシンII受容体アンタゴニストの組合せを含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を一緒に含んでよい。

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、及びそれらと併用する追加の活性物質は、1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に両方一緒に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤、例えばいわゆるキットの一部として別々に存在してもよい。

前述し、また後述する本文において、構造式では、あらゆる場合に便宜上ヒドロキシル基のH原子を示さない。以下の実施例は、本発明を説明することを意図しており、本発明を限定するものではない。

40

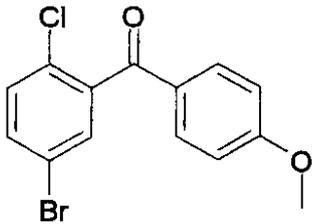
【0015】

〔出発化合物の調製〕

〔実施例I〕

【0016】

## 【化1】



## 【0017】

(5-プロモ-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン :

10

500mLのジクロロメタン中の100gの5-プロモ-2-クロロ-安息香酸の混合物に38.3mLの塩化オキサリルと0.8mLのジメチルホルミアミドを加える。反応混合物を14時間攪拌してからろ過し、回転式エバポレーターですべての揮発性成分から分離する。残留物を150mLのジクロロメタンに溶かし、結果の溶液を-5℃に冷却し、46.5gのアニソールを加える。次に、温度が5℃を超えないように、51.5gの三塩化アルミニウムをバッチ式に加える。溶液を1~5℃で1時間攪拌してから碎氷上に注ぐ。有機相を分別し、水相をジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を1M塩酸、1M水酸化ナトリウム溶液で2回、かつ食塩水で洗浄する。次に、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をエタノールから再結晶させる。

収量 : 86.3g (理論の64%)

20

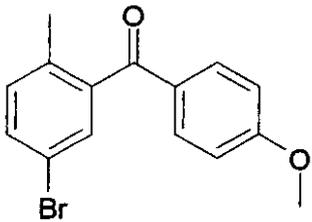
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

以下の化合物は、実施例Iと同様に得られる。

(1) (5-プロモ-2-メチル-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン

## 【0018】

## 【化2】



30

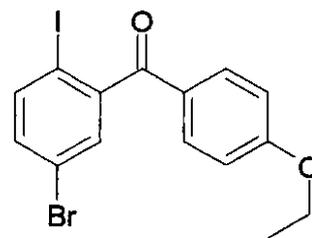
## 【0019】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 305/307 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

(2) (5-プロモ-2-ヨード-フェニル)-(4-エトキシ-フェニル)-メタノン

## 【0020】

## 【化3】



40

## 【0021】

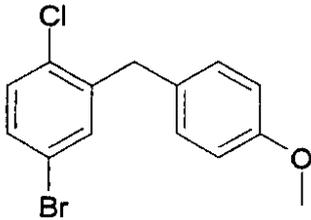
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 431/433 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

## 【0022】

〔実施例II〕

## 【0023】

## 【化4】



## 【0024】

4-プロモ-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼン：

75mLのジクロロメタンと150mLのアセトニトリル中の86.2gの(5-プロモ-2-クロロ-フェニル)-(4-メトキシ-フェニル)-メタノンと101.5mLのトリエチルシランの溶液を10℃に冷却する。次に、温度が20℃を超えないように、撹拌しながら50.8mLの三フッ化ホウ素エーテラートを加える。溶液を周囲温度で14時間撹拌後、さらに9mLのトリエチルシランと4.4mLの三フッ化ホウ素エーテラートを加える。溶液をさらに3時間45～50℃で撹拌してから周囲温度に冷ます。70mLの水中の28gの水酸化カリウムの溶液を加え、結果の混合物を2時間撹拌する。有機相を分け、水相を別の3回のジイソプロピルエーテルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を2M水酸化カリウム溶液で2回及び食塩水で1回洗浄してから硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒をエバポレート後、残留物をエタノールで洗浄し、60℃で乾燥させる。

10

収量：50.0g(理論の61%)

20

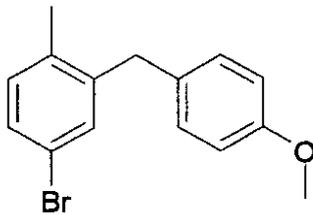
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

以下の化合物は、実施例IIと同様に得られる。

(1)4-プロモ-1-メチル-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼン

## 【0025】

## 【化5】



30

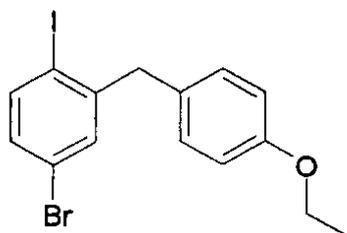
## 【0026】

質量スペクトル (EI) : m/z = 290/292 (Br) [M]<sup>+</sup>

(2)4-プロモ-1-ヨード-2-(4-エトキシ-ベンジル)-ベンゼン

## 【0027】

## 【化6】



40

## 【0028】

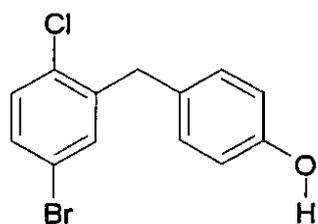
質量スペクトル (EI) : m/z = 434/436 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0029】

〔実施例III〕

## 【0030】

## 【化7】



## 【0031】

4-(5-プロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノール：

150mLのジクロロメタン中の14.8gの4-プロモ-1-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジル)-ベンゼンの溶液を氷浴で冷却する。ジクロロメタン中の三臭化ホウ素の1M溶液50mLを加え、結果の溶液を周囲温度で2時間攪拌する。再び溶液を氷浴で冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液を滴加する。周囲温度にて1M塩酸水溶液で混合物のpHを1に調整し、有機相を分別し、水相を酢酸エチルで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を完全に除去する。

収量：13.9g(理論の98%)

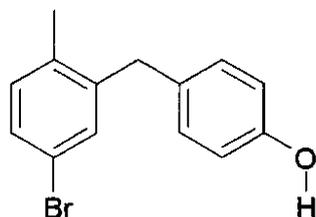
質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]<sup>-</sup>

以下の化合物は、実施例IIIと同様に得られる。

(1) 4-(5-プロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノール

## 【0032】

## 【化8】



## 【0033】

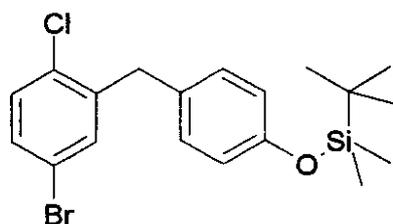
質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 275/277 (Br) [M-H]<sup>-</sup>

## 【0034】

[実施例IV]

## 【0035】

## 【化9】



## 【0036】

[4-(5-プロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン：

140mLのジクロロメタン中の13.9gの4-(5-プロモ-2-クロロ-ベンジル)-フェノールの溶液を氷浴で冷却する。次に20mLのジクロロメタン中の7.54gのtert-ブチルジメチルシリル

10

20

30

40

50

クロライドを添加後、9.8mLのトリエチルアミンと0.5gの4-ジメチルアミノピリジンを加える。結果の溶液を周囲温度で16時間攪拌してから100mLのジクロロメタンで希釈する。有機相を1M 塩酸水溶液で2回及び炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄してから硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を除去後、残留物をシリカゲル(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:1)に通してろ過する。

収量：16.8g(理論の87%)

質量スペクトル (EI) :  $m/z = 410/412/414$  (Br+Cl)  $[M]^+$

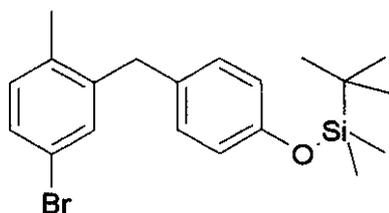
以下の化合物は、実施例IVと同様に得られる。

(1) [4-(5-プロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン

【0037】

10

【化10】



【0038】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 391/393$  (Br)  $[M+H]^+$

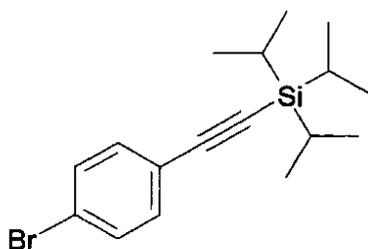
【0039】

20

〔実施例V〕

【0040】

【化11】



30

【0041】

1-プロモ-4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンゼン：

150mLの乾燥テトラヒドロフラン中の15.0gの4-プロモ-1-ヨード-ベンゼンの酸素-フリー溶液に、アルゴン下で11.6mLのトリイソプロピルシリルアセチレンと14.4mLのトリエチルアミン、次いで0.2gのヨウ化銅と0.73gのビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウムジクロライドを加える。溶液を周囲温度で16時間攪拌してからセライトに通してろ過し、エバポレートする。残留物をシリカゲル(シクロヘキサン)上クロマトグラフィーで精製する。

収量：17.4g(理論の100%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 336/338$  (Br)  $[M]^+$

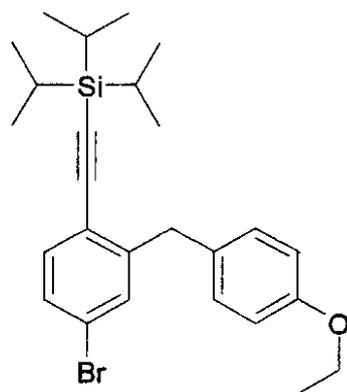
40

以下の化合物は、実施例Vと同様に得られる。

(1) [4-プロモ-2-(4-エトキシ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン

【0042】

## 【化12】



10

## 【0043】

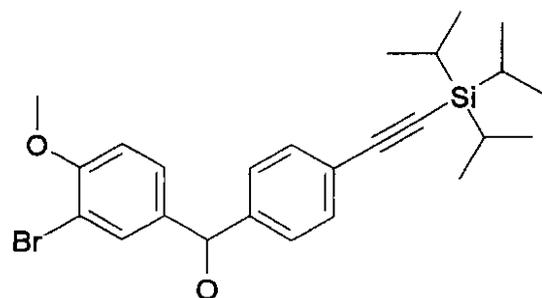
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 471/473 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

## 【0044】

〔実施例VI〕

## 【0045】

## 【化13】



20

## 【0046】

(3-プロモ-4-メトキシ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノール:

-78 に冷却した80mLの乾燥テトラヒドロフラン中の8.0gの1-プロモ-4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンゼンの溶液に、14.8mLのn-ブチルリチウムの1.6M溶液(ヘキサン中)をアルゴン下で滴加する。溶液を-70 で1時間攪拌する。次に、20mLのテトラヒドロフランに溶かした5.1gの3-プロモ-4-メトキシ-ベンズアルデヒドを15分かけて滴加する。結果の溶液を冷浴内で放置して一晩で周囲温度に戻す。次に、水を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去する。残留物をシリカゲル上(シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1 1:1)で精製する。

30

収量 : 8.1g(理論の72%)

質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 517/519 (Br) [M+HCOO]<sup>-</sup>

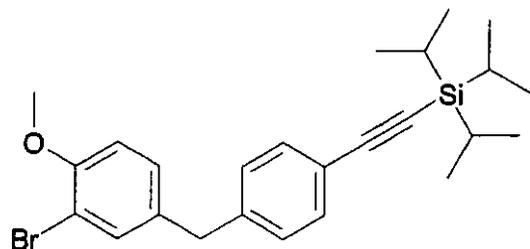
## 【0047】

〔実施例VII〕

40

## 【0048】

## 【化14】



## 【0049】

[4-(3-ブromo-4-メトキシ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シラン：

80mLのジクロロメタン中の8.0gの(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-{4-[(トリイソプロピルシリル)-エチニル]-フェニル}-メタノールと5.7mLのトリエチルシランの溶液を氷浴で冷却する。次に、6.5mLのトリフルオロ酢酸を滴加し、溶液を氷浴内で4時間攪拌する。溶液をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を除去して生成物を得る。

収量：7.6g(理論の93%)

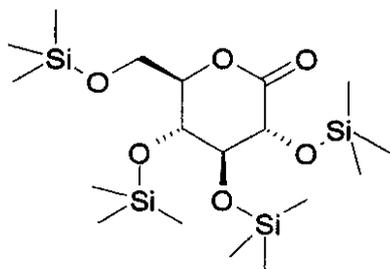
質量スペクトル (EI) :  $m/z = 456/458$  (Br)  $[M]^+$

## 【0050】

〔実施例VIII〕

## 【0051】

## 【化15】



## 【0052】

2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノン：

200mLのテトラヒドロフラン中の20gのD-グルコノ-1,5-ラクトンと98.5mLのN-メチルモルフォリンの溶液を-5℃に冷却する。次に、温度が5℃を超えないように、85mLのトリメチルシリルクロライドを滴加する。溶液を周囲温度で1時間、35℃で5時間、再び周囲温度で14時間攪拌する。300mLのトルエンの添加後、溶液を氷浴で冷却し、温度が10℃を超えないように、500mLの水を加える。有機相を分けてリン酸二水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で洗浄する。溶媒を除去し、残留物をトルエンと共沸によって乾燥させる。

収量：52.5g(約90%純粋)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 467$   $[M+H]^+$

## 【0053】

〔実施例IX〕

## 【0054】

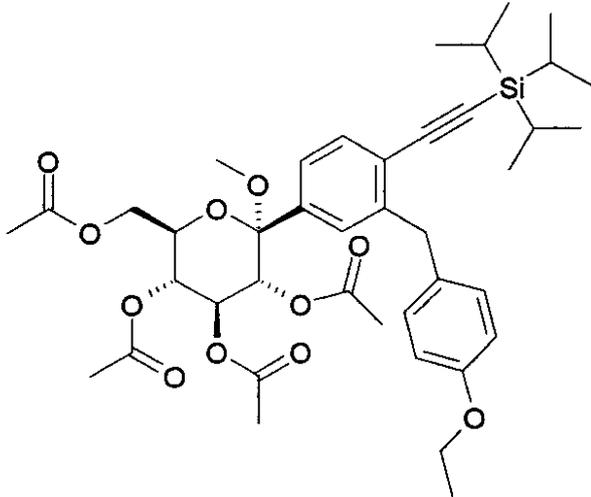
10

20

30

40

## 【化16】



10

## 【0055】

1-トリイソプロピルシリルエチニル-4-(1-メトキシ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エトキシ-ベンジル)-ベンゼン :

20mLの乾燥ジエチルエーテル中の1.6gの[4-プロモ-2-(4-エトキシ-ベンジル)-フェニルエチニル]-トリイソプロピル-シランの溶液をアルゴン雰囲気下で-78 に冷却する。この冷却溶液に、tert-ブチルリチウムの1.7M冷却(約-50 )溶液(ペンタン中)4.4mLを滴加する。結果の溶液を45分間-78 で攪拌してから該反応溶液に、30mLのジエチルエーテル中の2.29gの2,3,4,6-テトラキシ-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノンの-78 の冷却溶液を移動針で加える。結果の溶液を-78 で3時間攪拌してから、50mLのメタノール中の1.7mLのメタンスルホン酸の溶液で処理する。冷浴を除去して溶液を周囲温度で16時間攪拌する。3mLのエチルジイソプロピルアミンを加え、減圧下で溶媒を除去する。残留物をトルエンと共沸により乾燥させ、該乾燥残留物を50mLのトルエンに取る。4.8mLのエチルジイソプロピルアミンを加え、結果の混合物を氷浴で冷却する。次に2.4mLの無水酢酸と0.1gの4-ジメチルアミノピリジンを加える。冷浴を除去し、反応溶液を周囲温度で3時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、結果の混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒の除去後、残留物をシリカゲル(シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1 1:2)上で精製する。

20

30

収量 : 1.5g (理論の59%)

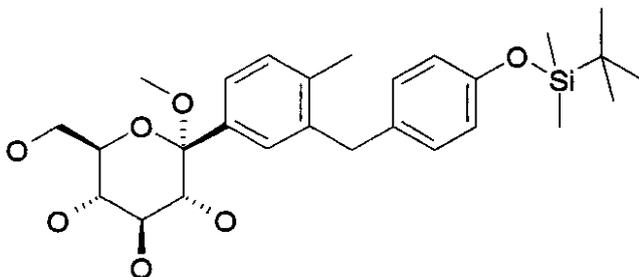
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 770 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0056】

[実施例X]

## 【0057】

## 【化17】



40

## 【0058】

1-メチル-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン :

40mLの乾燥ジエチルエーテル中の3.95gの[4-(5-プロモ-2-メチル-ベンジル)-フェノキ

50

シ]-tert-ブチル-ジメチル-シランの溶液をアルゴン雰囲気下で-78 に冷却する。この冷却溶液に、tert-ブチルリチウムの1.7M冷却(約-50 )溶液(ペンタン中)13mLを滴加する。結果の溶液を45分間-78 で攪拌してから該反応溶液に、30mLのジエチルエーテル中の6.8 gの2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノンの-78 の冷却溶液を移動針で加える。結果溶液を-78 で2時間攪拌してから100mLの1%酢酸(水中)で処理する。冷浴を除去し、70mLの酢酸エチルを加える。有機相を分け、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。減圧下で溶媒を除去後、残留物を30mLのメタノールに取り、20 μ lのメタンスルホン酸で処理する。溶液を40 で20分攪拌してからエチルジイソプロピルアミンで中和する。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチルに取る。結果の溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒の除去後、残留物をシリカゲル上(ジクロロメタン/メタノール 4:1 3:2)で精製する。

10

収量：2.78g(理論の55%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 522 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

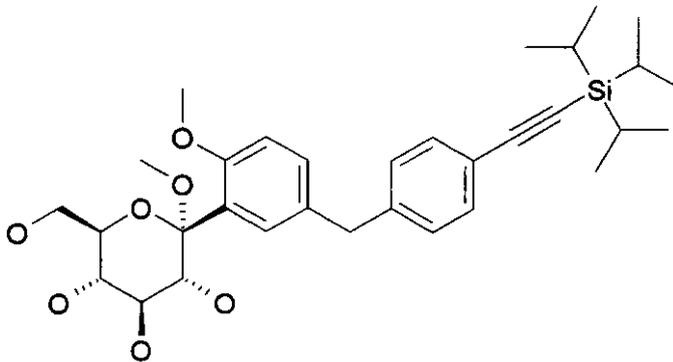
【0059】

以下の化合物は、実施例Xと同様に得られる。

(1) 1-メトキシ-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【0060】

【化18】



20

【0061】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 588 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

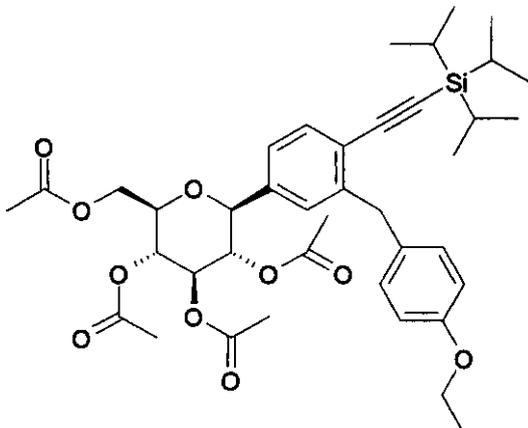
30

【0062】

【実施例XI】

【0063】

【化19】



40

【0064】

1-トリイソプロピルシリルエチニル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エトキシ-ベンジル)-ベンゼン :

50

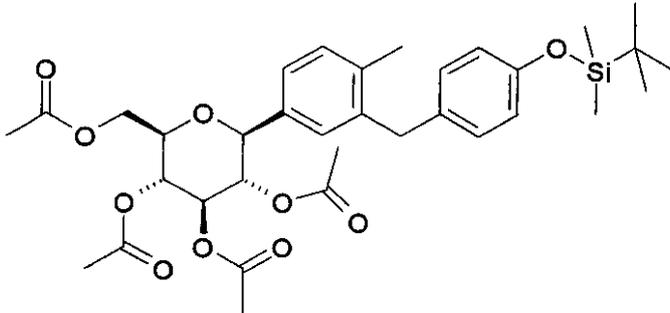
3mLのアセトニトリル中の0.37gの1-トリイソプロピルシリルエチニル-4-(1-メトキシ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-エトキシ-ベンジル)-ベンゼンと0.45mLのトリエチルシランの溶液に0.13mLの三フッ化ホウ素エーテラートを加える。溶液を室温で5時間攪拌する。酢酸エチルを加え、結果の溶液を氷浴で冷却する。冷却溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌する。有機層を分け、水層を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を除去後、粗生成物をさらに精製せずに全体的な脱保護を受けさせる。

【0065】

〔実施例XII〕

【0066】

【化20】



10

20

【0067】

1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン：

20mLのジクロロメタンと60mLのアセトニトリル中の2.7gの1-メチル-4-(1-メトキシ-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンと1.7mLのトリエチルシランの溶液を-10℃に冷却する。冷却溶液に1mLの三フッ化ホウ素エーテラートを滴加し、反応溶液を0℃で0.5時間攪拌する。冷浴を除去し、溶液を周囲温度でさらに0.5時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を真空中で除去し、残留物を20mLのジクロロメタンに溶かす。4.3mLのピリジン、4.8mLの無水酢酸及び50mgの4-ジメチルアミノピリジンを加え、結果の溶液を室温で1時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、結果の混合物をさらに30分攪拌する。有機相を分け、水相をジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を1M塩酸と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を除去後、残留物をシリカゲル上(シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1 1:2)でクロマトグラフ処理する。

30

収量：1.5g(理論の44%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 660 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0068】

以下の化合物は、実施例XIIと同様に得られる。

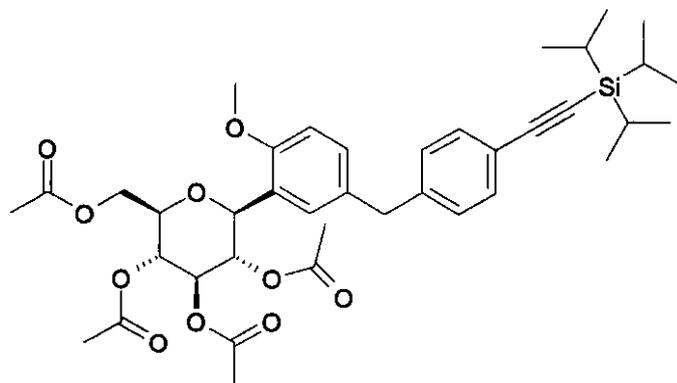
(1) 1-メトキシ-2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

40

【0069】

50

## 【化21】



10

## 【0070】

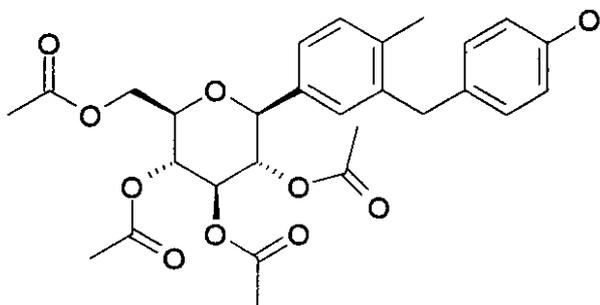
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 726 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0071】

〔実施例XIII〕

## 【0072】

## 【化22】



20

## 【0073】

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

30

テトラブチルアンモニウムフルオライドの1M溶液(テトラヒドロフラン中)2.02mLを、10 mLのテトラヒドロフラン中の1.3gの1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンと0.12mLの酢酸の溶液に加える。溶液を周囲温度で30分間攪拌してから50mLの酢酸エチルと10mLの水を加える。有機層を分け、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させる。溶媒の除去後、残留物を酢酸エチルと石油エーテルの混合物から再結晶させる。

収量 : 0.90g (理論の84%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 546 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

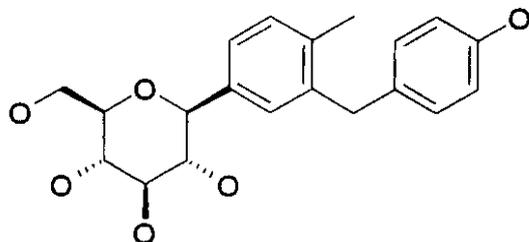
## 【0074】

〔実施例XIII〕

40

## 【0075】

## 【化23】



## 【0076】

50

1-メチル-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-ベンゼン :

1mLのメタノール中の0.15gの1-メトキシ-2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼンの溶液に0.37mLの4M 水酸化ナトリウム溶液を加える。反応溶液を周囲温度で30分攪拌し、1Mの塩酸で中和し、真空中で濃縮する。残留物を食塩水と合わせて酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させて所望生成物を得る。

収量 : 0.90g (理論の44%)

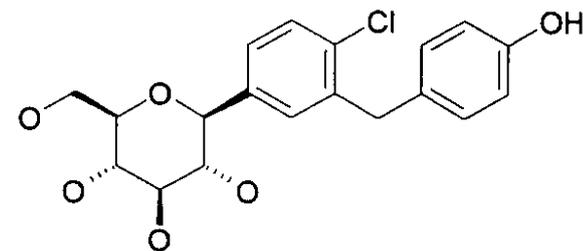
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 378 [M+NH_4]^+$

【0077】

〔実施例XIV〕

【0078】

【化24】



【0079】

1-クロロ-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン :

42mLの乾燥ジエチルエーテル中の4.0gの1-メチル-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-ベンゼンの溶液をアルゴン下で-80℃に冷却する。この冷却溶液に、tert-ブチルリチウムの冷却(約-50℃)1.7M溶液(ペンタン中)11.6mLをゆっくり加えてから溶液を-80℃で30分攪拌する。この溶液を、ドライアイスで冷却した移動針を介して、-80℃に冷却した38mLのジエチルエーテル中の4.78gの2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピラノンの溶液に滴加する。結果の溶液を-78℃で3時間攪拌する。次に、35mLのメタノール中の1.1mLのメタンスルホン酸の溶液を加え、結果の反応溶液を周囲温度でさらに16時間攪拌する。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルを加え、結果の溶液を減圧下で濃縮する。残存溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで4回抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物を30mLのアセトニトリルと30mLのジクロロメタンに溶かし、結果の溶液を-10℃に冷却する。4.4mLのトリエチルシランを添加後、温度が-5℃を超えないように、2.6mLの三フッ化ホウ素エーテラートを滴加する。添加完了後、反応溶液を-5~-10℃でさらに5時間攪拌してから炭酸水素ナトリウム水溶液を添加してクエンチする。有機相を分け、水相を酢酸エチルで4回抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製する。得られた生成物は / の約6:1混合物であり、ジクロロメタン中の無水酢酸、ピリジン及び4-ジメチルアミノピリジンによるヒドロキシ基の全体的なアセチル化と、そのアセチル化生成物のエタノールからの再結晶によって、純粋な  $\beta$ -アノマーに変換できる。このようにして得られた純粋なアセチル化  $\beta$ -生成物をメタノール中で4Mの水酸化カリウム溶液と反応させて表題化合物に変換する。

収量 : 1.6g (理論の46%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 398/400 (Cl) [M+H]^+$

【0080】

以下の化合物は、実施例XIIと同様に得られる。

(1) 1-メチル-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-ベンゼン  
有利には、金属化アグリコンの2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコピ

10

20

30

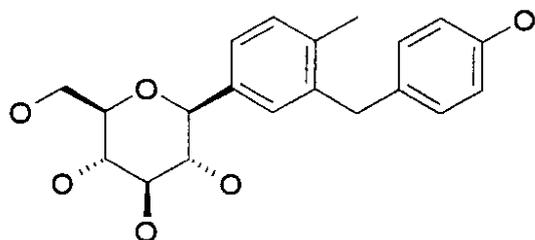
40

50

ラノンへの添加後に得られた反応混合物を1%の酢酸(水中)でクエンチし、引き続き、実施例Xで述べたように、より安定なアノマーに平衡させる。

【0081】

【化25】



10

【0082】

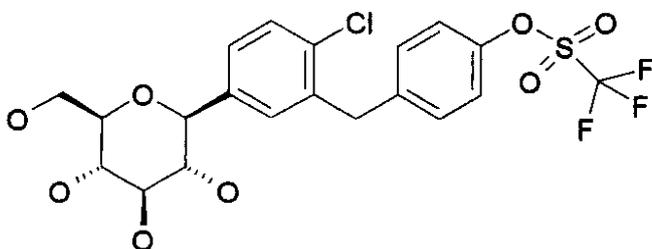
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 378 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0083】

〔実施例XV〕

【0084】

【化26】



20

【0085】

1-クロロ-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン

10mLの乾燥ジクロロメタン中の0.38gの1-クロロ-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼン、0.21mLのトリエチルアミン及び0.39gのN,N-ビス-(トリフルオロメタンスルホニル)-アニリンの溶液に10mgの4-ジメチルアミノピリジンを加える。溶液を周囲温度で4時間攪拌してから塩化ナトリウム水溶液と混ぜ合わせる。結果の混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を混ぜ合わせて硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去する。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1:0 4:1)で精製する。

30

収量 : 0.33g (理論の64%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 530/532 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

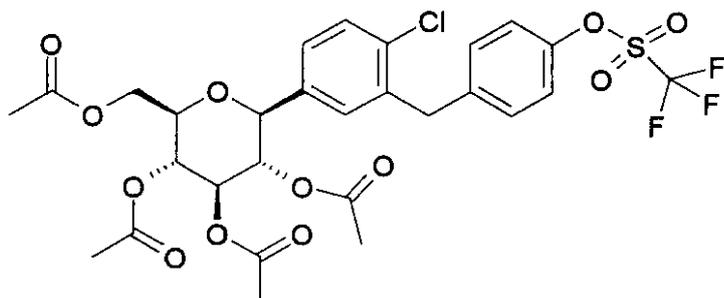
【0086】

〔実施例XVI〕

【0087】

【化27】

40



【0088】

50

1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン：

75mLのジクロロメタン中の5.6gの1-クロロ-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンと7mLのピリジンの溶液に7.8 mLの無水酢酸と0.12gの4-ジメチルアミノピリジンを加える。溶液を周囲温度で1時間攪拌してから50mLの水と混ぜ合わせる。有機相を分け、水相をジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を1M塩酸と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒の蒸発後、白色固体として生成物を得る。

収量：7.0g(理論の94%)

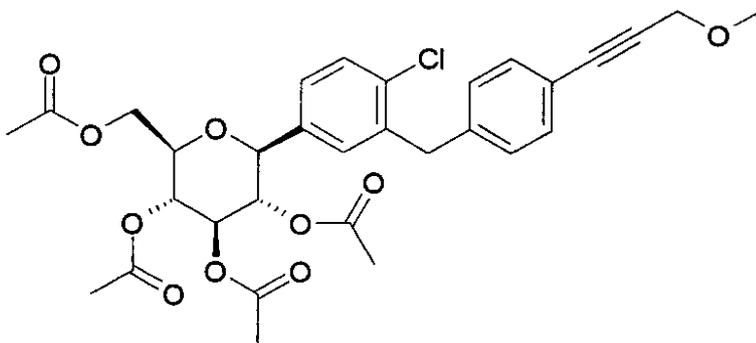
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>)： m/z = 698/700 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0089】

〔実施例XVII〕

【0090】

【化28】



【0091】

1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-メトキシメチルエチニル-ベンジル)-ベンゼン：

1gの1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン、2mLのトリエチルアミン及び3mLのジメチルホルミアミドをアルゴン雰囲気下でフラスコに入れる。56mgのヨウ化銅、103mgのビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウムジクロライド及び最後に0.31gのメチルプロパルギルエーテルを加える。フラスコを密封し、混合物を65℃で30時間攪拌する。次に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理する(シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1 2:1)。

収量：0.13g(理論の15%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>)： m/z = 618/620 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0092】

以下の化合物は、実施例XVIIと同様に得られる。

(1) 1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシメチルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

10

20

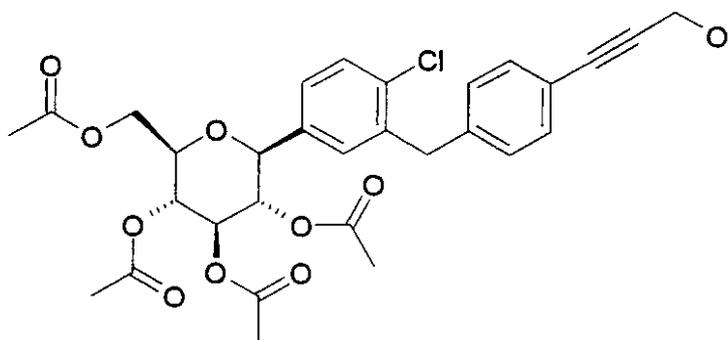
30

40

50

【 0 0 9 3 】

【 化 2 9 】



10

【 0 0 9 4 】

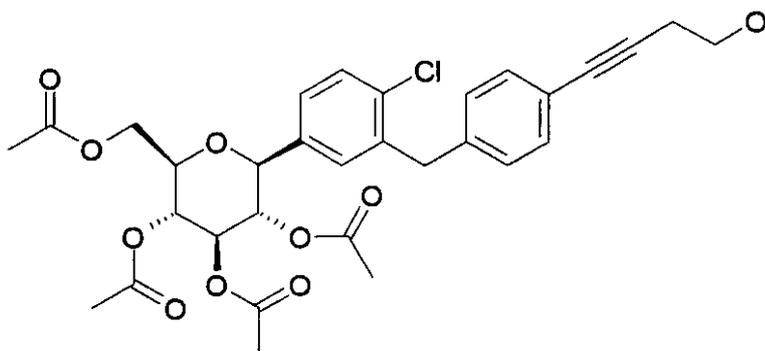
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 604/606 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(2) 1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシエチルエチニル-ベンジル)-ベンゼン

【 0 0 9 5 】

【 化 3 0 】

20



30

【 0 0 9 6 】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 618/620 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【 0 0 9 7 】

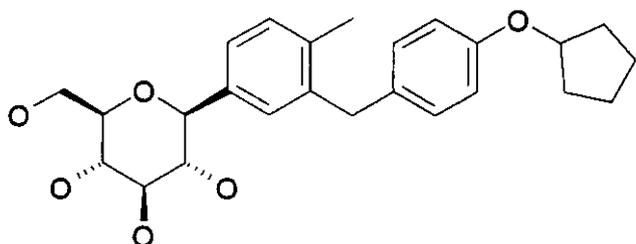
〔 最終化合物の調製 〕

〔 実施例1 〕

【 0 0 9 8 】

【 化 3 1 】

40



【 0 0 9 9 】

1-メチル-2-(4-シクロペンチルオキシベンジル)-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン :

4mLのジメチルホルミアミド中の0.38gの1-メチル-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジル)-ベンゼンと0.53gの炭酸セシウムの混合物に0.17mLのヨードシ

50

クロペンタンを加える。混合物を65 で4時間攪拌後、さらに0.35gの炭酸セシウムと0.1mLのヨードシクロペンタンを加える。混合物を45 でさらに14時間攪拌後、結果の混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1:0 8:1)で精製する。

収量：0.29g(理論の63%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 446 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0100】

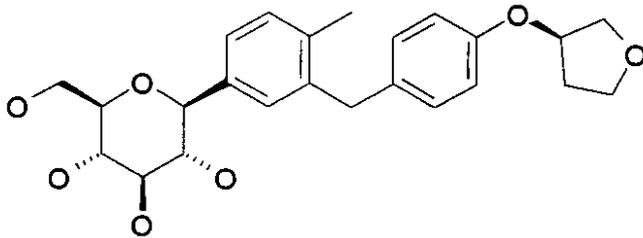
以下の化合物は、実施例1と同様に得られる。

(2) 1-メチル-2-[4-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン 10

カップリング相手として(S)-トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルと反応を行う。

【0101】

【化32】



20

【0102】

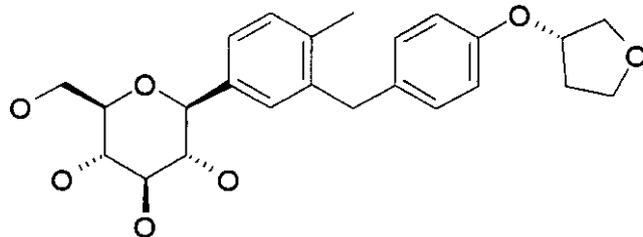
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 448 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(3) 1-メチル-2-[4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

カップリング相手として(R)-トルエン-4-スルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルと反応を行う。

【0103】

【化33】



30

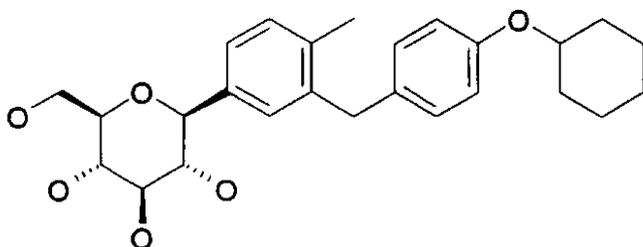
【0104】

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

(4) 1-メチル-2-(4-シクロヘキシルオキシ-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン 40

【0105】

【化34】



50

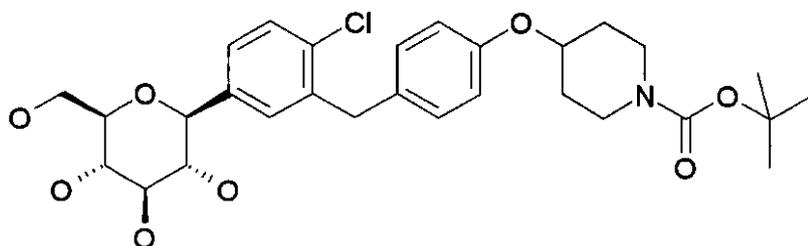
【0106】

(5) 1-クロロ-2-[4-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

求電子試薬として1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-メチルスルホニルオキシ-ピペリジンと反応を行う。

【0107】

【化35】



10

【0108】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 586/588 (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

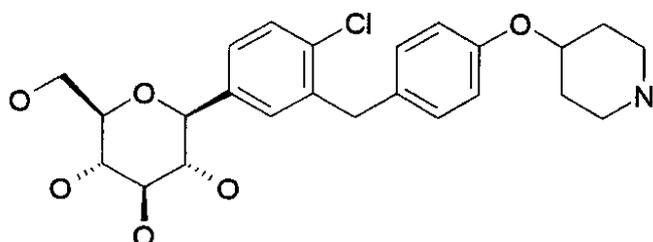
【0109】

〔実施例6〕

【0110】

【化36】

20



【0111】

1-クロロ-2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン :

30

4mLのジクロロメタン中の0.19gの1-クロロ-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-[4-(1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンの溶液に2mLのトリフルオロ酢酸を加える。溶液を周囲温度で1.5時間攪拌してから酢酸エチルで希釈する。結果の溶液を炭酸カリウム水溶液で処理し、有機相を分ける。残存している塩基性の水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して生成物を得る。

収量 : 0.060g (理論の38%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 464/466 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

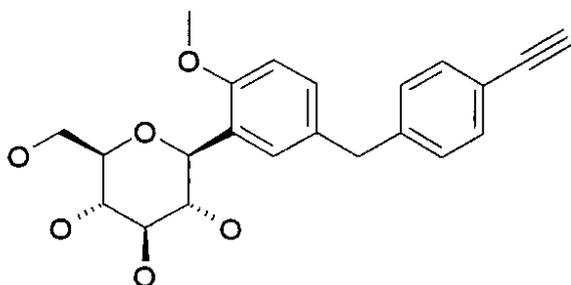
【0112】

〔実施例7〕

40

【0113】

【化37】



50

## 【0114】

1-メトキシ-2-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-エチニル-ベンジル)-ベンゼン：

2mLのテトラヒドロフラン中の0.55gの1-メトキシ-2-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-4-(4-トリイソプロピルシリルエチニル-ベンジル)-ベンゼンの溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライドの1M溶液(テトラヒドロフラン中)0.78mLを加える。溶液を周囲温度で30分攪拌してから4mLのメタノールで希釈する。0.85mLの4M水酸化カリウム溶液を加え、結果の溶液を周囲温度でさらに30分攪拌する。反応溶液を1Mの塩酸で中和して真空中で濃縮する。残留物を食塩水と合わせて酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理する(ジクロロメタン/メタノール 9:1 2:1)。

収量：0.18g(理論の60%)

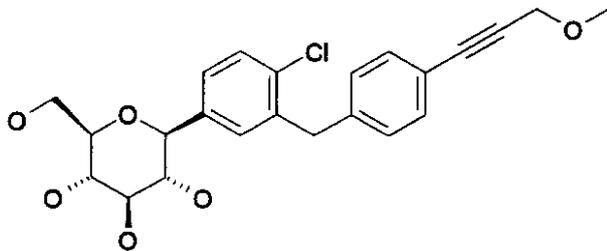
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 402 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0115】

〔実施例8〕

## 【0116】

## 【化38】



## 【0117】

1-クロロ-2-(4-メトキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン：

2mLのメタノール中の0.11gの1-クロロ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-2-(4-メトキシメチルエチニル-ベンジル)-ベンゼンの溶液に、0.85mLの1M水酸化カリウム水溶液を加える。溶液を周囲温度で1時間攪拌してから酢酸エチルで希釈する。結果の溶液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール 9:1 2:1)に通してろ過する。

収量：0.075g(理論の95%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 450/452 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

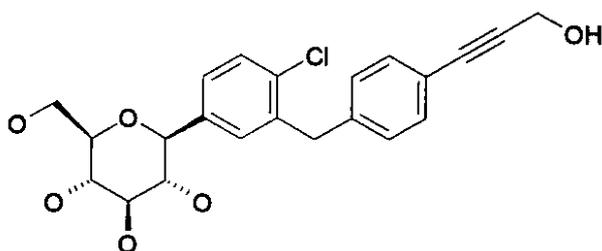
## 【0118】

以下の化合物は、実施例8と同様に得られる。

(9) 1-クロロ-2-(4-ヒドロキシメチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

## 【0119】

## 【化39】



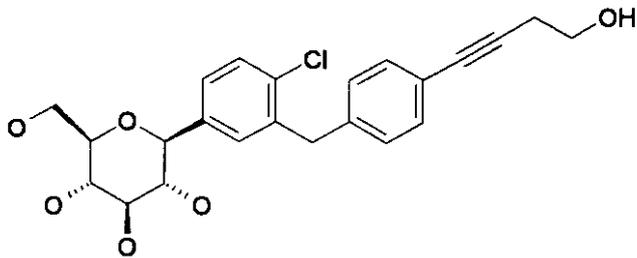
## 【0120】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 436/438 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(10) 1-クロロ-2-(4-ヒドロキシエチルエチニル-ベンジル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【 0 1 2 1 】

【 化 4 0 】



10

【 0 1 2 2 】

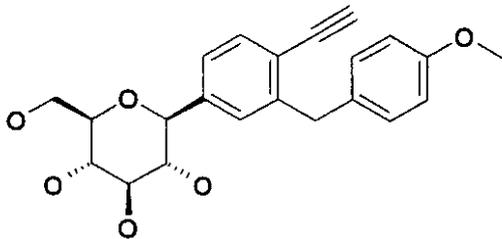
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 450/452 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

以下の化合物も上記実施例又は文献公知の他の方法と同様に得られる。

(11)1-エチニル-2-(4-メトキシ-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【 0 1 2 3 】

【 化 4 1 】



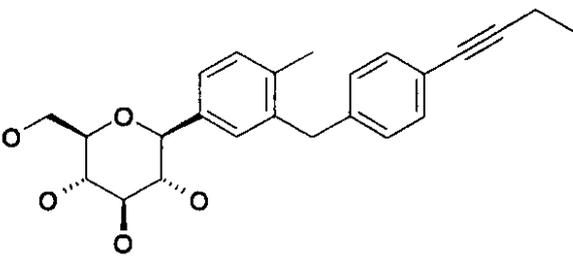
20

【 0 1 2 4 】

(12)1-メチル-2-(4-ブチン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【 0 1 2 5 】

【 化 4 2 】



30

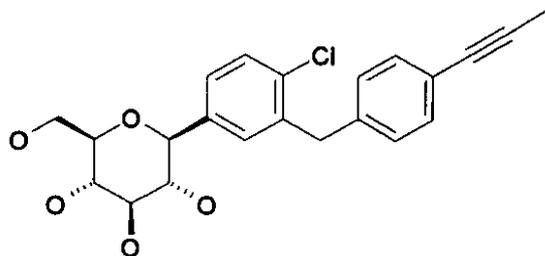
【 0 1 2 6 】

(13)1-クロロ-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【 0 1 2 7 】

40

【化43】



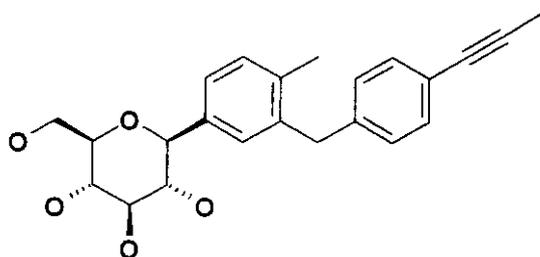
【0128】

(14)1-メチル-2-(4-プロピン-1-イル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

10

【0129】

【化44】



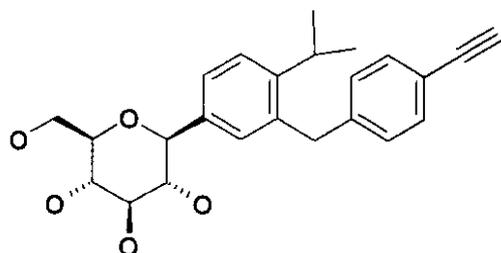
20

【0130】

(15)1-イソプロピル-2-(4-エチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【0131】

【化45】



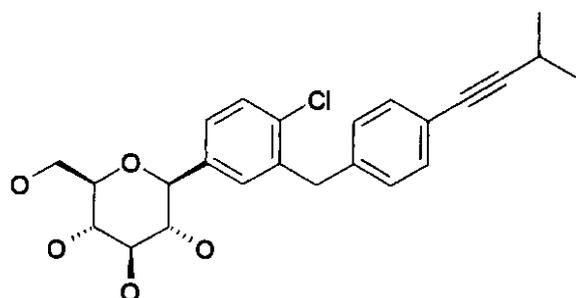
30

【0132】

(16)1-クロロ-2-(4-イソプロピルエチニル-ベンジル)-4-( -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン

【0133】

【化46】



40

【0134】

以下に数例の製剤を示すが、用語“活性物質”は、本発明の1種以上の化合物を意味し、そのプロドラッグ又は塩も含まれる。上述したように、1種又は追加の活性物質と併用

50

した製剤の場合、用語“活性物質”はその追加の活性物質をも包含する。

【0135】

〔実施例A〕

〔100mgの活性物質を含む錠剤〕

組成：

1錠は以下の成分を含む：

活性物質	100.0mg	
ラクトース	80.0mg	
コーンスターチ	34.0mg	
ポリビニルピロリドン	4.0mg	10
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg	
	220.0mg	

調製方法：

活性物質、ラクトース及びスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。この湿潤組成物を篩い(メッシュサイズ2.0mm)、ラック型乾燥器で50にて乾燥させた後、再び篩って(メッシュサイズ1.5mm)潤沢剤を加える。完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

直径：10mm、二平面、両面に小面を有し、片面にノッチを有する。

【0136】

〔実施例B〕

〔150mgの活性物質を含む錠剤〕

組成：

1錠は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg	
粉末ラクトース	89.0mg	
コーンスターチ	40.0mg	
コロイドシリカ	10.0mg	
ポリビニルピロリドン	10.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg	30
	300.0mg	

製法：

ラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合した活性物質を20%のポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmの篩いに通す。45で乾燥させた顆粒を再び同じ篩いに通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、フラット

【0137】

〔実施例C〕

〔150mgの活性物質を含む硬ゼラチンカプセル剤〕

組成：

1カプセルは以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg	
コーンスターチ(乾燥)	約180.0mg	
ラクトース(粉末)	約87.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg	
	約420.0mg	

製法：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩いを通し、適切な装置を用いて

10

20

30

40

50

均質に混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填物：約320mg

カプセルシェル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル。

【 0 1 3 8 】

〔実施例D〕

〔150mgの活性物質を含む座剤〕

組成：

1座剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg	
ポリエチレングリコール1500	550.0mg	10
ポリエチレングリコール6000	460.0mg	
ポリエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg	
	2,000.0mg	

製法：

座剤練薬を融かした後、その中に活性物質を均質に分布させ、該融成物をチルド型に注ぐ。

【 0 1 3 9 】

〔実施例E〕

〔10mgの活性物質を含むアンプル〕

組成：

20

活性物質	10.0mg
0.01N 塩酸 適量	
2回蒸留水を加えて	2.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、無菌ろ過して2mlのアンプルに移す。

【 0 1 4 0 】

〔実施例F〕

〔50mgの活性物質を含むアンプル〕

組成：

30

活性物質	50.0mg
0.01N 塩酸 適量	
2回蒸留水を加えて	10.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、無菌ろ過して10mlのアンプルに移す。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/056806

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07H7/04 A61K31/7042		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/114390 A1 (WASHBURN WILLIAM N [US] ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) cited in the application abstract	1-11
A	WO 02/083066 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GOUGOUTAS JACK Z [US]) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application abstract	1-11
A	WO 03/099836 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ELLSWORTH BRUCE [US]; WASHBURN WILLIAM N) 4 December 2003 (2003-12-04) claims	1-11
-/-		
<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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2006		Date of mailing of the international search report 27/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gohlke, Pascale

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2005/056806
---------------------------------------------------

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/092877 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) Beispiele pages 74-79	1-11
E	WO 2006/089872 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 31 August 2006 (2006-08-31) claims	1-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/056806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003114390	A1	19-06-2003	NONE
WO 02083066	A2	24-10-2002	AT 318272 T 15-03-2006 CA 2444481 A1 24-10-2002 DE 60209343 T2 26-10-2006 DK 1385856 T3 15-05-2006 EP 1385856 A2 04-02-2004 ES 2258141 T3 16-08-2006 JP 2004536047 T 02-12-2004
WO 03099836	A	04-12-2003	AU 2003237886 A1 12-12-2003 BR 0311323 A 15-03-2005 CA 2486539 A1 04-12-2003 CN 1653075 A 10-08-2005 EP 1506211 A1 16-02-2005 HR 20041084 A2 30-06-2005 JP 2005531588 T 20-10-2005 MX PA04011371 A 14-02-2005 UA 77306 C2 15-03-2005 ZA 200409295 A 22-02-2006
WO 2005092877	A1	06-10-2005	AR 048041 A1 22-03-2006 AU 2005225511 A1 06-10-2005 CA 2557801 A1 06-10-2005
WO 2006089872	A	31-08-2006	US 2006189548 A1 24-08-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 1/18	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72)発明者 アイケルマン ペーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ネルケンヴェーク 9

(72)発明者 パーソーミアン エドワード レオン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 7 0 サラトガ モード アベニュー 1 8 6 4 0

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フューネルフェルトシュトラッセ 4 6

Fターム(参考) 4C062 AA18

4C063 AA01 BB08 CC78 DD10 DD73 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BC21 GA02 GA07 GA16 MA01 MA04

NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA83 ZB21 ZC20 ZC21

ZC31 ZC33 ZC35