

明 細 書

発明の名称：便秘症の予防又は治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、便秘症の予防又は治療薬に関し、更に詳細には、ナトリウム依存性グルコース共輸送体1（sodium-dependent glucose cotransporter 1、以下、SGLT1と記載する場合もある）を阻害する化合物を有効成分として含有する便秘症の予防又は治療薬に関する。

背景技術

[0002] 便秘および便秘症は、便通の回数と排便量が減少し、便の排泄に苦痛あるいは困難を伴う状態をいう。食生活の変化、運動不足、時間に拘束されストレスの多い社会生活、人口の高齢化により便秘症の頻度は増加していると推定される。

[0003] 正常な状態では、摂取された食物の消化吸收の末、不消化物となった腸内容物は小腸から大腸に送られる。大腸では水分が吸収されながら固形化し、蠕動運動により肛門側に移動しS状結腸に達して貯留する。貯留した便が、大蠕動と呼ばれる収縮運動により直腸内に流入すると、直腸壁が進展しその刺激により脊髓の排便中枢に伝わり、排便反射が生じて、肛門括約筋の弛緩、直腸の収縮が引き起こされる。同時に脳に便意として認識され、随意的に腹圧を高め、排便が行われる。便秘症の成因は、下部消化管の自律神経機能、運動機能あるいは排便反射機能の低下、腸管における水分過吸収、腸液分泌低下等によるとされる。

[0004] 主な便秘症として、例えば機能性便秘、器質性便秘、症候性便秘、薬物性便秘が知られる。機能性便秘には、一過性単純性便秘、大腸の蠕動運動が低下することによる弛緩性便秘、自律神経を介した結腸の緊張亢進による痙攣性便秘、直腸に便が到達しても排便反射が弱いことによる直腸性便秘などが知られる。器質性便秘は、腸管あるいは腸管周辺の基礎疾患により腸管が閉

塞あるいは狭窄することが原因となる。症候性便秘は、代謝性疾患、内分泌疾患、神経疾患、筋異常性疾患などの基礎疾患の症状の一部である。薬物性便秘をきたす薬剤として、抗コリン作用を有する向精神薬あるいは抗うつ薬、モルヒネなどの麻薬、ビンカアルカロイド系抗癌剤などが知られる。

[0005] また、腹部不快感あるいは腹痛が存在し、排便により軽減あるいは消失する過敏性腸症候群における便通異常として、便秘が認められる。高齢者では腸管の加齢による生理的变化に伴う便秘が認められる。男性に比べて女性で便秘の頻度が高く、腹筋が弱いなどの特徴、月経周期におけるホルモンの作用などが原因として挙げられる。妊婦においても、ホルモンの作用および腸管圧迫、横隔膜の運動性低下、腹筋の低下などの影響により便秘がみられる。また、うつ、不安神経症などの精神疾患の身体症状として便秘がみられる（非特許文献1及び2）。

[0006] 便秘症に使用される薬剤として、酸化マグネシウムなどの塩類下剤あるいはD-ソルビトールなどの糖類下剤に分類される浸透圧性下剤、ポリカルボフィルカルシウムなどの膨張性下剤、センノシド類などの刺激性下剤、ジオクチルソジウムスルホサクシネートなどの浸潤性下剤などが挙げられる。プルカロプリド（prucalopride）などの5-ヒドロキシトリプタミン4（5-HT₄）受容体アゴニスト、ルビプロストン（lubiprostone）などのタイプ-2クロライドチャンネル（ClC-2）アゴニストなども使用される。グリセリンなどは浣腸薬として使用される。

[0007] 便秘症の薬物治療では、まず塩類下剤あるいは膨張性下剤が使用される。塩類下剤である酸化マグネシウムは、高齢者あるいは腎障害時などでの高マグネシウム血症に注意を要する。膨張性下剤であるポリカルボフィルカルシウムは、作用は穏やかで効果の発現に時間を要する。これら薬剤で不十分な場合は、刺激性下剤が使用される。刺激性下剤は、大腸の腸管神経叢に作用し蠕動運動を亢進させるが、長期使用で習慣性となり、神経叢の萎縮が生じ大腸の弛緩を悪化させる。その使用は可能な限り少量で短期間に留められる。したがって、作用は穏やかであって、速やかに効果が発現するような、よ

り安全で有効な、副作用の少ない便秘症治療薬があれば、多くの患者にとって有益であると期待される。さらに、刺激性下剤は、粘膜刺激作用があるので、胃で溶けだしたり、胃酸で分解されると、胃の粘膜が刺激され、激しい胃痛、吐き気や嘔吐などの副作用があるため、座薬として用いることが好ましいとされている。そこで、簡便で最も望ましい経口投与においても、副作用の問題がなく、また、酸性の強い胃～中性の腸において、活性成分が化学的に安定で、代謝も受けずに標的部位である腸で薬効を発揮することが望まれる。

[0008] さて、ナトリウム依存性グルコース共輸送体1 (sodium-dependent glucose cotransporter 1、SGLT1) は小腸上皮細胞に主に存在し、食事に含まれる炭水化物の消化より生じるグルコース及びガラクトースの吸収を担うナトリウム共輸送体である。この小腸に存在するSGLT1を阻害する化合物は、糖の吸収を抑制することから、血糖低下薬、糖尿病治療薬あるいは肥満症治療薬として有用であるとして、医薬品開発が行われている。SGLT1を阻害する化合物として、DSP-3235 (KGA-2727、GSK1614235) (特許文献1)、SAR474832 (非特許文献3)、LX4211 (特許文献2) の他、いくつかの化合物 (特許文献3及び4) が報告されている。しかしながら、これらのSGLT1を阻害する化合物に便秘症の予防又は治療効果は知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第WO2004/018491号

特許文献2：国際公開第WO2008/042688号

特許文献3：国際公開第WO2010/095768号

特許文献4：国際公開第WO2012/023598号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：medicina, 2012, 49 (2), 199-202

非特許文献2：別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 12「消化管症候群（下）」，2009，422-427

非特許文献3：49th Annu. Meet. Soc. Toxicol. (March 7-11, Salt Lake City) 2010, Abstr 2100.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、便秘症の予防又は治療に有用な新たな治療薬を提供することを目的とする。本発明の他の目的は、作用は穏やかであって、速やかに効果が発現するような、より安全で有効な、副作用の少ない便秘症の治療薬を提供することである。本発明の他の目的は、経口投与においても、副作用の問題がなく、また、酸性の強い胃～中性の腸において、活性成分が化学的に安定で、代謝も受けずに標的部位である腸で薬効を発揮する便秘症の治療薬を提供することである。

課題を解決するための手段

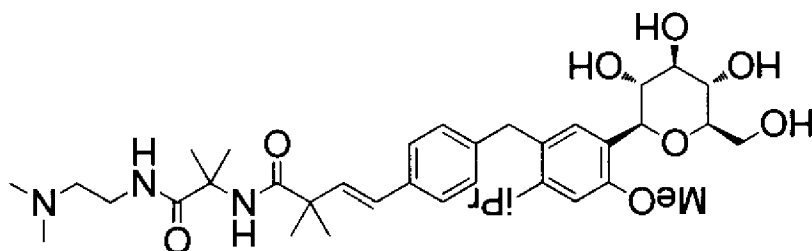
[0012] 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、SGLT1を阻害する化合物、特に下記式（1）で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物が、優れた便秘症改善作用を有することを見出した。また、本発明者らは、式（1）で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物は、胃～小腸の消化管環境下で化学的に安定で、代謝も受けないため、少ない量で、速やかに効果を発揮すること、さらに、式（1）の化合物は、小腸から生体内にほとんど吸収されずに作用を発揮するので、有効量以上でも副作用が少ないことも見出した。

[0013] すなわち、本発明は、

（1）SGLT1を阻害する化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する便秘症の予防又は治療薬、

（2）SGLT1を阻害する化合物が下記式（1）で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物である（1）に記載の便秘症の予防又は

治療薬、
[0014] [化1]



である。

発明の効果

[0015] 本発明により、SGLT1を阻害する化合物を有効成分として含有する優

れた便秘症の予防又は治療薬を提供することが可能となった。式(1)で代表される4-イソプロピルフェニル化合物は、作用が穏やかであって、速やかに効果を発現するので、より安全で有効な、副作用の少ない便秘症の治療薬を提供することができる。また、式(1)で代表される4-イソプロピルフェニル化合物は、経口投与においても、副作用の問題がなく、また、酸性の強い胃～中性の腸において、活性成分が化学的に安定で、代謝も受けずに標的部位である腸で薬効を発揮することができ

図面の簡単な説明

[0016] [図1]式(1)で示される化合物の投与によって、便秘症モデルラットにおける便秘症改善効果(便の湿重量増加)を示す図面である。

[図2]式(1)で示される化合物の投与によって、便秘症モデルラットにおける便秘症改善効果(便の水分含量増加)を示す図面である。

[図3]式(1)で示される化合物の投与によって、便秘症モデルラットにおける便秘症改善効果(便の湿重量増加)を示す図面である。

[図4]式(1)で示される化合物の投与によって、便秘症モデルラットにおける便秘症改善効果(便の水分含量増加)を示す図面である。

発明を実施するための形態

[0017] 以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明するとともに、本発明を詳細に説明するが、本発明は例示されたものに特に限定されない。

[0018] 本願明細書における「便秘症の予防又は治療薬」とは、便秘症を改善する医薬であり、排便を促すために用いられる。

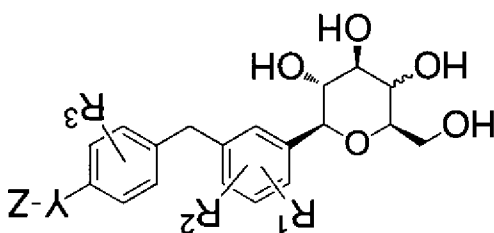
[0019] 本願明細書における「便秘症」とは、便通の回数と排便量が減少し、便の排泄に苦痛あるいは困難を伴う症状を示し、急性あるいは慢性に発症する各種便秘症、例えば機能性便秘、器質性便秘、症候性便秘、薬物性便秘等が含まれる。また、過敏性腸症候群における便秘、高齢者における腸管の加齢による生理的変化に伴う便秘、月経周期におけるホルモンの作用などによる女性の便秘、妊婦における便秘、うつあるいは不安神経症などの精神疾患の身体症状としての便秘等も含まれる。さらに、排便があっても、排便時に便が出きらない、あるいは腹部が張るなどの残便感、不快感があっても該「便秘症」に含まれる。また、本発明の便秘症の予防又は治療薬は、上記各種便秘症の予防又は治療に限られず、排便を促す医薬として、消化管検査時又は腹部手術前後における腸管内容物の排除、術後の排便補助、造影剤投与後の排便の促進等のために用いることができる。消化管内の不消化物や毒物など有害物質の排泄等のための薬剤としても用いることができる。さらに、高血圧、脳卒中、脳梗塞、心筋梗塞等の危険性を有する場合の排便促進等のための薬剤としても用いることができる。

[0020] 本願明細書における「SGLT1を阻害する化合物」としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

(i) 国際公開第WO2007/136116号に記載の、下記一般式(II)で示されるC-フェニル グルシトール化合物、

[0021]

[化2]

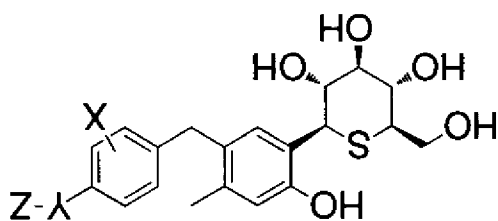


(II)

[0022] (なお、式 (II) 中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、及び Z の定義は、国際公開第 WO 2007/136116 号の記載による。)

(!!) 国際公開第 WO 2008/001864 号に記載の、下記一般式 (III) で示される C-フエニル 1-チオグルシトール化合物、

[0023] [化3]



(III)

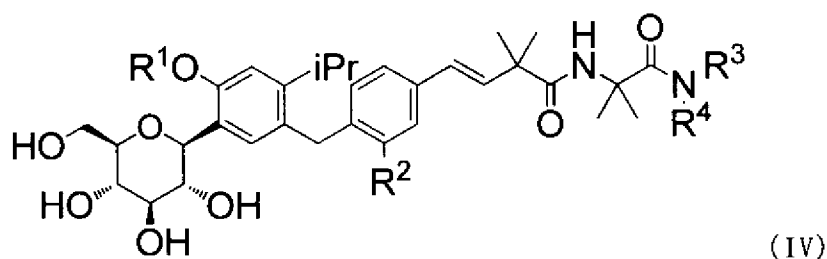
[0024] (なお、式 (III) 中の置換基 X 、 Y 、及び Z の定義は、国際公開第 WO 2008/001864 号の記載による。)

(!!!) 国際公開第 WO 2008/072726 号に記載の、下記に示される 1-フエニル 1-チオ-D-グルシトール化合物：

(1S) -1, 5-アピヒドロ-1-[4-メチル-5-(4-メチルペンシル)-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシフエニル]-1-チオ-D-グルシトール、
 (1S) -1, 5-アピヒドロ-1-[5-(4-エチルペンシル)-2-ヒドロキシ-4-メチルフエニル]-1-チオ-D-グルシトール、
 (1S) -1, 5-アピヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-4-メチル-5-(4-メチルペンシル)-1-チオ-D-グルシトール] フエニル] -1-チオ-D-グルシトール、
 (1S) -1, 5-アピヒドロ-1-[4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-

(4-メチルベンジル) フェニル] - 1-チオ-D-グルシトール、
 (1S) - 1, 5-アンヒドロ-1- [4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-
 (4-エチルベンジル) フェニル] - 1-チオ-D-グルシトール、
 (1S) - 1, 5-アンヒドロ-1- [4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-
 (4-メトキシベンジル) フェニル] - 1-チオ-D-グルシトール、
 (iv) 国際公開第WO2010/095768号に記載の、下記一般式 (IV)
) で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物、

[0025] [化4]



[0026] (なお、式 (IV) 中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の定義は、国際公開第 WO2010/095768号に記載されており、具体的には、

R^1 は水素原子、又は C_{1-4} アルキル基であり、

R^2 は水素原子、又はメチル基であり、

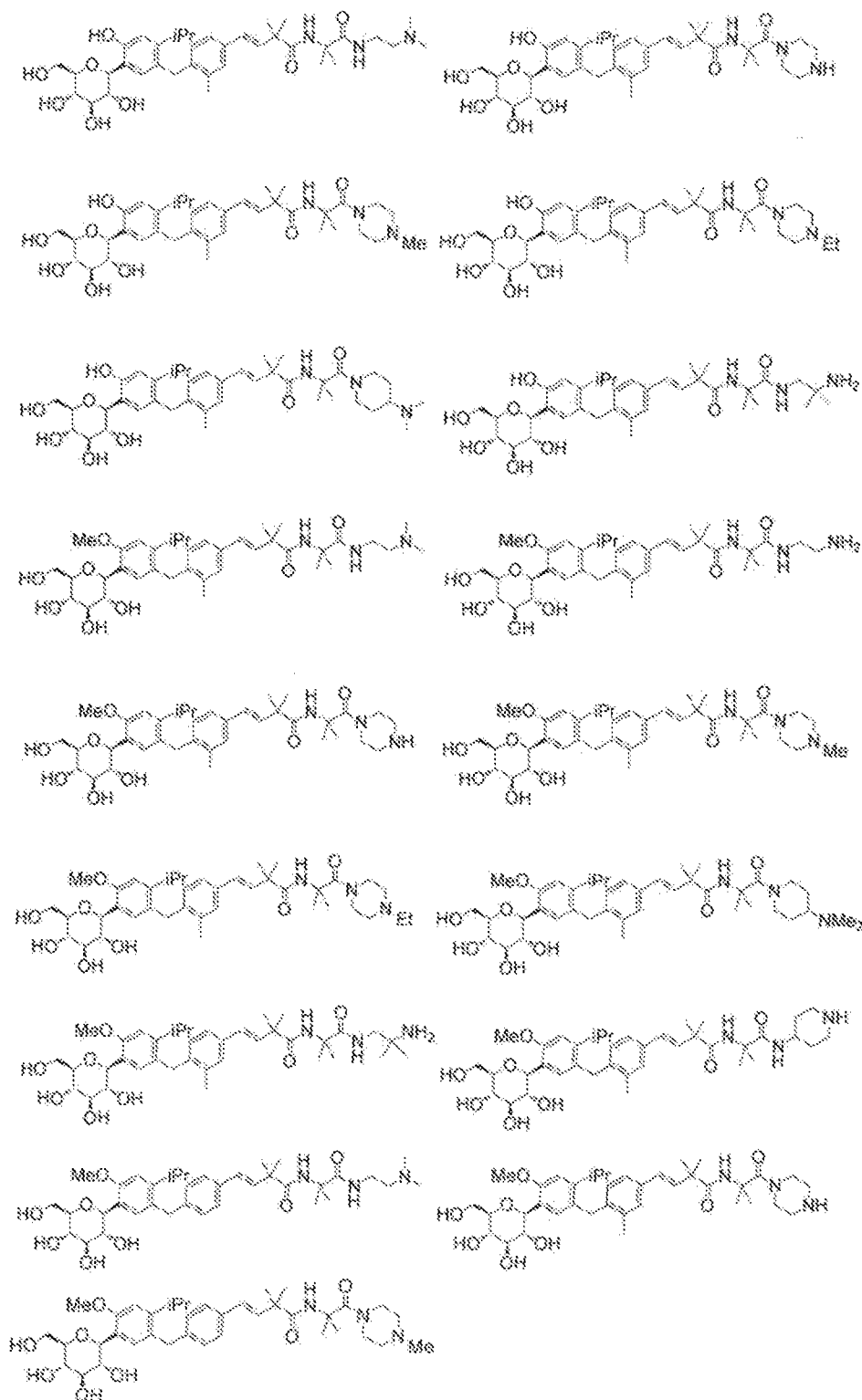
R^3 は “アミノ基若しくはジ C_{1-4} アルキルアミノ基で置換された C_{1-4} アルキル基”、又はピペリジル基であり、

R^4 は水素原子であり、又は R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共にピペリジノ基若しくはピペラジニル基を形成し、それらは C_{1-4} アルキル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよい。)

前記一般式 (IV) で示される化合物のうち、より具体的な化合物は下記である。

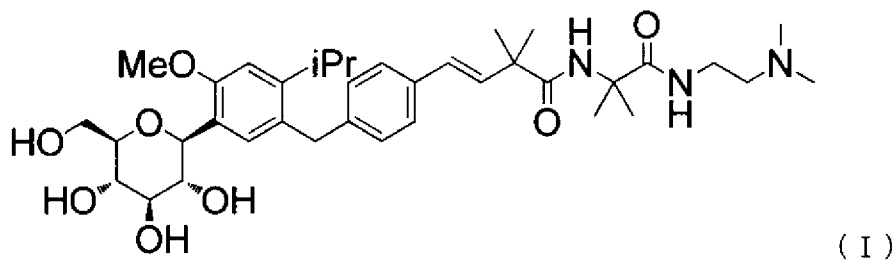
[0027]

[化5]



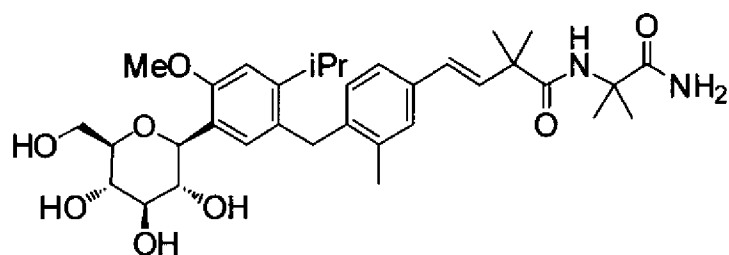
[0028] なお、前記式 (I) で示される化合物は、上記一般式 (IV) で示される化合物のうちの1つである。

[0029] [化6]



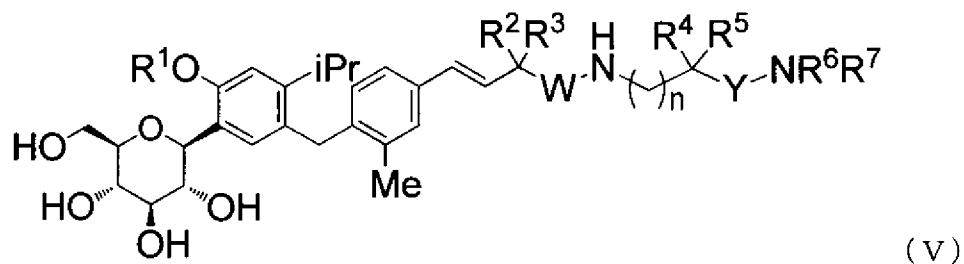
[0030] (v) 国際公開第WO2012/023600号に記載の、(E)-N-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(4-(2-イソプロピル-4-メトキシ-5-((2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンジル)-3-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルブター-3-エンアミド

[0031] [化7]



[0032] (vi) 国際公開第WO2012/023582号に記載の、下記一般式(V)で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物、

[0033] [化8]

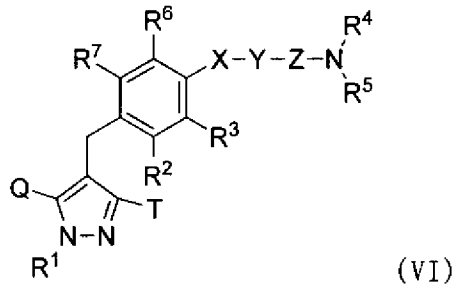


[0034] (なお、式(V)中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、W、Y、及びnの定義は、国際公開第WO2012/023582号の記載による

。)

(vii) 国際公開第WO2004/014932号に記載の、下記一般式(VI)で示されるピラゾール化合物、

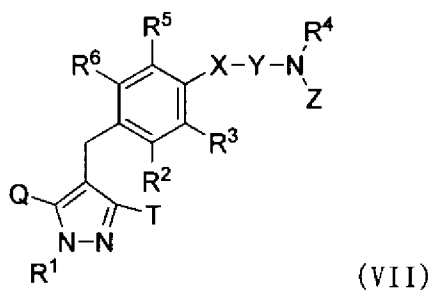
[0035] [化9]



[0036] (なお、式(VI)中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Q、T、X、Y、及びZの定義は、国際公開第WO2004/014932号の記載による。)

(viii) 国際公開第WO2004/018491号に記載の、下記一般式(VII)で示されるピラゾール化合物、

[0037] [化10]

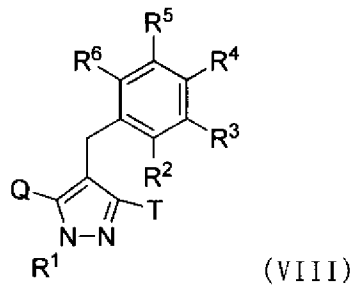


[0038] (なお、式(VII)中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Q、T、X、Y、及びZの定義は、国際公開第WO2004/018491号の記載による。)

(ix) 国際公開第WO2004/019958号に記載の、下記一般式(VIII)で示されるピラゾール化合物、

[0039]

[化11]



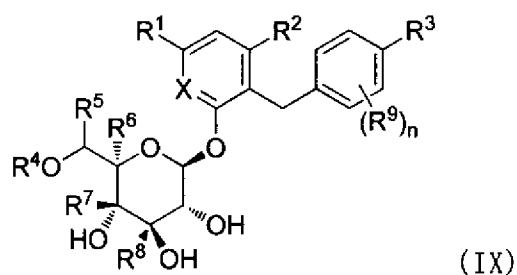
[0040] (なお、式 (VIII) 中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Q 、及び T の定義は、国際公開第 WO 2004/019958 号の記載による。)

(x) 国際公開第 WO 2009/084531 号及び国際公開第 WO 2009/128421 号に記載の、3-(3-{4-[3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド、

(xi) 国際公開第 WO 2004/050122 号に記載の、5-ヒドロキシ-3-メチル-2-{4-[3-(3-ピリジルメチル)ウレイド]ベンジル}フェニル β -D-グルコピラノシド、及び 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-グアニジノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール、

(xii) 国際公開第 WO 2008/016132 号に記載の、下記一般式 (IX) で示されるベンジルフェニルグルコピラノシド化合物、

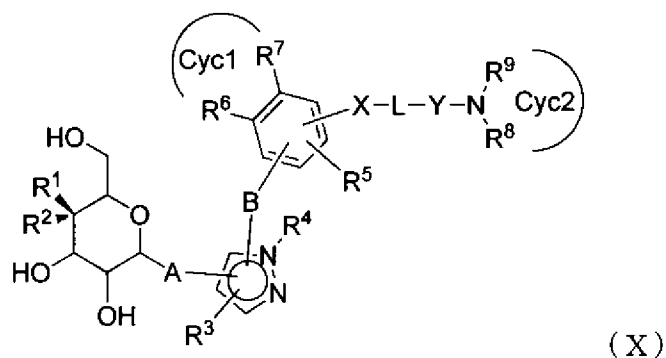
[0041] [化12]



[0042] (なお、式 (IX) 中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X 、及び n の定義は、国際公開第 WO 2008/016132 号の記載による。)

(xiii) 国際公開第WO2005/121161号に記載の、下記式一般 (X) で示されるフルオログルコシド化合物、

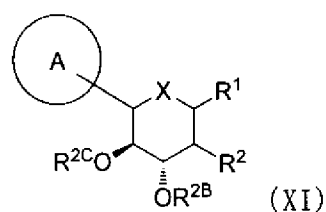
[0043] [化13]



[0044] (なお、式(X)中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、A、B、X、L、Y、Cyc1、及びCyc2の定義は、国際公開第WO 2005/121161号の記載による。)

(xiv) 国際公開第WO2008/042688号に記載の、下記式一般 (XI) で示される化合物。

[0045] [化,14]



[0046] (なお、式 (XI) 中の置換基 R^1 、 R^2 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 A 、及び X の定義は、
国際公開第 WO 2008/042688 号の記載による。)

当該「SGLT1を阻害する化合物」は、製薬学的に許容される塩を形成してもよく、また、水和物をはじめ、各種溶媒和物を形成してもよい。式(1)化合物は、結晶形を形成することができ、その結晶形は、WO2012/0

23598に記載されている。

[0047] 本願明細書における「塩」としては、SGLT1を阻害する化合物と製薬学的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されないが、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸、モノセバシン酸のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、又は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

[0048] 本願明細書における「SGLT1を阻害する化合物」は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、(R)および(S)の別々の光学活性体として、およびラセミ体又は(RS)混合物として存在し得る。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含むものも含む。そして、ジアステレオマーは、当業者によく知られた方法、例えば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物には、シス体、トランス体等の幾何異性体が存在することがある。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだものも含む。

[0049] SGLT1を阻害する化合物の、SGLT1に対する阻害活性は、公知の

方法によって測定することができる。

[0050] よって、本発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者であれば、前述の公知の測定方法を用いることにより、いかなる化合物についても、そのSGLT1に対する阻害活性を測定し、SGLT1を阻害する化合物を同定することができる。

[0051] 以下に、本発明にかかるSGLT1を阻害する化合物が便秘症を改善する医薬組成物として有用であることを示す試験例を記載する（試験例1）。該試験において使用した化合物は、前記式（I）で示される化合物（（1S）-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(4-{(1E)-4-[(1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]-3, 3-ジメチル-4-オキソブター-1-エン-1-イル}ベンジル)-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール）である。

[0052] 該化合物（I）は、国際公開第WO2010/095768号のExample 15-2で既に開示された化合物であり、当該文献に記載の方法により得ることができる。また、該化合物の結晶は、国際公開第WO2012/023598号に記載の方法により得ることができる。

[0053] また、該化合物（I）は、後述の参考例に示す方法でも得ることができる。

[0054] 現在までに、前記（i）～（xiv）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩が、SGLT1を阻害する化合物として知られている。これらの公知化合物のSGLT1阻害作用は、前述したように、公知の手法に従って確認することができる。

[0055] そして、SGLT1阻害作用を確認することができた化合物又はその製薬学的に許容される塩は、本発明にかかる便秘症を改善する医薬組成物の有効成分として有用である。

[0056] 「SGLT1を阻害する化合物」として好ましい化合物は、例えば、上記（iv）～（v）に記載された4-イソプロピルフェニル グルシトール化

合物又はその製薬学的に許容される塩である。

[0057] 特に、好ましい化合物は、式(1)で示される以下の化合物である：

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(4-{(1E)-4-[(1-
-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-メチル-1-オキソ
プロパン-2-イル)アミノ]-3,3-ジメチル-4-オキソブター-1-
エン-1-イル}ベンジル)-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)
フェニル]-D-グルシトール。

[0058] 本発明の便秘症の予防又は治療薬は、様々な方法によって製造することが可能であり、例えば、前述の文献に記載の方法によって製造することができる。

[0059] 本発明の便秘症の予防又は治療薬は、経口又は非経口によって投与することができる。投与方法としては、経口による投与が好ましい。

[0060] 本発明の便秘症の予防又は治療薬は、前述のSGLT1を阻害する化合物又はその製薬学的に許容される塩と、公知の担体、希釈剤等を適宜用い、適切な医薬組成形態に製剤化することにより調製できる。具体的には、経口剤では、錠剤、粉末、散剤、顆粒剤、液剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤等として使用できる。

[0061] 本発明の便秘症の予防又は治療薬は、慣用の方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤等が挙げられる。

[0062] 本発明の便秘症の予防又は治療薬を経口剤の形態とする場合は、発明の効果を損なわない質的及び量的範囲で、必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、ビタミン、アミノ酸、生薬、天然物、賦形剤、pH調整剤、清涼化剤、懸濁化剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味剤、界面活性剤、可塑剤、香料、安定化剤等を混合することができる。

[0063] 賦形剤としては、例えば、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニトール、マルトース、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム

等が、崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等が、結合剤としては、例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等が、安定化剤としては、例えば乳糖、マンニトール、マルトース、ポリソルベート類、マクロゴール類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

[0064] 本発明の便秘症の予防又は治療薬の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の便秘症患者に経口投与する場合、通常1回量として有効成分0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～200mgであり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましく、食前又は食後に投与するのが好ましい。

[0065] 本発明により、便秘症を改善する新規な便秘症治療薬を提供することができる。本発明の便秘症の予防又は治療剤は、便秘又は便秘症の予防若しくは治療又は排便を促す医薬として有用である。また、本発明にかかるSGLT1を阻害する化合物又はその製薬学的に許容される塩は、SGLT1に対し優れた阻害作用を示し、且つ、便秘又は便秘症の予防若しくは治療又は排便を促進する医薬として有用である。従って、本発明にかかる医薬組成物および本発明にかかるSGLT1を阻害する化合物は、各種便秘症の予防又は治療薬として有用で、急性あるいは慢性的に発症する各種便秘症、例えば機能的便秘、器質性便秘、症候性便秘、薬物性便秘等、また、過敏性腸症候群における便秘、高齢者における腸管の加齢による生理的变化に伴う便秘、月経周期におけるホルモンの作用などによる女性の便秘、妊婦における便秘、うつあるいは不安神経症などの精神疾患の身体症状としての便秘等の予防又は治療薬として有効である。また、本発明にかかる医薬組成物および本発明にかかるSGLT1を阻害する化合物は、上記各種便秘症の予防又は治療に限られず、排便を促す医薬として、消化管検査時又は腹部手術前後における腸管内容物の排除、術後の排便補助、造影剤投与後の排便の促進等において有

用である。消化管内の不消化物や毒物など有害物質の排泄等のための薬剤としても有用である。さらに、高血圧、脳卒中、脳梗塞、心筋梗塞等の危険性を有する場合の排便促進等のための薬剤として有用である。

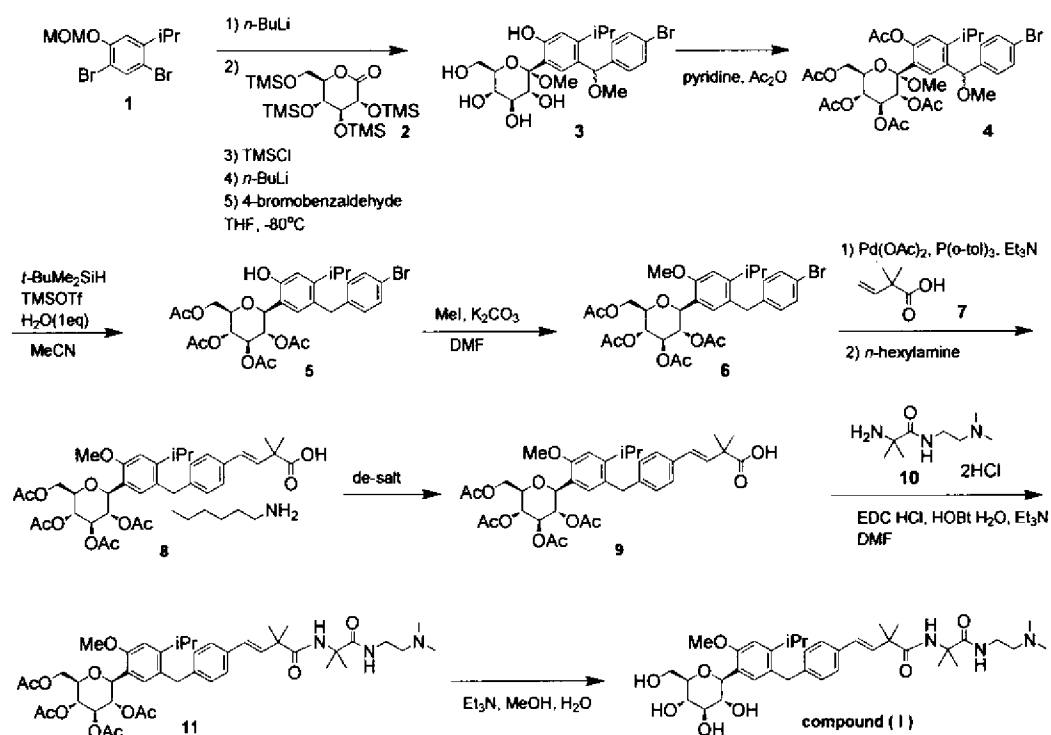
[0066] 以下に、参考例、試験例及び製剤例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0067] 参考例として、化合物（I）の合成方法を示す。

[0068] 化合物 (1) は、以下に示すスキーム 1 に従って製造することができる。

スキーム 1 化合物 (I) の製造

[0069] [化15]



[0070] (スキーム中、MOM：メトキシメチル、TMS：トリメチルシリル)

参考例 1

[0071] 化合物 (I) の製造

工程1：化合物3の製造

化合物 1 (95.0 g, 281 mmol) のテトラヒドロフラン (1395 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.66 M, 111 mL) を $-75 \sim -72^{\circ}\text{C}$ にて 45 分かけて滴下し -75

～72℃にて33分撹拌した。続いて化合物2 (138g, 295mmol) のチトラヒドロラン (400mL) 溶液を、-78～-73℃にて1時間37分かけて滴下し-76～-73℃にて20分撹拌した。続いて、トリメチルシリルクロリド (32.1g, 295mmol) を、-76～-73℃にて5分かけて滴下し-76～-73℃にて1時間15分撹拌した。続いて、n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 (2.66M, 153mL) を-76～-72℃にて1時間5分かけて滴下し-76～-72℃にて20分撹拌した。続いて、4-プロモベンズアルデヒド (57.2g, 309mmol) のチトラヒドロラン (400mL) 溶液を、-75～-72℃にて1時間5分かけて滴下し-75～-72℃にて20分撹拌した。反応液に水 (1430mL) とトルエン (1430mL) を加え有機層と水層に分離した。有機層を減圧下留去後、残渣をメタノール (1378mL) に溶解した溶液に、メタンスルホン酸 (2.70g, 28.1mmol) を加え1時間加熱還流した。25℃に冷却後、トリエチルアミン (5.69g, 56.2mmol) を加えた。続いて、減圧下留去後、残渣をトルエン (634mL) に溶解した溶液を水にて3回洗浄し、有機層と水層に分離した。有機層に1M水酸化ナトリウム水溶液 (350mL) とトルエン (550mL) を加え撹拌し、有機層と水層に分離した。水層にトルエン250mLを加え撹拌後、有機層と水層に分離した。水層に1M塩酸 (400mL) とトルエン (550mL) を加え撹拌し、有機層と水層に分離した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液 (550mL) にて洗浄し、有機層と水層に分離した。有機層を減圧下留去して得られた粗生成物 (111g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=20：1、10：1、5：1 (v/v) にて順次溶出] に付し、純度の高いフラクションを濃縮し、化合物3 (110g) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 基準物質：TMS (0.00 ppm)

δ : 0.93 (1.65H, d, J = 6.6 Hz), 0.94 (1.35H, d, J = 6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.99 (1.65H, s), 3.04 (1.35H, s), 3.05 (

^1H , septet, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.15 (1H , dd, $J = 8.9$ and 4.0 Hz), 3.25 (1.35H , s), 3.26 (1.65H , s), 3.29–3.38 (1H , m), 3.41–3.47 (1H , m), 3.57–3.60 (1H , m), 3.65–3.72 (2H , m), 4.70–4.78 (1H , m, exchangeable with D_2O), 4.87 (0.55H , d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, exchangeable with D_2O), 4.88 (0.45H , d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, exchangeable with D_2O), 5.03 (0.55H , d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, exchangeable with D_2O), 5.04 (0.45H , d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, exchangeable with D_2O), 5.44 (1H , s), 5.63 (1H , br s, exchangeable with D_2O), 6.66 (0.45H , s), 6.67 (0.55H , s), 7.15–7.24 (2H , m), 7.32 (0.55H , s), 7.38 (0.45H , s), 7.46–7.53 (2H , m), 8.80 (0.55H , s, exchangeable with D_2O), 8.82 (0.45H , s, exchangeable with D_2O).

^{13}C NMR (125 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) 基準物質 : $\text{DMSO}-d_6$ (39.5 ppm)

δ : 23.4, 23.5, 23.7, 27.46, 27.54, 48.5, 48.6, 56.20, 56.22, 59.7, 59.8, 69.26, 69.32, 73.8, 76.2, 81.1, 102.2, 102.3, 114.3, 114.4, 120.0, 120.1, 120.5, 127.5, 127.6, 129.0, 129.1, 129.3, 130.87, 130.90, 141.9, 142.1, 148.3, 148.4, 154.8.

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 551 $[(M+2)+\text{Na}]^+$, 549 $(M+\text{Na})^+$.

MS ESI/APCI dual nega, m/z : 527 $[(M+2)-\text{H}]^-$, 525 $(M-\text{H})^-$.

参考例 2

[0072] 工程 2 : 化合物 4 の製造

化合物 3 (8.92 g) のピリジン (30.0 mL) 溶液に、無水酢酸 (12.8 mL) を加え、 $22 \sim 27^\circ\text{C}$ にて 23 時間 40 分撹拌した。反応液を氷水浴にて冷却し、水 (30.0 mL) を加えて 10 分撹拌後、トルエン (50.0 mL) を加えた。有機層と水層に分離後、水層をトルエン (50.0 mL) にて抽出し、有機層と水層に分離した。合わせた有機層を 2 M 塩酸 (50.0 mL) にて 3 回洗浄、引き続き飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50.0 mL) 、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50.0 mL) にて順次洗浄し、有機層と水層に分離した。有機層を無水硫酸マグネシウム (7.02

g) にて乾燥後、溶媒を減圧下留去、引き続き減圧乾燥して粗生成物 (1.2 g) を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 (v/v) にて溶出] に付し、化合物 4 (1.10 g) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.06 (1.95H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.10 (1.05H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.15 (1.05H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.18 (1.95H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (1.05H, s), 1.92 (1.95H, s), 1.96 (1.05H, s), 1.98 (1.95H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (1.95H, s), 2.07 (1.05H, s), 2.34 (1.95H, s), 2.35 (1.05H, s), 3.04–3.13 (0.35H, m), 3.08 (1.95H, s), 3.17 (0.65H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.27 (1.05H, s), 3.30 (1.95H, s), 3.37 (1.05H, s), 3.98–4.09 (2H, m), 4.36–4.46 (1H, m), 5.13–5.21 (1H, m), 5.25–5.33 (1H, m), 5.44 (0.65H, s), 5.46 (0.35H, s), 5.54 (0.35H, t, $J = 9.6$ Hz), 5.56 (0.65H, t, $J = 9.6$ Hz), 6.92 (0.65H, s), 6.95 (0.35H, s), 7.03–7.08 (0.7H, apparent d as part of AA'XX' system, $J = 8.2$ Hz), 7.12–7.16 (1.3H, apparent d as part of AA'XX' system, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (0.65H, s), 7.39–7.43 (0.7H, apparent d as part of AA'XX' system, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (0.35H, s), 7.43–7.46 (1.3H, apparent d as part of AA'XX' system, $J = 8.2$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 基準物質 : CDCl_3 (77.0 ppm)

δ : 20.1, 20.4, 20.59, 20.62, 20.7, 21.3, 21.4, 22.9, 23.5, 23.8, 24.3, 28.5, 49.7, 49.8, 56.8, 57.1, 62.4, 68.69, 68.72, 68.78, 68.81, 71.4, 71.5, 72.5, 72.6, 80.4, 101.2, 121.37, 121.43, 122.1, 122.4, 124.5, 124.8, 128.5, 128.6, 128.7, 129.4, 131.4, 134.7, 135.2, 140.7, 140.8, 148.5, 148.6, 149.61, 149.64, 168.9, 169.0, 169.20, 169.24, 169.7, 170.0, 170.1, 170.5.

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 761 $[(M+2)+\text{Na}]^+$, 759 $(M+\text{Na})^+$, 756 $[(M+2)+$

$\text{NH}_4]^+$, 754 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$.

参考例 3

[0073] 工程 3 : 化合物 5 の製造

化合物 4 (9. 6 2 g) のアセトニトリル (9 6. 0 m L) 溶液に t e r t - ブチルジメチルシラン (6. 0 7 g) 及び水 (0. 2 3 5 m L) を加え、氷水浴にて冷却した。この混合物にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (1 0. 1 m L) を 1 ~ 7 ° C にて 1 3 分かけて滴下後、 5 ~ 1 1 ° C にて 1 時間 1 5 分攪拌した。反応液にトルエン (1 0 0 m L) を加え、この混合物を 3 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 0. 0 m L) にて 2 回洗浄した。有機層を減圧下留去後、残渣を減圧乾燥して無色アモルファスの粗生成物 (9. 2 9 g) を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、1 : 1 (v/v)、酢酸エチルにて順次溶出] に付し、無色粉末の化合物 5 (1. 1 2 g) を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 0.92 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.73 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.90 (1H, septet, J = 6.7 Hz), 3.83, 3.90 (2H, AB quartet, J = 15.9 Hz), 4.00–4.11 (3H, m), 4.91 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.04 (1H, t, J = 9.7 Hz), 5.26 (1H, t, J = 9.7 Hz), 5.34 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.72 (1H, s), 6.97–7.03 (2H, apparent d as part of AA'XX' system, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.38–7.43 (2H, apparent d as part of AA'XX' system, J = 8.4 Hz), 9.34 (1H, s, exchangeable with D_2O).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 基準物質 : $\text{DMSO}-d_6$ (39.5 ppm)

δ : 20.1, 20.3, 20.4, 20.5, 23.3, 23.8, 28.4, 36.8, 62.4, 68.5, 71.5, 72.8, 73.8, 74.6, 112.4, 118.6, 119.8, 126.9, 130.3, 130.6, 130.9, 141.3, 148.1, 154.5, 168.6, 169.4, 169.6, 170.1

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 659 $[(\text{M}+2)+\text{Na}]^+$, 657 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

MS (ESI/APCI dual nega, m/z : 635 $[(\text{M}+2)-\text{H}]^-$, 633 $(\text{M}-\text{H})^-$.

参考例 4

[0074] 工程 4 : 化合物 6 の製造

化合物 5 (170 g, 0.268 mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (85 mL) 溶液に炭酸カリウム (111 g, 0.804 mol) を加え、ヨウ化メチル (50.1 mL, 0.804 mol) を 6 分かけて加えた。反応混合物を室温にて 6 時間 30 分攪拌し、トルエン (852 mL) と水 (1.7 L) を加えた。有機層を分離し、これを水 (853 mL) で 2 回洗浄した後に、10% 塩化ナトリウム水溶液 (426 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗生成物 (203 g) を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [ヘキサン: 酢酸エチル=3:2 (v/v)] に付し、淡い茶色のアモルファス (170 g) を得た。これを、イソプロパノール (1020 mL) に溶解し、1 晩攪拌し、得られた結晶をろ取、乾燥し、化合物 6 (108 g) を無色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 基準物質: TMS (0.00 ppm)

δ : 1.04 (3 H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.76 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.91–3.06 (1H, m), 3.80–3.88 (4H, m), 3.91 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.06–4.18 (1H, m), 4.20–4.31 (1H, m), 4.82–4.93 (1H, m), 5.15–5.43 (3H, m), 6.77 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 671 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 666 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

参考例 5

[0075] 工程 5 : 化合物 8 の製造

化合物 6 (27.7 g, 42.7 mmol) のアセトニトリル (83.0 mL) 溶液にトリ-*o*-トリルホスフィン (2.60 g, 8.54 mmol)、化合物 7 (7.31 g, 64.0 mmol)、トリエチルアミン (23.7 mL, 171 mmol) 及び酢酸パラジウム (0.958 g, 4.27 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80~82℃にて 4 時間加熱還流した。27℃まで放冷した反応液にクロロホルム (54.0 mL) を加えてセ

ライト（登録商標）のパッド（11.9 g）にてろ過、引き続きクロロホルム（84.0 mL）洗浄した。ろ液及び洗液を減圧下留去して得た残渣（56.5 g）に酢酸エチル（150 mL）を加えて2.0 M塩酸（100 mL）、引き続き飽和塩化ナトリウム水溶液（100 mL）にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム（10.1 g）にて乾燥し、溶媒を減圧下留去後、減圧乾燥して淡黄色アモルファスの粗生成物（35.1 g）を得た。

[0076] 粗生成物を酢酸エチル（130 mL）に溶解した溶液にヘキシルアミン（4.53 g, 44.8 mmol）を加えて、油浴を用い加熱、攪拌し、55℃にてヘキサン（195 mL）を加えた。油浴をはずし、41℃にて種晶として化合物8（0.004 g）を添加し、21～41℃にて4時間47分攪拌した。析出した固体を吸引ろ過後、引き続き氷水浴にて冷却したヘキサン-酢酸エチル [3 : 2 (v/v)] 混合液（150 mL）にて洗浄した。得られた湿固体を減圧乾燥して無色固体の化合物8（26.7 g）を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.09–1.16 (4H, m), 1.16–1.24 (2H, m), 1.27 (6H, s), 1.43–1.54 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.047 (3H, s), 2.052 (3H, s), 2.59–2.66 (2H, m), 3.01 (1H, septet, $J = 6.9$ Hz), 3.80–3.85 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91, 3.93 (2H, AB quartet, $J = 16.1$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 12.3$ and 2.1 Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 12.3$ and 4.6 Hz), 4.85 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.22 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.33 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 5.41 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.29 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz), 6.44 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz), 6.50 (3H, br s, exchangeable with D_2O), 6.76 (1H, s), 6.92–6.97 (2H, apparent d as part of $\text{AA}'\text{XX}'$ system, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.20–7.25 (2H, apparent d as part of $\text{AA}'\text{XX}'$ system, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 基準物質 : CDCl_3 (77.0 ppm)

δ : 13.9, 20.4, 20.65, 20.68, 20.8, 22.4, 23.5, 23.7, 25.9, 26.2, 28.

6, 29.3, 31.2, 38.1, 39.8, 45.5, 55.7, 62.4, 68.8, 71.6, 74.4, 74.7, 76.1, 108.4, 121.3, 125.7, 126.0, 128.4, 129.5, 130.8, 135.2, 136.8, 140.2, 149.4, 156.6, 169.0, 169.6, 170.4, 170.8, 183.1.

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 784 (M+H)⁺, 705 [(M-C₆H₁₅N)+Na]⁺.

MS ESI/APCI dual nega, m/z : 681 [(M-C₆H₁₅N)-H]⁻.

参考例 6

[0077] 工程 6 : 化合物 9 の製造

化合物 8 (1 1 0 g) の酢酸エチル (5 5 5 m L) 溶液に、1 M 塩酸 (2 2 2 m L) を加えて攪拌した。有機層を分離後、1 0 % 塩化ナトリウム水溶液 (2 2 2 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し化合物 9 (1 0 5 g) を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.76 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.79–3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.87–4.01 (2H, m), 4.07–4.18 (2H, m), 4.20–4.29 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 5.22 (1H, t, J=9.3 Hz), 5.29–5.45 (2H, m), 6.30–6.38 (1H, m), 6.40–6.48 (1H, m), 6.77 (1H, s) 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.22–7.29 (2H, m).

参考例 7

[0078] 工程 7 : 化合物 1 1 の製造

化合物 9 (1 0 4 . 6 g , 0 . 1 0 4 m o l) 、化合物 1 0 (4 6 . 4 g , 0 . 1 8 2 m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 5 0 m L) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (H O B t · H₂O) (3 2 . 2 g , 0 . 2 1 0 m o l) 、及び N - エチル - N' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (E D C · H C l) (4 0 . 3 g , 0 . 2 1 0 m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (5 2 0 m L) を加え、トルエン (1 0 5 0 m L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 5 % 塩化ナトリウム水溶液 (5 2 0 m L) で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶

媒を減圧下留去し化合物 11 (126.9 g) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.77 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.21 (6H, s), 3.04 (1H, quin, $J = 6.8$ Hz), 3.38–3.49 (2H, m), 3.78–3.83 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.87–4.04 (2H, m), 4.08–4.18 (1H, m), 4.18–4.30 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.16–5.27 (1H, m), 5.28–5.44 (2H, m), 6.30 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.77 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

参考例 8

[0079] 工程 8 : 化合物 (I) の製造

化合物 11 (103 mg) にトリエチルアミン／水／メタノールの混合溶液 (1／1／5, 2.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム、クロロホルム：メタノール＝8：2 (v/v)] に付し、無色アモルファスの化合物 (I) (62.1 mg) を得た。

^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.07 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.23 (6H, s), 2.41 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.10 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.26–3.30 (2H, m), 3.38–4.00 (2H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 3.54–3.60 (1H, m), 3.62–3.69 (1H, m), 3.79–3.89 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.65 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.06–7.08 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.30–7.32 (2H, m).

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

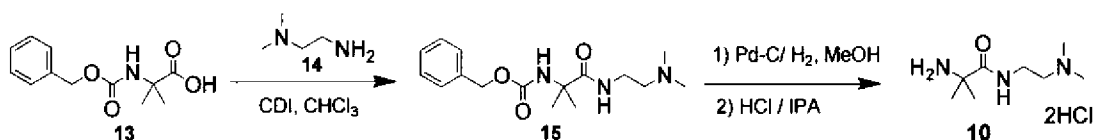
MS ESI/APCI dual nega, m/z : 704 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Anal. Calcd for $C_{37}H_{55}N_3O_8 \cdot 1.0H_2O$: C, 64.60; H, 8.36; N, 6.11. Found : C, 64.50; H, 8.31; N, 6.02.

なお、上記参考例 7 で使用した、化合物 10 は以下のスキーム 2 に従って製造することができる。

スキーム 2 化合物 10 の製造

[0080] [化16]



参考例 9

[0081] 工程 1 : 化合物 15 の製造

化合物 13 (500 mg, 2.11 mmol) のクロロホルム (5.0 mL) 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (513 mg, 3.16 mmol) を加え、室温で 45 分撹拌した。この反応溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (化合物 14) (279 mg, 3.16 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水 (25 mL) を加え、混合物をクロロホルムで 4 回抽出した。合わせた有機層を 5% 塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮し、化合物 15 (815 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.53 (6H, s), 2.20 (6H, s), 2.31–2.43 (2H, m), 3.25–3.35 (2H, m), 5.08 (1H, s), 5.49 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.30–7.39 (5H, m).

MS ESI/APCI dual posi, m/z : 308 $[M+H]^+$.

MS ESI/APCI dual nega, m/z : 342 $[M+Cl]^-$.

参考例 10

[0082] 工程 2 : 化合物 10 の製造

化合物 15 (7.1 g) のメタノール (50 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (355 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 時間撹拌した。反

応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣（5.0 g）をイソプロパノール（40 mL）に溶解し、濃塩酸（6.0 mL）を加え、室温で20分、氷冷下でさらに2時間30分撹拌した。生じた固体をろ取し、加熱乾燥後、無色粉末の化合物10（3.0 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 基準物質 : TMS (0.00 ppm)

δ : 1.52 (6H, s), 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.51 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 8.84 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

以下に、前記式（1）で示される化合物の便秘症改善作用を、試験例1及び2により説明する。

試験例1 低繊維食給与便秘モデルに対する改善効果

SD/IGSラット（6週齢；日本チャールスリバー）を1ケージ毎に2匹入れ、食物繊維を5％に低減させた餌で1週間飼育し便秘を誘発させた。正常群には食物繊維が15％の通常食（MF飼料、オリエンタル酵母工業製）を与えた。試験前日に体重測定を行い、その後ラットを個別飼育ケージに移した。群分けは試験前日の体重値により実施した。便秘を誘発させたラットのうち実験群に、0.5％（w/v）メチルセルロース（MC）に溶解した化合物（1）を5 mL/kg体重の容量で経口投与し、一方、対照として、溶媒群には0.5％MCのみを経口投与した。化合物（1）および0.5％MCは1回目の投与8時間後にも投与した。1回目の投与直後からケージ下に糞便回収用トレーを設置し、投与2時間後から2時間毎に24時間後まで糞便を回収し、外観を観察後、計量した。便の水分含量は、糞便の湿重量を測定後、100℃で8時間以上乾燥させ、乾燥重量を測定し、湿重量に対する割合（％）を求めた。

[0083] 試験結果を図1、図2に示す。

[0084] 化合物（1）の投与により、便秘症モデルの「便の湿重量（図1）」、「便の水分含量（図2）」が増加した。この結果により、化合物（1）が便秘症に対して有効であることが示された。

試験例 2 ロペラミド誘発便秘に対する改善効果

消化管内容物の推進と腸液分泌を抑制するロペラミドによって誘発される便秘に対する効果を検討した。

[0085] SD/IGSラット（6週齢；日本チャールスリバー）を1ケージ毎に1匹入れ、昼夜逆転させた飼育室で11日間飼育した。約16時間絶食させたラットに、0.5%MCに懸濁したロペラミドを5mg/5mL/kg体重の用量で経口投与し、便秘モデルを作製した。正常群には0.5%MCのみを経口投与した。ロペラミド投与の1時間後に、実験群に、0.5%MCに溶解又は懸濁した化合物（1）を5mL/kg体重の容量で経口投与し、一方、対照として、溶媒群には0.5%MCのみを経口投与した。同時に正常群にも0.5%MCのみを経口投与した。ロペラミドは化合物（1）の投与6時間後にも、実験群及び溶媒群に投与した。化合物（1）の投与直後に5gの通常食（MF飼料、オリエンタル酵母工業製）を給餌した後、ケージ下に糞便回収用トレーを設置し、投与2時間後から2時間毎に12時間後まで糞便を回収し、外観を観察後、計量した。便の水分含量は、便の湿重量を測定後、100℃で8時間以上乾燥させ、乾燥重量を測定し、湿重量に対する割合（%）を求めた。

[0086] 試験結果を図3、図4に示す。

[0087] 化合物（1）の投与により、便秘症モデルの「便の湿重量（図3）」、「便の水分含量（図4）」が増加した。この結果により、化合物（1）が便秘症に対して有効であることが示された。

[0088] 以下に、前記式（1）で示される化合物の消化管内における安定性を、試験例3により説明する。

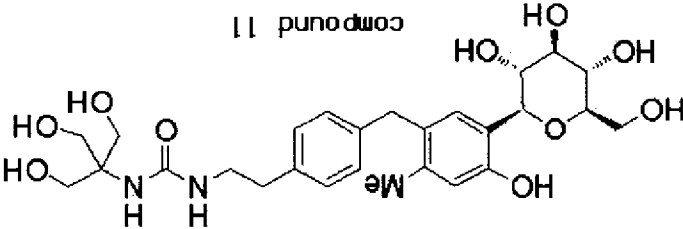
試験例 3 化合物（1）の、ラット消化管内における未変化体の残存率

7週齢のSD/IGSラット（日本チャールスリバー株式会社、雄性、絶食）に、0.5%CMC-Na（カルボキシメチルセルロースナトリウム塩）水溶液にて調製した化合物（1）（1mg/kg）を経口投与した。薬物投与後1、4、7時間にエーテル麻酔下、安楽死させた後に小腸、盲腸及び大

腸を摘出した。小腸内容物は小腸に20 mLの生理食塩水を流し込むことにより回収した。生理食塩液で組織表面を洗浄後に重量を測定し、4倍量の精製水を加え氷冷下ホモジナイズした。ホモジネートに内標準物質を含むアセトニトリル／メタノール溶液を加えて除タンパクした後、上清をLC-MS/MS (アプライバイオサイエンスAP13000) により分析した。ポジティブイオンモードの電クロマトグラフィーイオン化法にて生成した薬物由来のイオンを選択反応モニタリングにて検出した。得られた抽出イオンクロマトグラムのピーク面積から内標準法にてホモジネート中薬物濃度を算出した。

[0089] ここで、内標準物質には、WO2007/136116に開示されている。

化合物11を用いた。



[0091] 試験結果を表1に示す。

[0092] [表1]

化合物 (I) の、ラット消化管内における未変化体の残存率 (投与量に対する割合)

薬物の時間	投与量に対する割合 (% of dose)			
	小腸内容物	小腸	盲腸・大腸 (内容物を含む)	合計
1時間	70.3 ± 6.7	4.9 ± 0.6	0.2 ± 0.3	75.4 ± 6.3
4時間	69.7 ± 44.9	6.4 ± 5.3	33.1 ± 44.5	109.2 ± 10.7
7時間	1.6 ± 1.2	0.7 ± 0.3	84.2 ± 8.8	86.5 ± 9.2

(4例の平均値 ± 標準偏差)

[0093] 投与後1時間及び4時間において、投与量の約75%が未変化体として小腸及びその内容物中に存在した (表1)。

[0094] 以下に、本発明の便秘症の予防又は治療薬の製剤例を示す。

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

(処方)

成分	式 (I) で表される化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	<u>H P C - L</u>	<u>16mg</u>
		1000mg

(製法)

式 (I) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (H P C - L) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (I) で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1mg</u>
		100mg

(製法)

式 (I) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	H P C - L	3mg
		150mg

(製法)

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 ヶ ヲ ヲ ヲ の ふ る い に 通 す。 コ ー ン ス タ ー チ を 120 ヶ ヲ ヲ ヲ の ふ る い に 通 す。 こ れ ら を V 型 混 合 機 に て 混 合 す る。 混 合 末 に 低 粘 度 ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル セ ル ロ ー ス (H P C - L) 水 溶 液 を 添 加 し、 練 合、 造 粒 し た 後、 乾 燥 す る。 得 ら れ た 乾 燥 顆 粒 を 振 動 ふ る い (12/60 ヶ ヲ ヲ ヲ) で 篩 過 し 整 粒 し、 そ の 150 m g を 4 号 硬 セ ヲ チ ヲ カ プ セ ル に 充 填 す る。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	C M C - N a	15mg
		150mg

(製法)

式 (1) で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、 C M C - N a (カ ル ボ キ シ メ チ ル セ ル ロ ー ス ナ ト リ ウ ム 塩) を 60 ヶ ヲ ヲ ヲ の ふ る い に 通 し、 混 合 す る。 混 合 末 に ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム を 添 加 し、 製 剤 用 混 合 末 を 得 る。 本 混 合 末 を 直 打 し 150 m g の 錠 剤 を 得 る。

産業上の利用可能性

[0095] S G L T 1 を 阻 害 す る 化 合 物 を 有 効 成 分 と し て 含 有 す る、 本 発 明 の 便 秘 症

の予防又は治療薬は、優れた便秘症改善作用を有する。したがって、本発明により、便秘症の予防又は治療に有効な医薬品を提供することが可能となり、更なる医薬品産業の発達が期待される。

請求の範囲

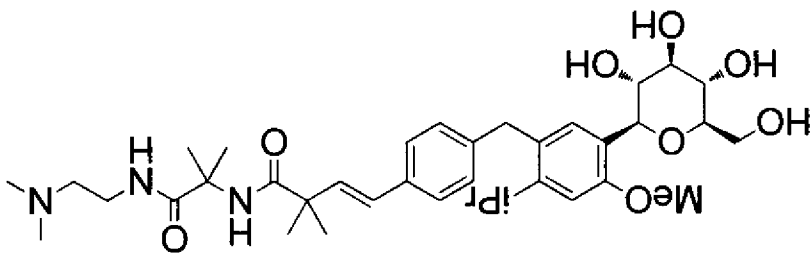
[請求項1]

SGLT1を阻害する化合物又はその製薬学的に許容される塩を有
効成分として含有する便秘症の予防又は治療薬。

[請求項2]

SGLT1を阻害する化合物が下記式(1)で示される4-イソ
ロピルフェニル グルシトール化合物である請求項1に記載の便秘症
の予防又は治療薬。

[化1]



(1)