

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年12月27日(27.12.2012)

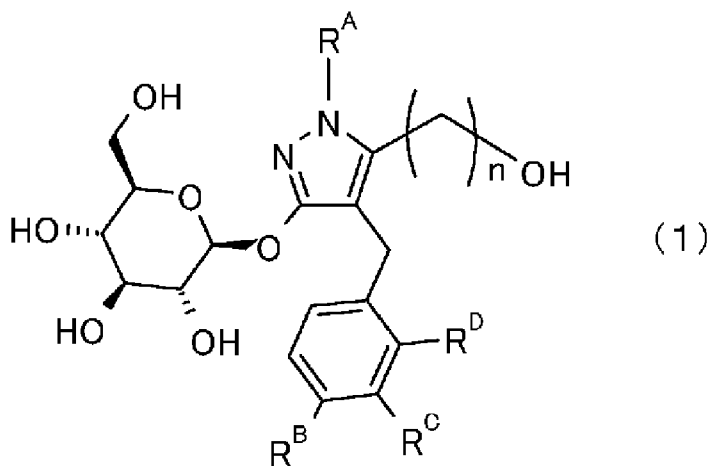


(10) 国際公開番号
WO 2012/176804 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 17/02 (2006.01) *A61K 31/7056* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065744
- (22) 国際出願日: 2012年6月20日(20.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2011-136554 2011年6月20日(20.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 藤倉 秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 藤岡 稔 (FUJIOKA, Minoru) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a compound having human SGLT2 inhibitory activity, a prodrug of the compound, a pharmacologically acceptable salt of the compound, and a pharmaceutical use of the compound. The present invention provides a compound which is represented by general formula (1) (wherein R^A represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or the like; R^B represents a C₁₋₆ alkoxy group or the like; each of R^C and R^D independently represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; and n represents a number of 1-3) and has human SGLT2 inhibitory activity, a prodrug of the compound, or a pharmacologically acceptable salt of the compound. In addition, the compound of the present invention can be utilized as a therapeutic or prophylactic agent for diseases associated with high blood sugar.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/176804 A1



本発明は、ヒトSGLT2阻害活性を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩、およびその医薬用途を提供することを課題とする。本発明は、ヒトSGLT2阻害活性を有する、一般式(1)〔式中、R^Aは水素原子またはC₁₋₆アルキル基等、R^BはC₁₋₆アルコキシ基等、R^CおよびR^Dは独立して、水素原子、ハロゲン原子等、nは1~3を表す〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を提供するものである。更に、本発明の化合物は、高血糖に起因する疾患の治療薬または予防薬として利用できる。

明 細 書

発明の名称： グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩、およびその医薬用途に関するものである。

[0002] さらに詳しく述べれば、本発明は、ヒトSGLT2阻害活性を有し、糖尿病、糖尿病関連疾患または糖尿病性合併症等の予防または治療剤として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩、およびその医薬用途に関するものである。

背景技術

[0003] 糖尿病は生活習慣病の一つであり、病気の進行と共に種々の合併症を併発する疾患である。糖尿病の治療方法としては、食餌療法、運動療法および薬物療法等がある。何れの治療方法も血糖値の改善を主な目的および指針として行われている。血糖値の改善が糖尿病治療の指針とされるのは、糖尿病の症状を改善することはもとより、高血糖、特に食後高血糖に起因する各種糖尿病性合併症の発症や増悪を防ぐ為である。

[0004] 糖尿病性合併症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性足病変、糖尿病性大血管症、高血圧、高脂血症等の多様な合併症が知られている。そのため、糖尿病患者は、これら疾患の治療薬と糖尿病治療薬との併用による薬物治療を受けることも多い。さらに、患者層は、男・女を問わず小児から高齢者までの幅広い年齢層、あるいは妊婦等の多岐に渡る。したがって、糖尿病治療薬としては、安全性が高くかつ多剤併用が可能な特性を有する薬剤が望ましい。

[0005] 現在市販されている糖尿病薬としては、スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、インスリン感受性増強薬、ジペプチルペプチダーゼIV (DPP IV)

阻害薬等がある。第一選択薬であるスルホニル尿素薬は、長時間の使用により多くの患者で血糖値が次第に上昇してくる、所謂二次無効および低血糖という問題がある。ビグアイド薬には重篤な副作用である乳糖アシドーシス、 α -グルコシダーゼ阻害薬には重篤な肝障害、チアゾリジン系インスリン感受性改善薬には肝機能障害の他に浮腫などの副作用が報告されている（例えば、非特許文献1参照）。したがって、これら既存薬の欠点を解消した新規な薬剤の開発が望まれている。

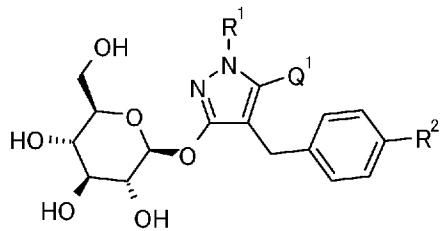
[0006] こうした背景から、ナトリウム依存性グルコース輸送担体（以下、SGLTと略す）阻害薬が、副作用の少ない高血糖改善のためのメカニズム、すなわち糖尿病治療薬のメカニズムとして着目されている。SGLTは、生体内のグルコース取り込み機構の一つである。そのサブタイプとしては、SGLT1、SGLT2等がある。SGLT2は、腎臓の近位尿細管に特異的に発現し、原尿中のグルコース再吸収に大きな役割を果たすことが明らかになっている（例えば、非特許文献2参照）。一方、SGLT1は腎臓の他の臓器にも発現していることが知られている。よって、特異的に腎臓でのグルコースの生体内への再吸収を抑制し、尿中へのグルコース排泄量を増加させることにより、血糖値を低下させて正常な血糖値にできる薬剤として、SGLT2阻害薬が特に期待されている。実際、SGLT2阻害薬を糖尿病モデルマウスに投与した結果、血糖値の低下およびインスリン分泌能の回復が報告されている（例えば、非特許文献2）。

[0007] さて、SGLT阻害薬としては、 β -D-グルコピラノシド誘導体の一つである、天然物由来のフロリジンが最初の報告である。このフロリジンについては、種々の誘導体が研究されてきた。しかし、フロリジン誘導体は、経口投与した際に消化管に存在する β -グルコシダーゼにより、アグリコンと糖に加水分解される事が明らかになった。この結果、経口投与では、フロリジン誘導体のSGLT阻害活性が消失してしまうことが知られている。これを克服するために、フロリジン誘導体のプロドラッグ化が試みられてきた（例えば、非特許文献3参照）。また、例えば、フロリジンのアグリコンであ

るフロレチンは、促進拡散型糖輸送体（GLUT）を阻害する為、血液脳関門（所謂BBB）でのグルコース取り込みを阻害し、脳内のグルコース濃度を低下させてしまうことが知られている（例えば、非特許文献4参照）。

[0008] これら欠点を克服すべく様々な構造のSGLT2阻害薬が開発されている。その中の一つとして、 β -D-グルコピラノシド誘導体が開示されている。この中には、例えば、下記式で表される化合物が知られている（例えば、特許文献1参照）。

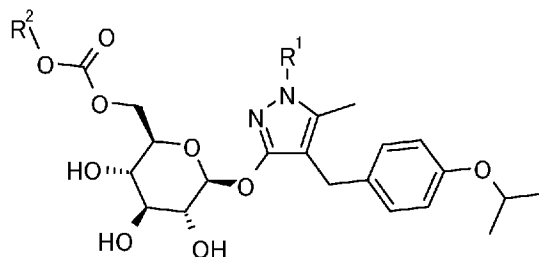
[0009] [化1]



[0010] [式中、 Q^1 がメチル基である時、 R^1 が水素原子またはイソプロピル基等であり、 R^2 がイソプロピルオキシ基である化合物、 Q^1 がトリフルオロメチル基である時、 R^1 が水素原子、 R^2 がメトキシ基を表す。]

また、 β -D-グルコピラノシド誘導体を経口投与する場合、下記式のように糖部分の6位に修飾基： $R^2O-C(=O)-O-$ 基を導入してプロドラッグとすることにより、親化合物より優れたバイオアベイラビリティ（BA）が得られること知られている（例えば、特許文献2参照）。

[0011] [化2]



[0012] [式中、 R^1 が水素原子である場合は、 R^2 はメチル基またはエチル基を表し、 R^1 がイソプロピル基である場合は、 R^2 はメチル基、エチル基またはイソブチル基を表す。]

以上のように、 β -D-グルコピラノシド誘導体のSGLT2阻害薬は、親化合物そのものまたはプロドラッグとして、経口または非経口により投与される。即ち、 β -D-グルコピラノシド誘導体は、親化合物、そのプロドラッグおよびアグリコン等の各化合物の薬理活性の他、医薬としての様々な特性：例えば、薬物動態的各種パラメータ、薬物相互作用、安全性、安定性、物理化学的特性等を制御する必要がある。

[0013] 翻って、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体において、ピラゾールの5位アルキル基に、置換基として水酸基を有する化合物の開示は無い。また、それらがSGLT2阻害活性を有するとの開示および示唆は全くない。

特許文献1：国際公開2001/16147号

特許文献2：国際公開2002/53573号

非特許文献1：日本糖尿病学会編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」、南江堂、2004年5月25日、p. 38-39

非特許文献2：Yoshikatsu Kanai, et al., 「The Journal of Clinical Investigation」, 93巻, p. 397-404, 1994年

非特許文献3：Mitsuya Hongu, et al., 「Chemical and Pharmaceutical Bulletin」, 46巻, p. 1545-1555, 1998年

非特許文献4：William H. Oldendorf, et al., 「Stroke」, 14巻, p. 388-393, 1983年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、ヒトSGLT2阻害活性を有するグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理学的に許容される塩、およびその医薬用途を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

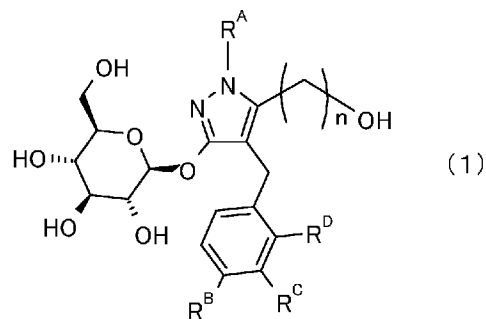
[0015] 本発明者らは、ヒトSGLT2阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意検討した。その結果、ピラゾールの5位アルキル基に水酸基を有するグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体が強力なヒトSGLT2阻害活性がある

ことを見出し、本発明をなすに至った。

[0016] 即ち、前記課題を解決する為の手段は下記の通りである。

[1] 一般式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩

[0017] [化3]



[0018] [式中、

R^A は、以下のa) ~ o) :

- a) 水素原子、
 - b) C_{1-6} アルキル基、
 - c) C_{2-6} アルケニル基、
 - d) C_{2-6} アルキニル基、
 - e) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - f) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 - g) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 - h) シアノ C_{1-6} アルキル基、
 - i) C_{3-6} シクロアルキル基、
 - j) 置換可フェニル基、
 - k) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
 - l) 置換可アラルキル基、
 - m) C_{2-6} アシル基、
 - n) 置換可フェニルカルボニル基、および
 - o) C_{1-6} アルコキシカルボニル基
- からなる群から選択される基であり；

R^B は、以下の p) ~ a b) :

- p) 水素原子、
 - q) ハロゲン原子、
 - r) C_{1-6} アルキル基、
 - s) C_{2-6} アルケニル基、
 - t) C_{2-6} アルキニル基、
 - u) C_{1-6} アルコキシ基、
 - v) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - w) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 - x) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 - y) シアノ C_{1-6} アルキル基、
 - z) C_{3-6} シクロアルキル基、
 - a a) 置換可フェニル基、および
 - a b) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基
- からなる群から選択される基であり；

R^C および R^D は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

nは、1から3の整数を表す。〕。

[0019] [2] R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、置換可フェニル基、置換可アラルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、一方が水素原子であり、他方が水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である、〔1〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[3] R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、水素原子であり；

n が、1または2である、〔2〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔4〕 R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、 C_{1-6} アルコキシ基である、〔3〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔5〕化合物が、

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール、または

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾール

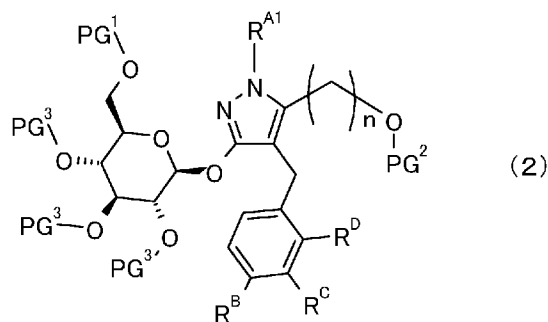
から選択される、〔4〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔6〕化合物が、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾールである、〔5〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔7〕化合物が、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾールである、〔5〕記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

〔8〕一般式(2)で表される、〔1〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩

[0020] [化4]



[0021] [式中、

PG^1 、 PG^2 および PG^3 は、独立して、以下のa)～d)：

- a) 水素原子、
 - b) C_{2-6} アシル基、
 - c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
 - d) 置換可アラルキルオキシカルボニル基
- からなる群から選択される基であり；

R^{A1} は、以下のe)～t)：

- e) 水素原子、
 - f) C_{1-6} アルキル基、
 - g) C_{2-6} アルケニル基、
 - h) C_{2-6} アルキニル基、
 - i) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - j) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 - k) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 - l) シアノ C_{1-6} アルキル基、
 - m) C_{3-6} シクロアルキル基、
 - n) 置換可フェニル基、
 - o) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
 - p) 置換可アラルキル基、
 - q) C_{2-6} アシル基、
 - r) 置換可フェニルカルボニル基、
 - s) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
 - t) 置換可アラルキルオキシカルボニル基
- からなる群から選択される基であり；

R^B 、 R^C および R^D は、[1]と同じ意味を表す。

ただし、 PG^1 、 PG^2 および PG^3 は、同時に水素原子ではない。]

[0022] [9] PG^1 が、 C_{2-6} アシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり

;

PG^2 が、水素原子、 C_{2-6} アシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

PG^3 が、水素原子である、〔8〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

〔10〕 R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、 C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、水素原子であり；

n が、1または2である、〔9〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

〔11〕 R^A が、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基である、〔10〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

〔12〕 PG^1 が、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

PG^2 が、水素原子または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である、〔11〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

〔13〕 PG^2 が、水素原子である、〔12〕記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

〔14〕 〔1〕～〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む、SGLT2阻害薬。

〔15〕 SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬と組み合わせて投与される、〔14〕記載のSGLT2阻害薬。

〔16〕 配合剤として投与される、〔15〕記載のSGLT2阻害薬。

[0023] 〔17〕 SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬が、(a)～(f)：

(a) α -グルコシダーゼ阻害薬、

(b) ビグアニド薬、

(c) スルホニル尿素薬、

- (d) 速効型インスリン分泌促進薬
- (e) チアゾリジン系インスリン感受性改善薬、および
- (f) DPP IV阻害薬

からなる群から選択される1種またはそれ以上の医薬を含む、〔15〕記載のSGLT2阻害薬。

〔18〕高血糖に起因する疾患の予防または治療の為の医薬組成物を製造する為の、〔1〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩の使用。

〔19〕〔1〕～〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。

〔20〕SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬と組み合わせて投与される、〔19〕記載の医薬組成物。

〔21〕配合剤として投与される、〔20〕記載の医薬組成物。

〔22〕SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬が、(a)～(f)：

- (a) α -グルコシダーゼ阻害薬、
- (b) ビグアナイド薬、
- (c) スルホニル尿素薬、
- (d) 速効型インスリン分泌促進薬
- (e) チアゾリジン系インスリン感受性改善薬、および
- (f) DPP IV阻害薬

からなる群から選択される1種またはそれ以上の医薬を含む、請求項〔20〕記載の医薬組成物。

発明の効果

[0024] 本発明の化合物は、例えば、メチル- α -D-グルコピラノシド（以下、 α -MGと称することもある）取り込み阻害の測定において、強力なSGLT2阻害活性を示した。そのため、本発明のグルコピラノシルオキシピラゾ

ール誘導体およびそのプロドラッグは、SGLT2阻害活性に基づく、糖尿病の治療または予防に使用することができる。

発明を実施するための形態

- [0025] 本明細書における用語について説明する。
- [0026] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子または塩素原子である。より好ましくは、フッ素原子である。
- [0027] 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の分枝していても良いアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基である。より好ましくは、イソプロピル基である。
- [0028] 「C₂₋₆アルケニル基」とは、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6個の不飽和炭化水素基を意味する。例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル等が挙げられる。
- [0029] 「C₂₋₆アルキニル基」とは、少なくとも1個の三重結合を有する、直鎖または分岐鎖状の炭素数2～6個の不飽和炭化水素基を意味する。例えば、エチニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等が挙げられる。
- [0030] 「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、1～3個の同種または異種のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味する。例えば、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル、3-フルオロプロ

ロピル基、2-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、2, 2-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基等が挙げられる。

[0031] 「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」とは、水酸基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基等が挙げられる。好ましくは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基または4-ヒドロキシブチル基である。より好ましくは、2-ヒドロキシエチル基または3-ヒドロキシプロピル基である。

[0032] 「ヒドロキシC₂₋₆アルキル基」とは、水酸基で置換された炭素数2~6の分岐していても良いアルキル基を意味する。例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基等が挙げられる。好ましくは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基または4-ヒドロキシブチル基である。より好ましくは、2-ヒドロキシエチル基または3-ヒドロキシプロピル基である。

[0033] 「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1~6の分岐していても良いアルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0034] 「C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基」とは、C₁₋₆アルコキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味する。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基等が挙げられる。

[0035] 「シアノC₁₋₆アルキル基」とは、シアノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基

を意味する。例えば、シアノメチル基、2-シアノエチル基、1-シアノエチル基、3-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、1-シアノプロピル基、1-シアノ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

[0036] 「C₂₋₆アシル基」とは、炭素数2~6の分枝していても良いアシル基を意味する。例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

[0037] 「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、炭素数3~6個の単環性飽和脂環式炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。

[0038] 「置換可フェニル基」とは、非置換または以下の置換基 α 群から独立して選択される1~5個の基で置換される、フェニル基を意味する。好ましくは、非置換または下記置換基 α 群から独立して選択される1~2個の基で置換されるフェニル基である。

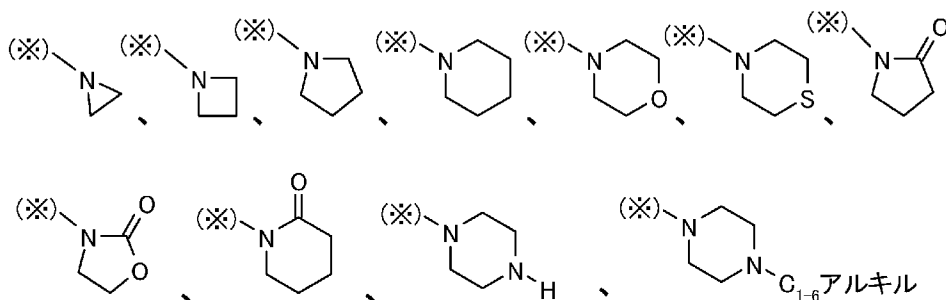
(置換基 α 群) : ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アミノ基、(C₁₋₆アルキル)NH-、(C₁₋₆アルキル)₂N-、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基およびC₂₋₅脂環式アミノ基である。

[0039] 「(C₁₋₆アルキル)NH-」とは、C₁₋₆アルキル基で置換されたモノ置換アミノ基を意味する。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等を挙げられる。

[0040] 「(C₁₋₆アルキル)₂N-」とは、同一または異なる2つのC₁₋₆アルキル基で置換されたジ置換アミノ基を意味する。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジ(イソプロピル)アミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げられる。

[0041] 「C₂₋₅脂環式アミノ基」としては、以下：

[0042] [化5]



[0043] 等が挙げられる。

ただし、(※)が付された結合は、フェニル基と結合する結合を表す。

[0044] 「 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基」とは、 C_{3-6} シクロアルキル基で置換された C_{1-6} アルキル基を意味する。例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

[0045] 「置換可アラルキル基」とは、前記置換基 α 群から独立して選択される1～5個の基で置換されていてもよい炭素数6～10個の芳香族炭化水素で置換された C_{1-6} アルキル基を意味する。例えば、置換可ベンジル基、置換可フェネチル基、置換可1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。好ましくは、置換可ベンジル基である。

[0046] 「置換可ベンジル基」とは、前記置換基 α 群から独立して選択される1～5個の基で置換されていてもよいベンジル基を意味する。好ましくは、非置換または前記置換基 α 群から独立して選択される1～2個の基で置換されるベンジル基である。より好ましくは、非置換または前記置換基 α 群から独立して選択される1個の基で置換されるベンジル基である。

[0047] 「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」とは、 C_{1-6} アルコキシ基で置換されたカルボニル基を意味する。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基

、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0048] 「置換可フェニルカルボニル基」とは、置換可フェニル基で置換されたカルボニル基を意味する。例えば、ベンゾイル基等が挙げられる。

[0049] 「置換可アラルキルオキシカルボニル基」とは、置換可アラルキル基で置換されたオキシカルボニル基を意味する。例えば、置換可ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、1-フェニルエチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基、2-フェニルプロピルオキシカルボニル基、1-フェニルプロピルオキシカルボニル基、1-メチル-2-フェニルエチルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、置換可ベンジルオキシカルボニル基である。

[0050] 「三置換シリル基」としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジメチルテキシルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリベンジルシリル基、ジ-tert-ブチルメチルシリル基等が挙げられる。

[0051] 「プロドラッグ」とは、親化合物の酸素原子または窒素原子上の水素原子を薬理的に許容な修飾基で置換した化合物であり、その修飾基が生体内で酵素等により切断されることにより、生物学的に活性な親化合物に変換される化合物を意味する。プロドラッグは、親化合物に比べ、より優れた安定性や消化管吸収性の改善等の特性が付与される。プロドラッグを投与した場合、親化合物を投与した場合と比較して望ましい血中動態を得ることが期待できる。

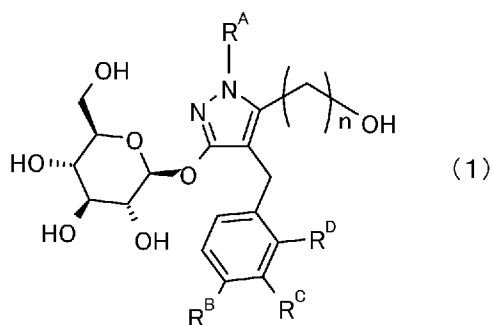
[0052] 本発明の親化合物としては、一般式(1)で表される化合物を用いることができる。好ましくは、3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール、3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾールである。

[0053] プロドラッグのために使用できる薬理的に許容な修飾基としては、「月刊薬事 医薬品適正使用のための臨床薬物動態」，2000年3月号臨時増刊号，第42巻，第4号，p. 671-678および「新・ドラッグデリバリーシステム」，株式会社シーエムシー発行，2000年1月31日，p. 123-135記載の基等を挙げることができる。本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体をプロドラッグ化する為の薬理的に許容な修飾基としては、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、置換可アルキルオキシカルボニル基等を挙げることができる。好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基または*tert*-ブトキシカルボニル基である。より好ましくは、アセチル基、イソブチリル基、ピバロイル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基または*tert*-ブトキシカルボニル基である。

[0054] 以下、本発明をより詳細に説明する。

[0055] 本発明の好ましい実施態様は、下記一般式(1)で表される化合物(以下、本発明の化合物(1)と略すこともある)もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩である。

[0056] [化6]



[0057] 〔式中、

R^A は、以下の a) ~ o) :

- a) 水素原子、
 - b) C_{1-6} アルキル基、
 - c) C_{2-6} アルケニル基、
 - d) C_{2-6} アルキニル基、
 - e) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - f) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 - g) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 - h) シアノ C_{1-6} アルキル基、
 - i) C_{3-6} シクロアルキル基、
 - j) 置換可フェニル基、
 - k) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
 - l) 置換可アラルキル基、
 - m) C_{2-6} アシル基、
 - n) 置換可フェニルカルボニル基、および
 - o) C_{1-6} アルコキシカルボニル基
- からなる群から選択される基であり ;

R^B は、以下の p) ~ a b) :

- p) 水素原子、
- q) ハロゲン原子、
- r) C_{1-6} アルキル基、
- s) C_{2-6} アルケニル基、
- t) C_{2-6} アルキニル基、
- u) C_{1-6} アルコキシ基、
- v) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- w) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
- x) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、

y) シアノ C_{1-6} アルキル基、

z) C_{3-6} シクロアルキル基、

a a) 置換可フェニル基、および

a b) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基

からなる群から選択される基であり；

R^C および R^D は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

n は、1 から 3 の整数を表す。]

[0058] 本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩において、好ましい置換基は次の通りである。

(1-1) R^A として、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

(1-2) R^B として、好ましくは、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロポキシ基である。

(1-3) R^C として、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基である。より好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。更に好ましくは、水素原子である。

(1-4) R^D として、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基である。より好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。更に好ましくは、水素原子である。

(1-5) n として、好ましくは、1 または 2 の整数である。より好ましくは、1 である。

[0059] 本発明の化合物 (1) またはその薬理的に許容される塩の好ましい実施態様としては、(1-1) ~ (1-5) に記載の好ましい置換基の組み合わせからなる化合物である。

[0060] 実施態様 1-1

本発明の好ましい実施態様としては、

R^Aが、水素原子またはイソプロピル基であり；

R^Bが、より好ましくは、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロポキシ基であり；

R^Cが、水素原子またはフッ素原子であり；

R^Dが、水素原子またはフッ素原子であり；

nが、1である、化合物またはその薬理的に許容される塩である。

[0061] 本実施態様に含まれる化合物としては、

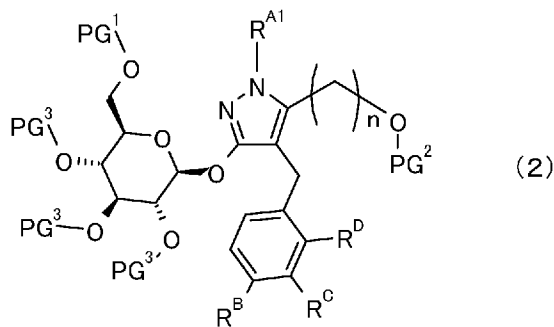
1) 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール

2) 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾール

等が例示できる。

[0062] 本発明の好ましい実施態様は、下記一般式(2)で表される化合物(以下、本発明のプロドラッグ(2)と略すこともある)またはその薬理的に許容される塩である。

[0063] [化7]



[0064] [式中、

PG¹、PG²およびPG³は、独立して、以下のa)～d)：

a) 水素原子、

b) C₂₋₆アシル基、

c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

d) 置換可アラルキルオキシカルボニル基
からなる群から選択される基であり；

R^{A1} は、以下の e) ~ s)：

- e) C_{1-6} アルキル基、
- f) C_{2-6} アルケニル基、
- g) C_{2-6} アルキニル基、
- h) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- i) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
- j) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
- k) シアノ C_{1-6} アルキル基、
- l) C_{3-6} シクロアルキル基、
- m) 置換可フェニル基、
- n) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
- o) 置換可アラルキル基、
- p) C_{2-6} アシル基、
- q) 置換可フェニルカルボニル基、
- r) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
- s) 置換可アラルキルオキシカルボニル基
からなる群から選択される基を表す。

ただし、 PG^1 、 PG^2 および PG^3 は、同時に水素原子ではない。]

[0065] 本発明のプロドラッグ(2)またはその薬理的に許容される塩において、好ましい置換基は次の通りである。

(2-1) R^{A1} として、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、置換可アラルキル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基または置換可アラルキルオキシカルボニル基である。

(2-2) R^B として好ましくは、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロポキシ基である。

(2-3) R^C として、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基また

はメトキシ基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基である。より好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。更に好ましくは、水素原子である。

(2-4) R^D として、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基である。より好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。更に好ましくは、水素原子である。

(2-5) n として、好ましくは、1または2の整数である。より好ましくは、1である。

(2-6) PG^1 として、好ましくは、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基または置換可ベンジルオキシカルボニル基である。より好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である。より好ましくは、アセチル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基またはブトキシカルボニル基である。更に好ましくは、アセチル基またはエトキシカルボニル基である。

(2-7) PG^2 として、好ましくは、水素原子、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基または置換可ベンジルオキシカルボニル基である。より好ましくは、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である。より好ましくは、水素原子、アセチル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基またはブトキシカルボニル基である。更に好ましくは、水素原子、アセチル基またはエトキシカルボニル基である。

(2-8) PG^3 として、好ましくは、水素原子、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基または置換可ベンジルオキシカルボニル基である。よ

り好ましくは、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基またはエトキシカルボニル基である。さらに好ましくは、水素原子である。

[0066] プロドラッグ (2) またはその薬理的に許容される塩の好ましい実施態様としては、(2-1) ~ (2-8) に記載の好ましい置換基の組み合わせからなる化合物である。

[0067] 実施態様 2-1

本発明の好ましい実施態様としては、

R^{A1} が、イソプロピル基、;

R^B が、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロポキシ基であり;

R^C が、水素原子またはフッ素原子であり;

R^D が、水素原子またはフッ素原子であり;

n が、1 であり;

PG^1 が、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基であり;

PG^2 が、水素原子、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基であり;

PG^3 が、水素原子、 C_{2-6} アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である、プロドラッグまたはその薬理的に許容される塩である。

[0068] 実施態様 2-2

実施態様 2-1 のより好ましい実施態様は、

PG^1 が、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり;

PG^2 が、水素原子または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり;

PG^3 が、水素原子である、プロドラッグまたはその薬理的に許容される塩である。

[0069] 本実施態様に含まれる化合物としては、

1) 3-(6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ

) - 5 - エトキシカルボニルオキシメチル - 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 1 - イソプロピルピラゾール、

2) 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 1 - イソプロピルピラゾール

等が例示できる。

[0070] 実施態様 2 - 3

実施態様 2 - 1 の別の好ましい実施態様は、

PG¹、PG²およびPG³が、C₂₋₆アシル基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である、プロドラッグまたはその薬理的に許容される塩である。

[0071] 本実施態様に含まれる化合物としては、

5 - アセトキシメチル - 1 - アセチル - 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

等が例示できる。

[0072] 「薬理的に許容される塩」とは、薬学上許容な非毒性酸との酸付加塩、または非毒性塩基との塩を意味する。

[0073] このような酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの鉱酸の酸付加塩、ギ酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p - トルエンサルホン酸等の有機酸との酸付加塩、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等のL - アミノ酸を挙げることができる。

[0074] また、塩基との塩としては、2 - アミノエタノール、ピペリジン、モルホ

リン、ピロリジン、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩との塩を挙げることができる。

[0075] さらに、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、水和物または溶媒和物として存在することもある。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩が形成する任意の水和物および溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

[0076] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩には、光学異性体、幾何異性体等のような立体異性体も含まれる。

[0077] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩が、グルコピラノシルオキシ部分を除き1つ以上の不斉炭素原子を有する光学異性体である場合、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩の光学異性体は、各不斉炭素原子における立体配置がR配置またはS配置のいずれの立体配置であってもよい。また、いずれの光学異性体も本発明に含まれ、それらの光学異性体の混合物も含まれる。さらに、光学活性体の混合物において、等量の各光学異性体からなるラセミ体も本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩がラセミ体の固体または結晶である場合、ラセミ化合物、ラセミ混合物およびラセミ固溶体も本発明の範囲に含まれる。

[0078] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩において、幾何異性体が存在する場合、本発明はその幾何異性体のいずれも包含する。

[0079] また、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に

許容される塩において、互変異性体が存在する場合、本発明はその互変異性体のいずれも包含する。

[0080] 本発明でいう「SGLT2阻害」とは、グルコース再吸収に関するナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）のグルコース輸送能に対する阻害を意味する。SGLT2阻害により、腎臓において腎臓から血中への糖の再吸収が抑制される。その結果、血中の余分な糖が尿として体外へ排出されるため、膵臓β細胞に負荷を与えずに高血糖を改善することができる。

[0081] SGLT2阻害活性は、ヒトSGLT2細胞へのメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み阻害を測定することによって評価することができる。本発明の化合物（1）またはその薬理的に許容される塩の阻害活性は、例えば、国際公開01/16147号試験例2記載の方法に準じて測定することにより確認することができる。本発明のプロドラッグ（2）またはその薬理的に許容される塩の阻害活性は、例えば、国際公開02/053573号試験例3記載の方法に準じて測定することにより確認することができる。

[0082] 本発明の化合物、そのプロドラッグまたはその薬理的に許容な塩の製造方法

[0083] 本発明の化合物（1）の製造方法

本発明の化合物（1）は、以下のスキーム1および2に示した方法若しくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法等に従って製造することができる。

[0084] 本発明の化合物（1）のR^Aが水素原子である場合、本発明の化合物（1）は、スキーム1に示した方法により、化合物（H）として製造することができる。本発明の化合物（1）のR^AがC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₂₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、置換可フェニル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、置換可アラルキル基、C₂₋₆アシル基、置換可フェニルカルボニル基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である場合、本発明の化合物（1）は、スキーム

2に示した方法により、化合物(L)として製造することができる。

本発明のプロドラッグ(2)の製造

本発明のプロドラッグ(2)は、スキーム1および2に示した方法により、化合物(G)、(I)、(J)および(K)における保護基の代わりに薬理的に許容な修飾基で置換することによって製造することができる。

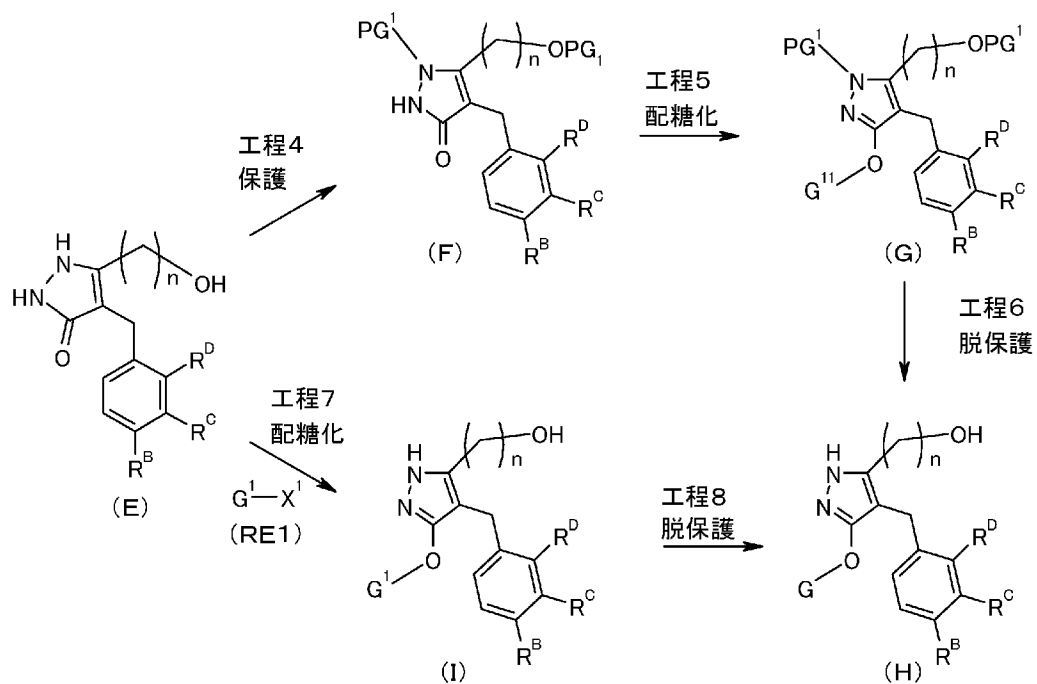
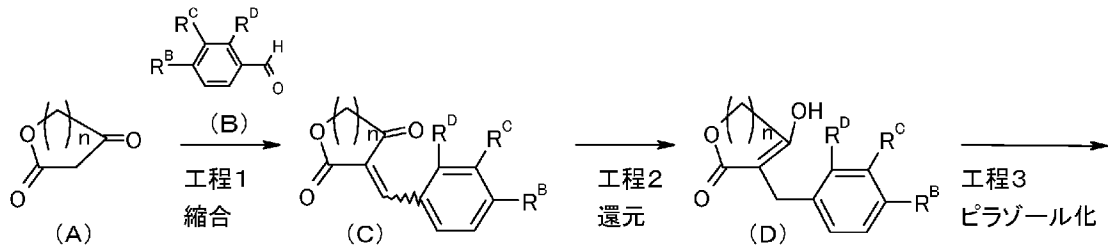
[0085] 以下に代表的な製造方法を示す。各スキームにおける各工程は、多段階の反応を組み合わせる場合もあり、当業者が通常選択する複数の工程を組み合わせても良い。

[0086] また、官能基の種類により保護基が必要な場合は、常法に従って適宜導入および除去の操作を組み合わせる実施することができる。保護基の種類、導入、除去に関しては、例えば、Greene & Wuts 著編、「Green e' s P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」、fourth edition、Wiley-Interscienceに記載の方法を挙げるることができる。

[0087]

[化8]

スキーム1



[0088] (式中、G¹はPG¹を水酸基の保護基として有する α -D-グルコピラノシル基であり、X¹はハロゲン原子、トシル基またはメシル基であり、G¹¹はPG¹を水酸基の保護基として有する β -D-グルコピラノシル基を表し、G-O-は β -D-グルコピラノシルオキシ基を表し、R^B、R^C、R^D、PG¹およびnは前記と同義である。ただし、 α -D-グルコシル基水酸基とピラゾール5位の水酸基は異なってもよい。)

[0089] 工程1

化合物(C)は、化合物(A)と一般式(B)で表されるアルデヒドとの脱水により、酸触媒存在下または非存在下、製造することができる。酸触媒

としては、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常1～16時間である。

[0090] 尚、化合物(A)は市販品を用いるか、Tetrahedron Letters, 32巻, p.3063-3066 (1991年) またはCanadian Journal of Chemistry, 70巻, p.1427-1445 (1992年) に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造することができる。

[0091] 工程2

化合物(D)は、化合物(C)を還元することにより製造することができる。

[0092] 方法1)

化合物(D)は、トリフロロ酢酸等の有機酸中、トリエチルシラン等により、化合物(C)を還元することにより製造することができる。反応温度としては通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、触媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5～24時間である。

[0093] 方法2)

化合物(D)は、水素雰囲気下、溶媒中、金属触媒存在下、化合物(C)を還元することにより製造することができる。金属触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム等を挙げることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、それらの混合溶媒等を挙げることができる。圧力としては通常常圧～0.5MPaであり、反応温度としては通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、触媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5～24時間である。

[0094] 方法3)

化合物(D)は、溶媒中、ボラン系ヒドリド還元剤を用いて、化合物(C)を還元することにより製造することができる。ボラン系ヒドリド還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水、それらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、触媒、反応温度等により異なるが、通常0.5～24時間である。

[0095] 工程3

化合物(E)は、溶媒中、化合物(D)とヒドラジンまたはヒドラジーン水和物を縮合させることにより製造することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～24時間である。

[0096] 工程4

化合物(F)は、当業者が通常採択し得る保護基導入の条件を用いることにより、化合物(E)の水酸基およびピラゾールの窒素原子を保護することにより製造することができる。例えば、Greene & Wuts 著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、p.16-366、p.696-926記載の方法により行うことができる。

[0097] 尚、本工程の保護基の導入は、水酸基の保護とピラゾールの窒素原子上の保護とを、同時または段階的に行うことが可能である。

[0098] 工程5

化合物(G)は、化合物(F)の以下の配糖化反応により、製造することができる。

[0099] 方法 1)

化合物 (G) は、溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、保護基を有するブロモ- α -D-グルコースを用いて、化合物 (F) を配糖化することにより製造することができる。溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度である。反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

[0100] 方法 2)

化合物 (G) は、溶媒中、炭酸銀等の塩基の存在下、保護基を有するブロモ- α -D-グルコースを用いて、化合物 (F) を配糖化することにより製造することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、塩化メチレン等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度である。反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

[0101] 方法 3)

化合物 (G) は、無機塩基および相間移動触媒を用い、有機溶媒-水の二相系溶媒中、保護基を有するブロモ- α -D-グルコースを用いて、化合物 (F) を配糖化することにより製造することができる。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。相間移動触媒としては、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩等が挙げられる。有機溶媒としては、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド等を挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 1～24 時間である。

[0102] 工程 6

化合物 (H) は、化合物 (G) の保護基を脱保護することにより製造することができる。

[0103] 化合物 (G) の水酸基およびピラゾールの窒素原子上の保護基の脱保護は

、当業者が通常採択し得る保護基の除去条件を用いることができる。各種保護基の脱保護に関しては、例えば、Greene & Wuts 著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、p.16-366、p.696-926に記載の方法を挙げることができる。

[0104] 方法 1)

化合物 (G) の保護基がアシル基である場合、化合物 (H) は、化合物 (G) の加水分解により製造することができる。アシル基としては、アセチル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分間～6 時間である。

[0105] 方法 2)

化合物 (G) の保護基がベンジル基である場合の脱保護としては、加水素分解により、化合物 (H) を製造することができる。溶媒中、常圧または加圧下、水素雰囲気下、化合物 (G) を攪拌することにより製造することができる。溶媒としては、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸、それらの混合溶媒等を挙げることができる。触媒としては、パラジウム等を挙げることができる。圧力は通常 0.1～0.5 MPa 加圧下であり、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、触媒、圧力、反応温度等により異なるが、通常 0.5～24 時間である。

[0106] 尚、本工程の脱保護は、水酸基の保護基の脱保護とピラゾールの窒素原子上の保護基の脱保護とを、同時または段階的に行うことが可能である。

[0107] 工程 7

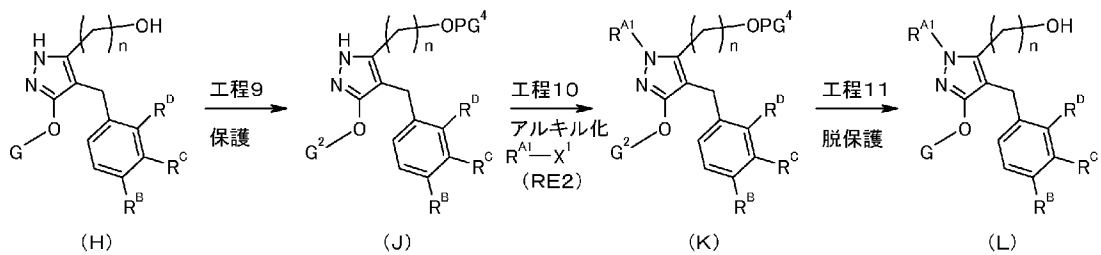
化合物 (I) は、化合物 (E) を工程 5 の方法 2) および方法 3) に従って配糖化することにより、製造することができる。

[0108] 工程 8

化合物 (H) は、化合物 (I) の保護基を工程 6 の方法に従って脱保護することにより製造することができる。

[0109] [化9]

スキーム2



[0110] (式中、G²-O-はイソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、ベンジル基もしくは三置換シリル基等の保護基を6位に有するβ-D-グルコピラノシルオキシ基であり、R^{A1}がC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、置換可フェニル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、置換可アラルキル基、C₂₋₆アシル基、置換可フェニルカルボニル基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基であり、R^Bは水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、置換可フェニル基またはC₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキル基であり、PG⁴はC₂₋₆アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換可アラルキルオキシカルボニル基もしくは三置換シリル基を表し、R^B、R^C、R^DおよびX¹は前記と同義である。)

[0111] 工程 9

化合物（J）は、当業者が通常採択し得る保護基導入の条件を用い、化合物（H）の水酸基の保護することにより、製造することができる。例えば、Greene & Wuts 著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、p.16-366 記載の方法により行うことができる。水酸基の保護基としては、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、ベンジルオキシカルボニル基等のカルボナート、またはトリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の三置換シリル基を挙げることができる。好ましくは、三置換シリル基であり、より好ましくはトリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基およびtert-ブチルジメチルシリル基である。

[0112] 工程 10

化合物（K）は、一般式（RE2）で表されるアルキル化剤を用いて、塩基の存在下、溶媒中、必要に応じ、触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下、化合物（J）をアルキル化させることにより、製造することができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基等を用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～3日間である。

[0113] 工程 11

化合物（L）は、化合物（K）を工程6記載の方法に従って脱保護することにより製造することができる。

[0114] 化合物（K）の保護基が三置換シリル基である場合、化合物（L）は化合

物（K）のフッ素イオン試薬を用いる脱保護により製造することができる。フッ素イオン試薬としては、フッ化水素、フッ化水素ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分から24時間である。

[0115] 上記スキームに示す方法により製造することのできる化合物（1）および（2）で表される化合物は、必要に応じて常法に従い、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、酸付加塩または塩基との塩を挙げることができる。

[0116] 上記に示したスキームは、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩、またはその製造中間体を製造する為の方法の例示である。これらは、当業者の容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0117] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩、およびそれを製造する為に使用される中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である、溶媒抽出、晶析・再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。

[0118] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物

[0119] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物は、用法に応じ種々の剤形のものが使用される。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

[0120] これらの医薬組成物は、その剤形に応じて公知の手法により、適切な賦形

剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。また、SGLT2阻害とは異なる作用機序の薬剤（「SGLT2阻害薬以外の薬剤」と称する事もある）と組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。

[0121] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩の併用および合剤

[0122] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、SGLT2阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせて投与することもできる。組み合わせて投与するための薬剤は、SGLT2阻害とは異なる作用機序の薬剤が好ましい。

[0123] 「SGLT2阻害とは異なる作用機序の薬剤」とは、SGLT2阻害以外の作用機序により糖尿病を治療する薬剤を意味する。このような薬剤としては、糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬、糖尿病性合併症治療剤等が挙げられる。例えば、消化管からのグルコース等の吸収抑制作用、インスリン分泌促進作用、肝糖新生抑制作用、糖放出抑制作用、末梢インスリン感受性改善作用等の作用を有する薬剤が挙げられる。

[0124] SGLT2阻害以外の「消化管からのグルコース等の吸収抑制作用」を有する薬剤としては、SGLT1阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬およびビグアナイド薬等が挙げられる。

[0125] 「インスリン分泌促進作用」を有する薬剤としては、スルホニル尿素（SU）薬および速効型インスリン分泌促進薬、DPP IV阻害薬等が挙げられる。

[0126] 「肝糖新生抑制作用」または「糖放出抑制作用」を有する薬剤としては、チアゾリジン系インスリン感受性改善薬およびスルホニル尿素（SU）薬等が挙げられる。

[0127] 「末梢インスリン感受性改善作用」を有する薬剤としては、ビグアナイド

薬、チアゾリジン系インスリン感受性改善薬およびスルホニル尿素（SU）薬等が挙げられる。

[0128] 組み合わせて投与する薬剤として好ましくは、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン系インスリン感受性改善薬およびDPP IV阻害薬からなる群から選択される薬剤である。より好ましくは、DPP IV阻害薬、ビグアナイド薬および α -グルコシダーゼ阻害薬からなる群から選択される薬剤である。

[0129] 「 α -グルコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボースまたはミグリトール等が挙げられる。好ましくは、ボグリボースである。

[0130] 「ビグアナイド薬」としては、塩酸メトホルミンまたは塩酸ブホルミン等が挙げられる。好ましくは、塩酸メトホルミンである。

[0131] 「スルホニル尿素（SU）薬」としては、トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリベンクラミド、グルピジド、グリクラジドまたはグリメピリド等が挙げられる。好ましくは、グリベンクラミド、グルピジド、グリクラジドまたはグリメピリドである。

[0132] 「速効型インスリン分泌促進薬」としては、レパグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドカルシウム水和物等が挙げられる。好ましくは、ミチグリニドカルシウム水和物である。

[0133] 「DPP IV阻害薬」としては、アログリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン等が挙げられる

「チアゾリジン系インスリン感受性改善薬」としては、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン等が挙げられる。

[0134] また、組み合わせて投与される薬剤を以下の通り具体的に例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではない。また、本発明は、具体的な化合物においてはそのフリー体、およびその他の薬理的に許容される塩を含む。

[0135] SGLT 1阻害薬、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイ

ド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、ジペプチルペプチダーゼⅣ（DPPⅣ）阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト（GLP1アナログ）、アミリンアゴニスト（アミリンアナログ）、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、上皮増殖因子（EGF）、神経成長因子、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素（ACAT）阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク（CEPT）阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸産生阻害薬、尿酸排出促進薬、尿アルカリ化薬等が挙げられる。

[0136] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩と上記薬剤の1種類またはそれ以上とを組み合わせる場合、本発明は、以下の1)～5)：

- 1) 配合剤による同時投与、
- 2) 別個の製剤として、同一投与経路による同時投与、
- 3) 別個の製剤として、異なる投与経路による同時投与、

4) 別個の製剤として、同一投与経路による異なる時間での投与、および
5) 別個の製剤として、異なる投与経路による異なる時間での投与
の何れの投与方法も含まれる。また、4) または5) のような別個の製剤と
して異なる時間に投与する場合、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ
、またはその薬理的に許容される塩と、組み合わせて投与される上記の薬
剤との投与順序については特に制限されない。

[0137] また、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に
許容される塩は、1種類またはそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて投与
することにより、上記疾患の予防または治療上相加効果以上の有利な効果を
得ることができる。あるいは、同様に、単独に投与する場合と比較してその
使用量を減少させたり、併用するSGLT2阻害薬以外の薬剤の副作用を減
少させたり、または併用するSGLT2阻害薬以外の薬剤の副作用を回避も
しくは軽減させることができる。

[0138] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容され
る塩の医薬用途

[0139] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容さ
れる塩は、メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定にお
いて強力なヒトSGLT2阻害活性を示す。ゆえに、本発明の化合物は、血
糖値の過剰な上昇を抑制または低下させることができる。したがって、本発
明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩
を有効成分として含む医薬組成物は、高血糖に起因する疾患の治療剤または
予防剤として使用することができる。

[0140] また、本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に
許容される塩は、食後高血糖抑制または正常化、或いは、耐糖能異常（IG
T）者、空腹時血糖異常（IFG）者またはメタボリックシンドローム患者
の糖尿病への移行阻止等にも有用である。特に、食後高血糖抑制または正常
化、或いは耐糖能異常（IGT）者または高血糖症を伴うメタボリックシン
ドローム患者の糖尿病への移行阻止等に有用である。

- [0141] 「高血糖に起因する疾患」としては、糖尿病、糖尿病関連疾患、糖尿病性合併症等が含まれる。
- [0142] 「糖尿病」としては、1型糖尿病もしくは2型糖尿病、妊娠糖尿病、または境界領域、インスリン非依存状態、インスリン依存状態の糖尿病等が含まれる。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、2型糖尿病、または境界領域、インスリン非依存状態もしくはインスリン依存状態の治療または予防のために使用するのが好ましい。より好ましくは、2型糖尿病または境界領域あるいは非インスリン依存状態の糖尿病である。
- [0143] 「糖尿病関連疾患」としては、脂肪肝、メタボリックシンドローム、高血糖症、インスリン抵抗性、グルコース代謝の減少、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、血管再狭窄、潰瘍性大腸炎、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高尿酸血症、痛風、高血圧、うっ血性心不全、浮腫等が挙げられる。
- [0144] 「糖尿病性合併症」には、急性合併症および慢性合併症の何れもが含まれる。急性合併症としては、糖尿病性昏睡、感染症等が挙げられる。慢性合併症としては、糖尿病性細小血管症、糖尿病性大血管症等が挙げられる。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、慢性合併症のための治療または予防の為に使用するのが好ましい。より好ましくは、糖尿病性細小血管症または糖尿病性大血管症である。糖尿病性細小血管症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等が挙げられる。糖尿病性大血管症としては、糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性足病変および歯周病等が挙げられる。
- [0145] 「糖尿病昏睡」としては、ケトアシドーシス昏睡、高浸透圧高血糖症候群等が挙げられる。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、高浸透圧高血糖症候群の治療または予防のために使用するのが好ましい。

- [0146] 糖尿病の急性合併症としての「感染症」としては、肺結核、尿路感染症、皮膚感染症等が挙げられる。
- [0147] 「糖尿病性網膜症」としては、白斑、毛細管瘤、網膜浮腫、硝子体出血、網膜剥離、視力障害、失明等が挙げられる。
- [0148] 「糖尿病性腎症」とは、アルブミンの尿中排泄増加、血圧上昇および腎機能低下を特徴とする病態を意味する。その進展により、早期腎症、顕性腎症および末期腎不全に分類される。本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、何れの病期の腎症の治療または予防の為に使用するのが好ましい。
- [0149] 「糖尿病性神経障害」としては、多発性神経障害（広汎性左右対称性神経障害）または単発性神経障害が挙げられる。多発性神経障害としては、感覚・運動神経、自立神経障害等が挙げられる。
- [0150] 「糖尿病性足病変」としては、白癬症、胼胝、足潰瘍、足壊疽等が挙げられる。
- [0151] 「糖尿病性動脈硬化症」としては、冠動脈硬化症、脳血管障害、下肢閉塞性動脈硬化症等が挙げられる。好ましくは、冠動脈硬化症、脳血管障害または下肢閉塞性動脈硬化症である。
- [0152] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩の用法・用量
- [0153] 本発明の医薬は、全身的あるいは局所的に、経口あるいは非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉内、経皮等）により投与することができる。
- [0154] 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患、治療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、成人（体重60kgとする）1日当たり概ね5～1000mg／体の範囲で一回または数回に分けて適宜投与することができる。経口投与の場合、1日当たりの投与量は、5～100mg／体

が好ましい。非経口投与の場合、成人1日当たり概ね0.5～300mg／体の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。非経口投与の場合、1日当たりの投与量は、0.5～10mg／体が好ましい。また、SGLT2阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

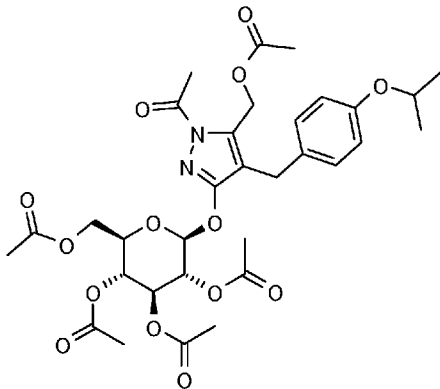
実施例

[0155] 以下、本発明を実施例にて更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0156] 実施例1

5-アセトキシメチル-1-アセチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

[0157] [化10]

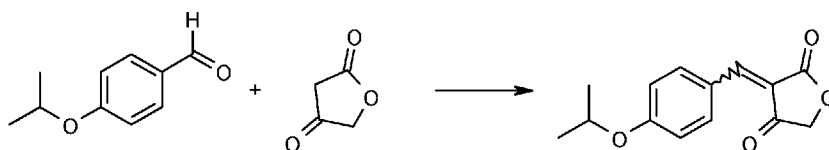


[0158] 実施例1の化合物は、工程1-1～1-5記載の方法により製造した。

[0159] 工程1-1

3-[1-(4-イソプロピルオキシフェニル)メチリデン]フラン-2,4-ジオン

[0160] [化11]



[0161] テロン酸 (1.6g) と4-イソプロポキシベンズアルデヒド (7.8

g) の混合物に触媒量の濃塩酸を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、室温で30分間攪拌し、結晶性の固体をろ取した。ろ取した結晶をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物(1.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.41 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 4.65–4.80 (1H, m), 6.95–7.05 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.50–8.60 (2H, s)

[0162] 工程1-2

3-(4-イソプロポキシベンジル)テトロン酸

[0163] [化12]



[0164] 3-[1-(4-イソプロポキシフェニル)メチリデン]フラン-2,4-ジオン(0.65g)と触媒量の10%パラジウム炭素末のテトラヒドロフラン(20mL)懸濁液を水素雰囲気下室温にて30分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン/メタノール=20/1-1/1)で精製して標記化合物(0.59g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

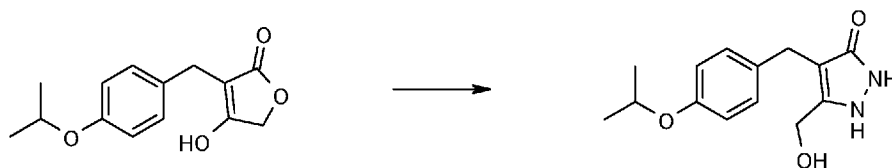
1.30 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 4.40–4.55 (1H, m), 4.53 (2H, s), 6.75–6.85 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m)

[0165] 工程1-3

5-ヒドロキシメチル-4-(イソプロポキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

[0166]

[化13]



[0167] 3-(4-イソプロポキシベンジル)テトロン酸 (0.30 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (0.35 mL) を加え、この混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた。この混合物を室温下に一晚攪拌した。結晶性の固体をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物 (0.18 g) を得た。

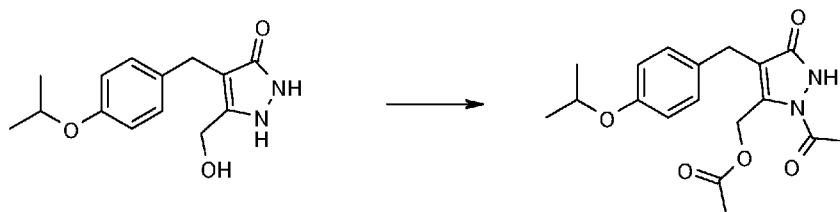
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.12 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.45-4.55 (1H, m), 4.95-5.10 (1H, br m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 8.50-10.00 (1H, br s), 10.50-12.00 (1H, br s)

[0168] 工程 1-4

5-アセトキシメチル-1-アセチル-4-(イソプロポキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

[0169] [化14]



[0170] 5-ヒドロキシメチル-4-(イソプロポキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.17 g) の1,2-ジメトキシエタン (5 mL) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (0.22 mL)、無水酢酸 (0.15 mL) およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.013 g) を加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; 塩化メチレン~塩化メチレン/メタノール=85/15) で精製して標記化合物

物 (0.19 g) を得た。

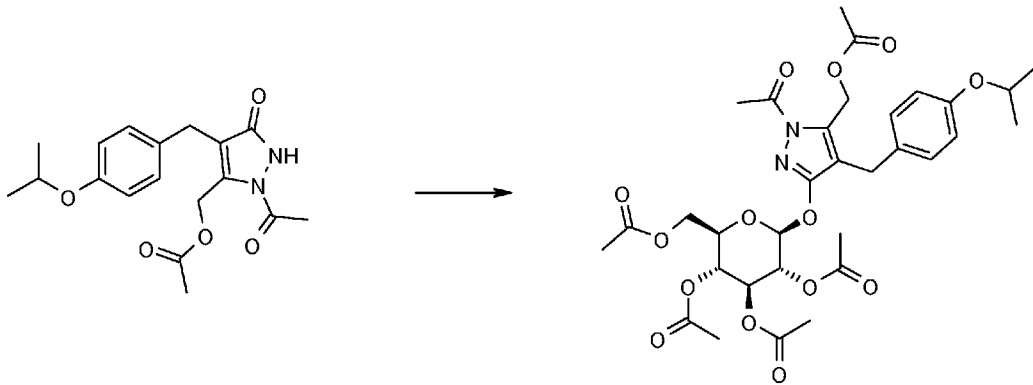
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.93 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.48–4.58 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.75–6.85 (2H, m), 7.02–7.08 (2H, m), 11.2 (1H, s)

[0171] 工程 1 – 5

5-アセトキシメチル-1-アセチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

[0172] [化15]



[0173] 5-アセトキシメチル-1-アセチル-4-(イソプロポキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.19 g) およびアセトブromo- α -D-グルコース (0.25 g) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液に室温で炭酸カリウム (0.39 g) を加え、この混合物を一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; ヘキサン/酢酸エチル=7/3-1/1) で精製して標記化合物 (0.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm:

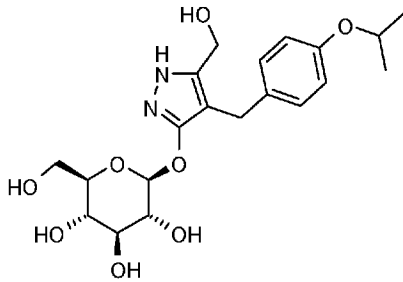
1.29 (3H, d, J=5.6Hz), 1.30 (3H, d, J=6.0Hz), 1.87 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.66 (1H

, d, J=15.5Hz), 3.67 (1H, d, J=15.4Hz), 3.89 (ddd, J=2.4, 4.7, 10.0Hz), 4.16 (1H, d, J=2.4, 12.5Hz), 4.27 (1H, d, J=4.7, 12.5Hz), 4.40-4.55 (1H, m), 5.15-5.33 (3H, m), 5.33 (1H, d, J=13.1), 5.39 (1H, d, J=13.1Hz), 5.71 (1H, d, J=7.6Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m)

[0174] 実施例 2

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール

[0175] [化16]

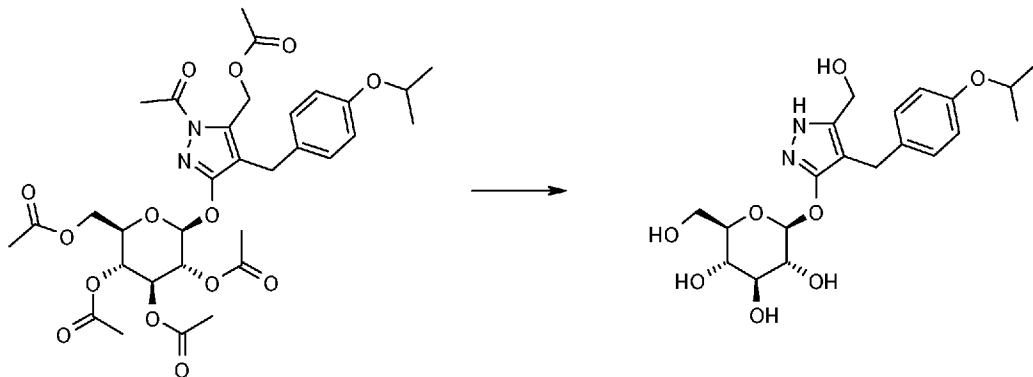


[0176] 実施例 2 の化合物は、工程 2-1 記載の方法により製造した。

[0177] 工程 2-1

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール

[0178] [化17]



[0179] 5-アセトキシメチル-1-アセチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.16 g) のエタノール (5 mL) 溶液

に室温で 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL) を加え、この混合物を 30 分間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; 塩化メチレン/メタノール = 5/1 - 4/1) で精製した。目的物を含む分画を減圧下に濃縮した。得られた化合物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物 (0.043 g) を得た。

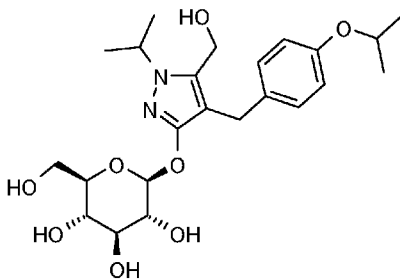
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.1, 12.2\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=1.7, 12.2\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 4.46-4.56 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.72-6.80 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m)

[0180] 実施例 3

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 1 - イソプロピルピラゾール

[0181] [化18]



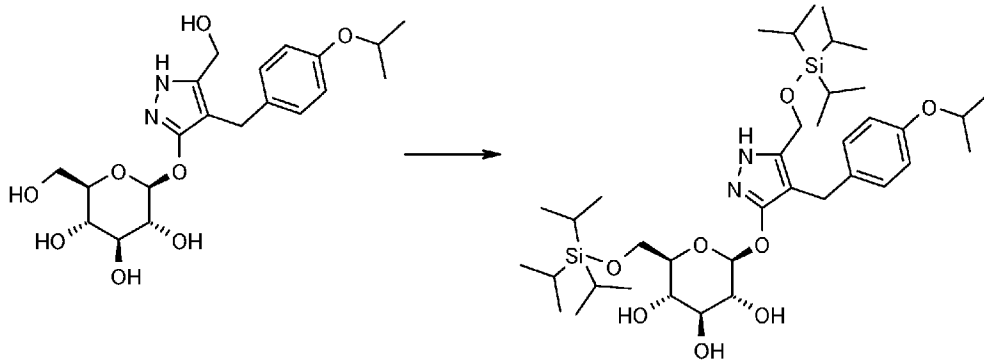
[0182] 実施例 3 の化合物は、工程 3 - 1 ~ 3 - 3 記載の方法により製造した。

[0183] 工程 3 - 1

4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 3 - (6 - O - トリイソプロピルシリル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリイソプロピルシリルオキシメチル - 1 H - ピラゾール

[0184]

[化19]



[0185] 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロピルオキシベンジル)-1H-ピラゾール (0.49 g) およびイミダゾール (0.19 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に -40°C でトリイソプロピルシリルクロリド (0.49 g) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0°C でイミダゾール (0.066 g) およびトリイソプロピルシリルクロリド (0.16 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/9) で精製して標記化合物 (0.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

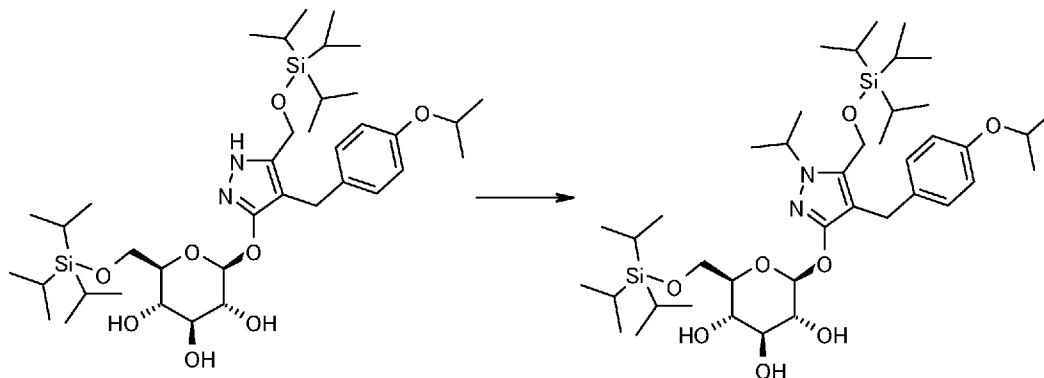
0.95-1.00 (42H, m), 1.27 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.25-3.35 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.89 (1H, dd, $J=4.7, 11.1\text{Hz}$), 3.99 (1H, dd, $J=2.42, 11.1\text{Hz}$), 4.45-4.55 (3H, m), 5.14-5.24 (1H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m)

[0186] 工程3-2

4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピル-3-(6-O-トリイソプロピルシリル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリイソプロピルシリルオキシメチルピラゾール

[0187]

[化20]



[0188] 4-(4-イソプロポキシベンジル)-3-(6-O-トリイソプロピルシリル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリイソプロピルシリルオキシメチル-1H-ピラゾール (0.2 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に75°Cで炭酸セシウム (0.35 g) および2-ヨードプロパン (0.16 g) を加えた。この混合物を同温で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/3) で精製して標記化合物 (0.14 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

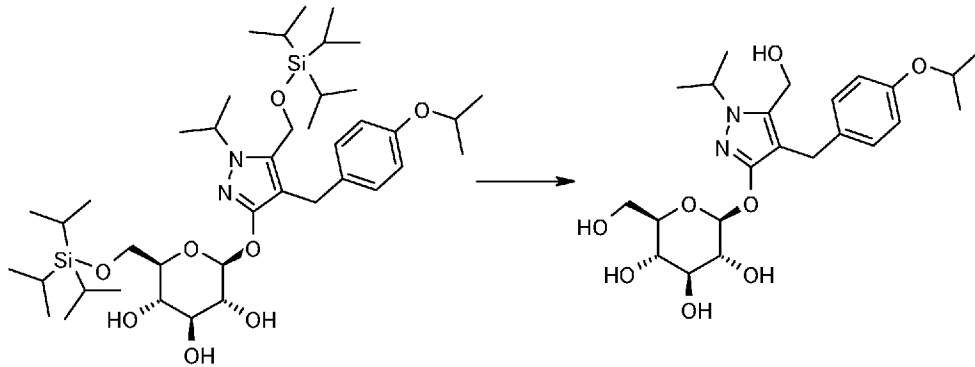
0.95-1.15 (42H, m), 1.27 (6H, d, J=6.0Hz), 1.41 (3H, d, J=6.7Hz), 1.41 (3H, d, J=6.6Hz), 3.20-3.30 (1H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=16.3Hz), 3.75 (1H, d, J=16.3Hz), 3.85 (1H, dd, J=5.1, 11.1Hz), 3.96 (1H, dd, J=2.1, 11.1Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.70-6.78 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m)

[0189] 工程3-3

4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチルピラゾール

[0190]

[化21]



[0191] 4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピル-3-(6-オ-トリイソプロピルシリル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリイソプロピルシリルオキシメチルピラゾール (0.14 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、0.4 mL) を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (リニアグラジェント; 塩化メチレン/メタノール=88/12-80/20) で精製して標記化合物 (0.049 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

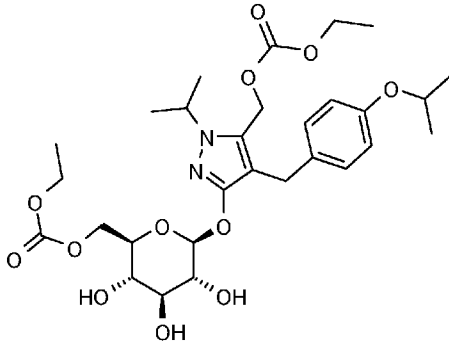
1.26 (6H, d, J=5.8Hz), 1.41 (3H, d, J=6.5Hz), 1.41 (3H, d, J=6.6Hz), 3.20-3.26 (1H, m), 3.32-3.43 (3H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.4, 11.9Hz), 3.72 (1H, d, J=16.1Hz), 3.76 (1H, d, J=16.1Hz), 3.77 (1H, dd, J=2.4, 11.9Hz), 4.46 (2H, s), 4.46-4.56 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 6.72-6.80 (2H, m), 7.06-7.14 (2H, m)

[0192] 実施例4-1

3-(6-オ-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-エトキシカルボニルオキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾール

[0193]

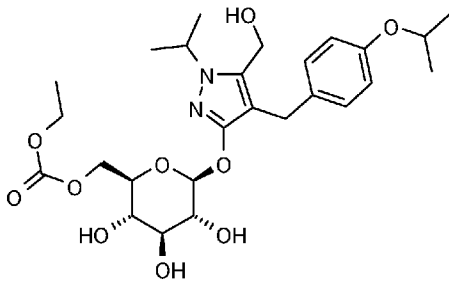
[化22]



[0194] 実施例 4 - 2

3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) -
5 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 1 - イソプロ
ピルピラゾール

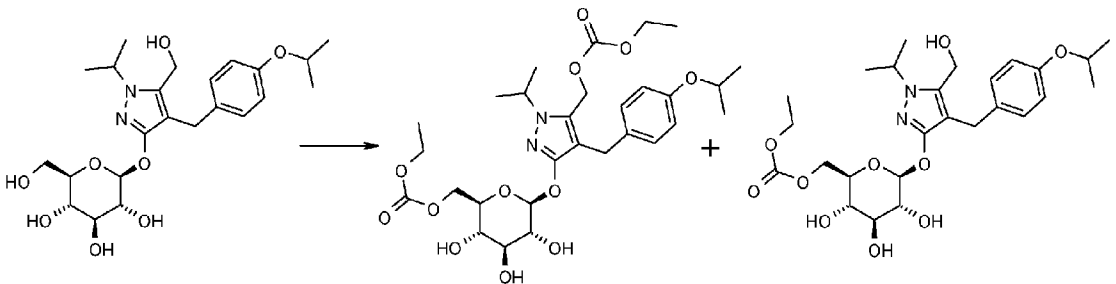
[0195] [化23]



[0196] 実施例 4 - 1 および 4 - 2 の化合物は、工程 4 - 1 記載の方法により製造
することができる。

[0197] 工程 4 - 1

[0198] [化24]



[0199] 4 - (4 - イソプロポキシベンジル) - 1 - イソプロピル - 3 - (β - D
- グルコピラノシルオキシ) - 5 - ヒドロキシメチルピラゾール (0.1 g

）、2, 6-ジメチルピリジン（0.063 g）のアセトニトリル（1 mL）溶液に-40℃でクロロギ酸エチル（0.064 g）を加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄する。抽出液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して実施例4-1および4-2の化合物を得ることができる。

[0200] 試験例 1

ヒトSGLT阻害活性確認試験

[0201] 1) ヒトSGLT2のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA（OriGene Technologies社製）をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、R. G. Wellsらにより報告されたヒトSGLT2（ACCESSION: M95549、M95299）の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1(-)（Invitrogen社製）のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていたヒトSGLT2の塩基配列と一致していた。

[0202] 2) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

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

[0203] 3) ヒトSGLT2またはヒトSGLT1発現細胞の作成

ヒトSGLT2またはヒトSGLT1発現ベクターをCOS-7細胞にリポフェクション法（Lipofectamine（登録商標）2000:1

n v i t r o g e n社製) にて導入した。まず、96穴プレートにCOS-7細胞を 5×10^4 個/ $100 \mu\text{L}$ /穴で播種し、 37°C で2時間静置した。これとは別に、培地50mL当たり $0.3 \mu\text{g}$ のヒトSGLT2またはSGLT1発現ベクターと0.5mLのLipofectamine (登録商標) 2000を混合し、複合体溶液を調製した。この複合体溶液を前述のCOS-7細胞に $50 \mu\text{L}$ /穴ずつ添加して緩やかに攪拌し、2日間培養した。これらの中からヒトSGLT2またはヒトSGLT1を安定発現する細胞を選択し、メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定に供した。

[0204] 4) メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害の測定

[0205] 4-1) 緩衝液の調製

4-2) 記載のメチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害の測定のために、以下の緩衝液を調製した。

[0206] 前処置用緩衝液

前処置用緩衝液として、 140mM 塩化コリン、 2mM 塩化カリウム、 1mM 塩化カルシウム、 1mM 塩化マグネシウム、 10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、 5mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む $\text{pH} 7.4$ の緩衝液を調製した。

[0207] 基礎取り込み用緩衝液

基礎取り込み用緩衝液は、前処置用緩衝液に 1mM α -MG (非標識体 (Sigma社製)、標識体 (メチル- α -D-(U- ^{14}C) グルコピラノシド (GEヘルスケア バイオサイエンス株式会社製、以下 [^{14}C] - α -MGと略す) の混合) が含まれるように調製した。 [^{14}C] - α -MGの濃度は、 27.75kBq/mL (SGLT1用) もしくは 123.3kBq/mL (SGLT2用) で調製した。

[0208] 2倍濃度取り込み用緩衝液

2倍濃度取り込み用緩衝液は、塩化コリンの代わりに塩化ナトリウムを含む基礎取り込み用緩衝液を2倍濃度で調製した。

[0209] 試験化合物測定用緩衝液

試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して 10 mmol / L 溶液を調製後、蒸留水にて適宜希釈して濃度 2 nM、6 nM、20 nM、60 nM、200 nM、600 nM、2 μ M、6 μ M、20 μ M、60 μ M、200 μ M の試験化合物の溶液を調製した。各濃度の試験化合物の溶液を等量の 2 倍濃度取り込み用緩衝液に添加し、試験化合物測定用緩衝液として調製した。

[0210] 対照群用緩衝液

対照群用緩衝液としては、試験化合物を含まない試験化合物測定用緩衝液を調製して用いた。

[0211] 洗浄用緩衝液

洗浄用緩衝液は、10 mM α -MG (非標識) を含む前処置用緩衝液を調製して用いた。

[0212] 4-2) α -MG 取り込み阻害の測定方法

培養したヒト SGLT2 (またはヒト SGLT1) 発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液を 1 穴当たり 170 μ L 加え、37°C で 10 分間静置した。同一操作をもう一度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、試験化合物測定用緩衝液を 1 穴当たり 75 μ L ずつ加え、37°C で 1 時間静置した。試験化合物測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 170 μ L の洗浄用緩衝液で各穴を 3 回洗浄した。1 穴当たり 50 μ L の 0.2 mol / L 水酸化ナトリウムを加えて細胞を溶解し、その溶液をピコプレート (パッカー社製) に移した。150 μ L のマイクロシンチ (登録商標) 40 (パッカー社製) を加えて混和し、これを試験化合物群のサンプルとした。また、試験化合物測定用緩衝液の代わりに対照群用緩衝液を用いて以上と同様の操作を行った群を対照群サンプルとし、試験化合物測定用緩衝液の代わりに基礎取り込み用緩衝液を用いて以上と同様の操作を行った群を基礎取り込み群サンプルとした。マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (パッカー社製) にて、試験化合物群、対照群および基礎取り込み群のサンプルの各放

射活性を計測した。対照群の $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ 取り込み量から基礎取り込み群の $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ 取り込み量を差し引いた値を 100%として、試験化合物群の各濃度における $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ の取り込み量を算出し、各試験化合物が $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ の取り込みを 50%阻害した濃度 (IC_{50} 値) を、ロジットプロットにより算出した。

[0213] その結果、本発明の化合物は SGLT1 に比べて強力な SGLT2 阻害活性を示した。本発明の代表的な化合物の SGLT2 および SGLT1 に対する阻害活性を IC_{50} 値として表 1 に示す。

[0214] 尚、SGLT 阻害率は、以下の式で算出した。

[0215] [数1]

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{DUQ} - \text{BUQ}) / (\text{CUQ} - \text{BUQ})] \times 100$$

[0216] [計算式中、

DUQ : 試験化合物群の $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ の取り込み量、

CUQ : 対照群 (薬物無添加時) の $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ の取り込み量、

BUQ : 基礎取り込み群 (Na^+ 非存在下) の $[^{14}\text{C}] - \alpha - \text{MG}$ の取り込み量、

を意味する。]

本計算式により、試験化合物の各濃度におけるヒト SGLT2 およびヒト SGLT1 の阻害率を求め、各試験化合物が $\alpha - \text{MG}$ の取り込み量を 50% 阻害した濃度 (IC_{50} 値) をロジットプロットにより求めた。その結果を表 1 に示す。

[0217] [表1]

試験化合物	ヒト SGLT2 阻害活性 IC_{50} (nM)	ヒト SGLT1 阻害活性 IC_{50} (nM)
実施例 2	27	10000

[0218] 表 1 に示したように、本発明の化合物は、ヒト SGLT1 と比較してヒト SGLT2 を選択的かつ強力に阻害することが明らかとなった。

[0219] 試験例 2

尿糖排泄促進作用確認試験（静脈内投与）

実施例 2 および実施例 3 の化合物の S D 系ラットにおける静脈内投与による尿糖排泄促進作用は、国際公開 0 1 / 1 6 1 4 7 号試験例 2 方法 B) 記載の方法に準じて確認することができる。

[0220] 試験例 3

尿糖排泄促進作用確認試験（皮下投与）

実施例 2 および実施例 3 の化合物の S D 系ラットにおける皮下投与による尿糖排泄促進作用は、国際公開 0 1 / 1 6 1 4 7 号試験例 2 方法 A) 記載の方法に準じて確認することができる。

[0221] 試験例 4

尿糖排泄促進作用確認試験（経口投与）

実施例 1、実施例 4 - 1 および実施例 4 - 2 の化合物の S D 系ラットにおける経口投与による尿糖排泄促進作用は、国際公開 0 2 / 0 5 3 5 7 3 号試験例 3 記載の方法に準じて確認することができる。

[0222] 試験例 5

バイオアベイラビリティ（B A）確認試験

プロドラッグの経口投与における B A は、国際公開 0 2 / 0 5 3 5 7 3 号試験例 2 記載の方法に準じて確認することができる。即ち、プロドラッグとして実施例 1、実施例 4 - 1 または実施例 4 - 2 の化合物を用い、親化合物として実施例 2 または 3 の化合物を用いて B A を確認することができる。

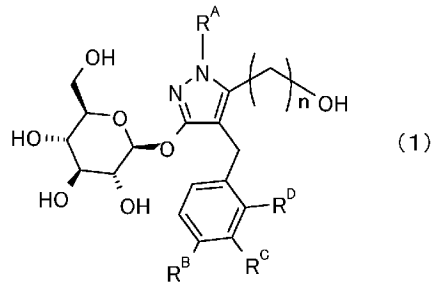
産業上の利用可能性

[0223] 本発明の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩は、ヒト S G L T 2 阻害薬として提供される。また、本発明の化合物は、糖尿病、糖尿病関連疾患または糖尿病性合併症の予防または治療薬として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩

[化1]



[式中、

R^A は、以下のa)～o)：

- a) 水素原子、
- b) C_{1-6} アルキル基、
- c) C_{2-6} アルケニル基、
- d) C_{2-6} アルキニル基、
- e) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- f) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
- g) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
- h) シアノ C_{1-6} アルキル基、
- i) C_{3-6} シクロアルキル基、
- j) 置換可フェニル基、
- k) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
- l) 置換可アラルキル基、
- m) C_{2-6} アシル基、
- n) 置換可フェニルカルボニル基、および
- o) C_{1-6} アルコキシカルボニル基

からなる群から選択される基であり；

R^B は、以下のp)～ab)：

- p) 水素原子、
 q) ハロゲン原子、
 r) C_{1-6} アルキル基、
 s) C_{2-6} アルケニル基、
 t) C_{2-6} アルキニル基、
 u) C_{1-6} アルコキシ基、
 v) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 w) ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、
 x) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 y) シアノ C_{1-6} アルキル基、
 z) C_{3-6} シクロアルキル基、
 a a) 置換可フェニル基、および
 a b) C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基
 からなる群から選択される基であり；

R^C および R^D は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

n は、1から3の整数を表す。〕。

[請求項2]

R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、置換可フェニル基、置換可アラルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、一方が水素原子であり、他方が水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項3]

R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、水素原子であり；

n が、1または2である、請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項4] R^A が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；
 R^B が、 C_{1-6} アルコキシ基である、請求項3記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

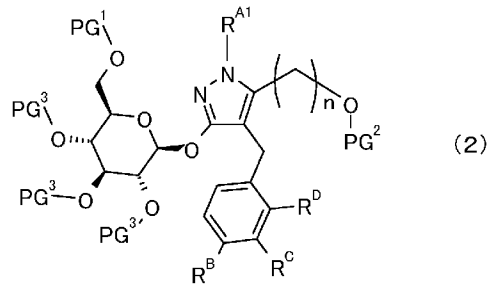
[請求項5] 化合物が、
3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾール、または
3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾール
から選択される、請求項4記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項6] 化合物が、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-ピラゾールである、請求項5記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項7] 化合物が、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ヒドロキシメチル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピルピラゾールである、請求項5記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項8] 一般式(2)で表される、請求項1記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩

[化2]



〔式中、

PG¹、PG²およびPG³は、独立して、以下のa)～d)：

- a) 水素原子、
 - b) C₂₋₆アシル基、
 - c) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および
 - d) 置換可アラルキルオキシカルボニル基
- からなる群から選択される基であり；

R^{A1}は、以下のe)～t)：

- e) 水素原子、
- f) C₁₋₆アルキル基、
- g) C₂₋₆アルケニル基、
- h) C₂₋₆アルキニル基、
- i) ハロC₁₋₆アルキル基、
- j) ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、
- k) C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、
- l) シアノC₁₋₆アルキル基、
- m) C₃₋₆シクロアルキル基、
- n) 置換可フェニル基、
- o) C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、
- p) 置換可アラルキル基、
- q) C₂₋₆アシル基、
- r) 置換可フェニルカルボニル基、

s) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

t) 置換可アルキルオキシカルボニル基

からなる群から選択される基であり；

R^B 、 R^C および R^D は、請求項1と同じ意味を表す。

ただし、 PG^1 、 PG^2 および PG^3 は、同時に水素原子ではない。

]。

[請求項9] PG^1 が、 C_{2-6} アシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

PG^2 が、水素原子、 C_{2-6} アシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

PG^3 が、水素原子である、請求項8記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

[請求項10] R^{A1} が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基であり；

R^B が、 C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^C および R^D が、水素原子であり；

n が、1または2である、請求項9記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

[請求項11] R^{A1} が、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アシル基である、請求項10記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

[請求項12] PG^1 が、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり；

PG^2 が、水素原子または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である、請求項11記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

[請求項13] PG^2 が、水素原子である、請求項12記載のプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩。

[請求項14] 請求項1～13記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む、SGLT2阻害薬。

- [請求項15] SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬と組み合わせて投与される、請求項14記載のSGLT2阻害薬。
- [請求項16] 配合剤として投与される、請求項15記載のSGLT2阻害薬。
- [請求項17] SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬が、(a)～(f)：
- (a) α -グルコシダーゼ阻害薬、
 - (b) ビグアナイド薬、
 - (c) スルホニル尿素薬、
 - (d) 速効型インスリン分泌促進薬
 - (e) チアゾリジン系インスリン感受性改善薬、および
 - (f) DPP-IV阻害薬
- からなる群から選択される1種またはそれ以上の医薬を含む、請求項15記載のSGLT2阻害薬。
- [請求項18] 請求項1～13記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。
- [請求項19] SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬と組み合わせて投与される、請求項18記載の医薬組成物。
- [請求項20] 配合剤として投与される、請求項19記載の医薬組成物。
- [請求項21] SGLT2阻害とは異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病関連疾患治療薬または糖尿病性合併症治療薬が、(a)～(f)：
- (a) α -グルコシダーゼ阻害薬、
 - (b) ビグアナイド薬、
 - (c) スルホニル尿素薬、
 - (d) 速効型インスリン分泌促進薬
 - (e) チアゾリジン系インスリン感受性改善薬、および
 - (f) DPP-IV阻害薬

からなる群から選択される 1 種またはそれ以上の医薬を含む、請求項 19 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H17/02(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/64(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/10 (2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i 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) C07H17/02, A61K31/155, A61K31/426, A61K31/64, A61K31/7056, A61K45/00, A61P3/10, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/98893 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 December 2002 (12.12.2002), example 28 & JP 4399251 B & US 2004/0176308 A1 & EP 1400529 A1 & CA 2448741 A	1-21
A	WO 2004/19958 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 March 2004 (11.03.2004), entire text & JP 4606876 B	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 July, 2012 (30.07.12)		Date of mailing of the international search report 14 August, 2012 (14.08.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065744

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/14932 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February 2004 (19.02.2004), entire text & JP 4540475 B & US 2006/0166899 A1 & US 2008/0312153 A1 & EP 1544208 A1 & CA 2494179 A & KR 10-2005-0059067 A & KR 10-0985502 B	1-21
A	JP 2009-203230 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 10 September 2009 (10.09.2009), entire text (Family: none)	1-21
A	JP 2006-510644 A (Sanofi Aventis deutschland GmbH), 30 March 2006 (30.03.2006), entire text & JP 4806193 B & US 2004/0259819 A1 & US 2010/0261664 A1 & EP 1572708 A & WO 2004/052903 A1 & KR 10-2005-0085482 A & CN 1723214 A	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065744

Subject to be covered by this search:

Since it is not clear compounds of what kind of structures are included within the scope of the "prodrugs" of the compounds represented by general formula (1) even by taking the disclosure of the description into consideration, claims 1-7 and 14-21 fail to satisfy the requirement of clearness prescribed under PCT Article 6.

Consequently, the international search on the "prodrug" compounds has been carried out based on the compounds represented by general formula (2) which are specifically disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07H17/02(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/64(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07H17/02, A61K31/155, A61K31/426, A61K31/64, A61K31/7056, A61K45/00, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2002/98893 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.12.12, 実施例 28 & JP 4399251 B & US 2004/0176308 A1 & EP 1400529 A1 & CA 2448741 A	1-21
A	WO 2004/19958 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004.03.11, 全文 & JP 4606876 B	1-21

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.07.2012

国際調査報告の発送日

14.08.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 明子

4 P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2004/14932 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004. 02. 19, 全文 & JP 4540475 B & US 2006/0166899 A1 & US 2008/0312153 A1 & EP 1544208 A1 & CA 2494179 A & KR 10-2005-0059067 A & KR 10-0985502 B	1 - 2 1
A	JP 2009-203230 A (第一三共株式会社) 2009. 09. 10, 全文 (ファミリーなし)	1 - 2 1
A	JP 2006-510644 A (サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2006. 03. 30, 全文 & JP 4806193 B & US 2004/0259819 A1 & US 2010/0261664 A1 & EP 1572708 A & WO 2004/052903 A1 & KR 10-2005-0085482 A & CN 1723214 A	1 - 2 1

<調査の対象について>

一般式（１）で示される化合物の「プロドラッグ」は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造の化合物までを包含するものなのか明確であるとはいえないから、請求項１～７及び１４～２１はPCT第６条における明確性の要件を欠いている。

よって、上記「プロドラッグ」化合物についての調査は、明細書に具体的に記載されている一般式（２）で示される化合物に基づいて行った。