



## 明 細 書

## ベンジルフェニルグルコピラノシド誘導体

## 技術分野

[0001] 本発明は、ヒトSGLT1および／またはSGLT2活性阻害作用を有する化合物に関する。

## 背景技術

[0002] 糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主たる特徴とする代謝疾患群である。糖尿病治療には、食事療法、運動療法と共に薬物療法が施され、糖尿病治療薬としては、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド剤やチアゾリジンジオン剤、膵臓β細胞からのインスリン分泌を促進するスルホニルウレア剤やグリニド系薬剤、糖吸収を阻害するα-グルコシダーゼ阻害剤などが使用されている。しかし、ビグアナイド剤は乳酸アシドーシス、チアゾリジンジオン剤は体重増加と浮腫、スルホニルウレア剤やグリニド系薬剤は低血糖や長期使用による2次無効、α-グルコシダーゼ阻害剤には下痢といった副作用があることが報告されており、このような問題を解決した新しい作用機序の抗糖尿病薬の開発が望まれている。

[0003] 近年、腎臓において糖再吸収を阻害することによって、尿中への糖排泄を増加させ、血糖値を低下させる新しい機序の薬剤の研究開発が進められている(例えば、非特許文献1などを参照)。本薬剤は、腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2(Sodium-dependent glucose cotransporter 2:以下、SGLT2という。)を阻害することで、原尿からの糖の再吸収を抑制し、体外への糖排泄を増加させることで血糖値を低下させることが示されている(例えば、非特許文献2などを参照)。こうした背景から、ヒトSGLT2を阻害する化合物は、尿中糖排泄量を増加させることで血糖値を正常化させることが期待され、1型および2型糖尿病、また高血糖に付随して起こる各種関連疾患に有効な薬剤となる。また、糖の排出を増すことで、体内の糖蓄積を減らすことによる抗肥満効果も期待される。

[0004] 一方、SGLTの別のサブタイプであるSGLT1(Sodium-dependent glucose cotransporter 1:以下、SGLT1という。)は、主に小腸に発現し、食物から糖(グルコース、ガラクト

ース)を体内に吸収するトランスポーターとして働いている(例えば、非特許文献3などを参照)。SGLT1が先天的に欠損しているヒトでは糖吸収不良が起こることが知られている(例えば、非特許文献4などを参照)。こうした知見から、SGLT1を阻害する薬剤は、小腸からの糖の吸収を阻害・遅延させることで、食後過血糖抑制作用を示すと考えられる。また、体内への糖の流入を抑制することで抗肥満効果も期待出来る。

[0005] 以上から、ヒトSGLT1および／またはSGLT2活性を抑制する薬剤は、尿中への糖排泄増加作用と小腸からの糖吸収阻害作用を併せ持つ強力な1型および2型糖尿病治療薬、抗肥満薬、高血糖に付随して起こる各種関連疾患に有効な薬剤となることが期待される。

[0006] O-アリアルグルコシド化合物がヒトSGLT2阻害作用を有することは知られている(例えば、特許文献1～5などを参照)。

特許文献1:国際公開第01/68660号パンフレット

特許文献2:国際公開第02/28872号パンフレット

特許文献3:国際公開第02/44192号パンフレット

特許文献4:国際公開第02/64606号パンフレット

特許文献5:国際公開第08/016132号パンフレット

非特許文献1:J. Clin. Invest., Vol.79, pp. 1510-1515(1987)

非特許文献2:J. Clin. Invest., Vol.93, pp. 397-404(1994)

非特許文献3:Am J Clin Nutr. Vol.59(3 Suppl) pp.690S-698S(1994)

非特許文献4:Nature, Vol.350, pp.354-356(1991)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、上記特許文献1～4にはいずれも、糖部分に置換基を有する化合物については全く記載されておらず、さらにそのような化合物がヒトSGLT1阻害作用を有することは記載も示唆もされていない。一方、上記特許文献5には糖部分に置換基を有する化合物について開示され、SGLT1阻害作用を有することも記載されているが、本願の優先日前に出願され、優先日後に公開された特許文献である。

[0008] 従って、本発明は、新規な構造を有し、副作用が低く優れたヒトSGLT1および／ま

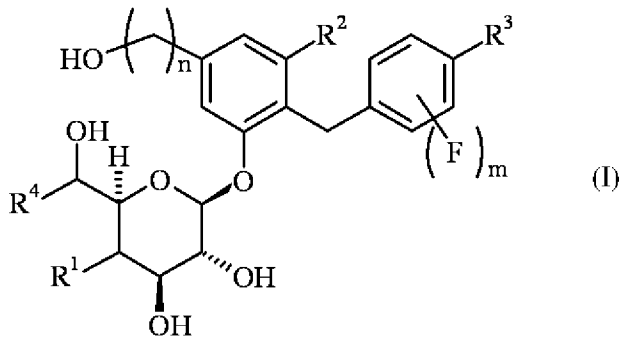
たはSGLT2阻害活性を有する化合物またはその水和物、それらを有効成分として含有する、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など)または糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトシスなど)を治療および/または予防するための医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、

(1)一般式(I):

[0010] [化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子または水酸基であり、

$R^2$ はフッ素原子または塩素原子であり、

$R^3$ はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいエチル基、シクロプロピル基、または、ハロゲン原子で置換されていてもよいメキシ基であり、

$R^4$ は水素原子またはメチル基であり、

$n$ は1または2であり、

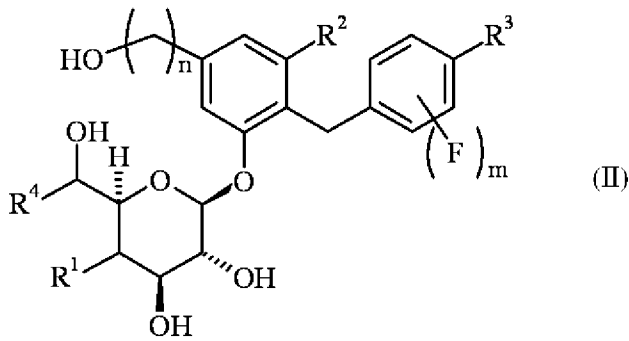
$m$ は0または1である、

但し、 $R^1$ が水素原子である場合、 $R^4$ は水素原子であり、 $R^1$ が水酸基である場合、 $R^4$ はメチル基である)

で表される化合物またはその水和物、

(2) 一般式(II)：

[0011] [化2]



[式中、 $R^1$ は水素原子または水酸基であり、

$R^2$ はフッ素原子または塩素原子であり、

$R^3$ はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいエチル基、シクロプロピル基、または、ハロゲン原子で置換されていてもよいメキシ基であり、

$R^4$ は水素原子またはメチル基であり、

$n$ は1または2であり、

$m$ は0または1である、

但し、 $R^1$ が水素原子である場合、 $R^4$ は水素原子であり、 $R^1$ が水酸基である場合、 $R^4$ はメチル基である

(但し、(イ)  $R^1$ が水酸基であり、 $R^2$ がフッ素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメチル基、エチル基、シクロプロピル基またはメキシ基ではない、

(ロ)  $R^1$ が水酸基であり、 $R^2$ が塩素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメキシ基ではない、あるいは、

(ハ)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がフッ素原子または塩素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメキシ基ではない)]

で表される化合物またはその水和物、

(3)  $R^1$ が水酸基である、前記(2)に記載の化合物、

(4)  $R^3$ がハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基またはハロゲン原子で置換さ

れていてもよいメキシ基である、前記(2)または(3)に記載の化合物、  
(5)R<sup>4</sup>がメチル基である、前記(2)~(4)いずれか1つに記載の化合物、  
(6)nが1である、前記(2)~(5)いずれか1つに記載の化合物、  
(7)3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-[4-(ジフルオロメキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-[4-(ジフルオロメキシ)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[(4-トリフルオロメキシ)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド、3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド、3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド、2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド、3-フルオロ-5-ヒド

ロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(4-エチル-3-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-[(4-トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-[(4-トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、および、2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド、からなる群より選択される化合物またはその水和物、

(8)前記(1)～(7)いずれか1つに記載の化合物またはその水和物を有効成分として含有する医薬組成物、

(9)ヒトSGLT1および/またはヒトSGLT2活性を阻害するための、前記(8)に記載の医薬組成物、

(10)1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能

不全、糖尿病関連疾患もしくは糖尿病合併症の治療または予防のための、前記(8)または(9)に記載の医薬組成物、

(11)糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症または痛風であり、あるいは、糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症またはケトosisである、前記(10)に記載の医薬組成物、

(12)医薬組成物を製造するための、前記(1)～(7)いずれか1つに記載の化合物またはその水和物の使用、

(13)医薬組成物が、ヒトSGLT1および/またはヒトSGLT2活性を阻害するための組成物である、前記(12)に記載の使用、

(14)医薬組成物が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患もしくは糖尿病合併症の治療または予防のための組成物である、前記(12)または(13)に記載の使用、

(15)糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症または痛風であり、あるいは、糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症またはケトosisである、前記(14)に記載の使用、

(16)前記(1)～(7)いずれか1つに記載の化合物またはその水和物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、ヒトSGLT1および/またはヒトSGLT2活性を阻害する方法、

(17)前記(1)～(7)いずれか1つに記載の化合物またはその水和物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、疾病の治療または予防方法、

(18)疾病が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患または糖尿病合併症である、前記(17)に記載の方法、

(19)糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、



高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症または痛風であり、あるいは、糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症またはケトosisである、前記(18)に記載の方法、ならびに、

(20)哺乳動物がヒトである、前記(17)～(19)いずれか1つに記載の方法、を提供する。

### 発明の効果

[0012] 本発明により、副作用が低く優れたヒトSGLT1および/またはSGLT2阻害活性を有する化合物またはその水和物を提供することができる。また、本発明により、これらの化合物またはその水和物を有効成分として、含有する、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など)または糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosisなど)を治療および/または予防するための医薬組成物を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0013] 本明細書において、「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いう。

[0014] 一般式(I)または(II)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ および $m$ の好ましい組み合わせを表1に示す。

[0015] [表1]

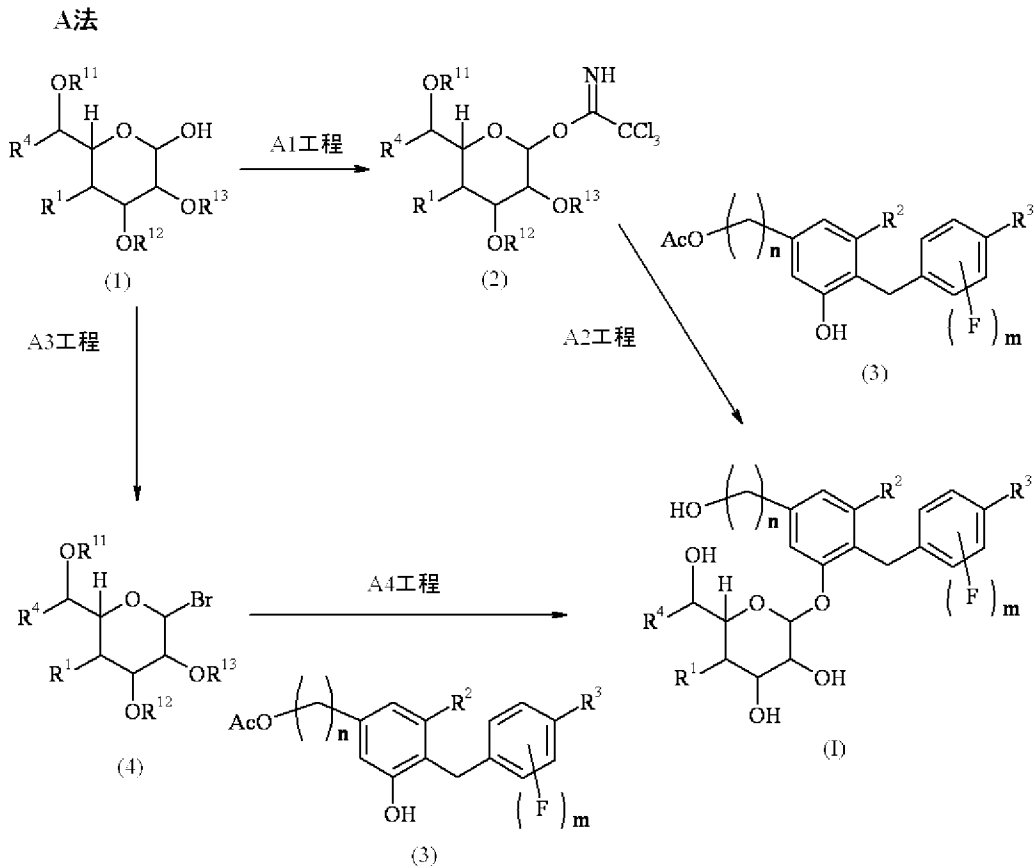
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	m	n
1	-OH	-F	-OCHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
2	-OH	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	-CH <sub>3</sub>	0	1
3	-OH	-F	-OCF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
4	-OH	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
5	-OH	-F	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
6	-OH	-F	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	2
7	-OH	-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
8	-OH	-F	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
9	-OH	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
10	-OH	-Cl	-OCHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
11	-OH	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
12	-OH	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	-CH <sub>3</sub>	0	1
13	-OH	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
14	-OH	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
15	-OH	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	2
16	-OH	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	2
17	-OH	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
18	-OH	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
19	-OH	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
20	-OH	-F	-CH <sub>3</sub> CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
21	-OH	-Cl	-CH <sub>3</sub> CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	0	1
22	-OH	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1	1
23	-H	-F	-シクロプロピル	-H	0	1
24	-H	-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	0	1
25	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-H	0	1
26	-H	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H	0	1
27	-H	-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	0	1

[0016] 本明細書において「水和物」とは、本発明の化合物の薬学的に許容され得る水和物をいう。本発明の化合物は、大気中に放置されたり、再結晶することにより、水分を吸収して、吸着水が付いたり、水和物となる場合がある。かかる水和物も本明細書における「水和物」に包含される。

[0017] 本発明の化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在するこれらの異性体、およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、すなわち一般式(I)または(II)で表されている。従って、本発明は光学異性体および光学異性体の任意の割合の混合物をもすべて包含するものである。

[0018] 本発明の化合物(I)または(II)は、例えば、後述するA法に従って製造することができる。

- [0019] なお、A法および後述のB法～D法において、各反応終了後、各反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水などで洗浄後、無水硫酸ナトリウムなどで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。
- [0020] さらに、A法および後述のB法～D法において、反応基質となる化合物が、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基などの目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入および導入した保護基の除去を行なってもよい。かかる保護基としては、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.などに記載された保護基が挙げられる。かかる保護基の導入反応および除去反応は、上記文献に記載された方法のような常法に従って行うことができる。
- [0021] [化3]



[0022] (式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, n$ および $m$ は前記の通りであり、 $R^{11}, R^{12}$ および $R^{13}$ は、同一または異なって、水素原子または保護基である。)

[0023] A1工程は、化合物(2)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)をトリクロロアセトニトリルと反応させることにより行われる。

[0024] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類などが挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素、より好ましくはメチレンクロリドである。

[0025] 上記反応に使用される塩基としては、例えば、有機アミン類などが挙げられ、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンである。

[0026] 反応温度は、原料化合物、塩基、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-20^{\circ}C$ ～還流温度、好ましくは $0^{\circ}C$ ～室温である。

[0027] 反応時間は、原料化合物、塩基、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、15分間～48時間、好ましくは30分間～5時間である。

[0028] A2工程は、化合物(I)を製造する工程であり、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下、

化合物(2)を化合物(3)と反応させた後、所望により、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ で表される保護基を除去することにより行われる。

- [0029] 保護基の除去はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.などに記載された方法のような常法に従って行うことができる。
- [0030] 化合物(2)を化合物(3)と反応させる際に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類などが挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素、より好ましくはメチレンクロリドである。
- [0031] 上記反応に使用されるルイス酸としては、例えば、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどが挙げられ、好ましくは三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体である。
- [0032] 反応温度は、原料化合物、ルイス酸、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。
- [0033] 反応時間は、原料化合物、ルイス酸、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、5分間～24時間、好ましくは10分間～12時間である。
- [0034] A3工程は、化合物(4)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(1)を臭化水素酢酸と反応させることにより行われる。
- [0035] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、好ましくはメチレンクロリドである。
- [0036] 反応温度は、原料化合物、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは室温である。
- [0037] 反応時間は、原料化合物、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、5～50時間、好ましくは15～35時間である。
- [0038] A4工程は、化合物(I)を製造する工程であり、不活性溶媒中、炭酸銀の存在下、化合物(4)を化合物(3)と反応させた後、所望により、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ で表される保護基を除去することにより行われる。
- [0039] 保護基の除去はA2工程と同様に行えばよい。

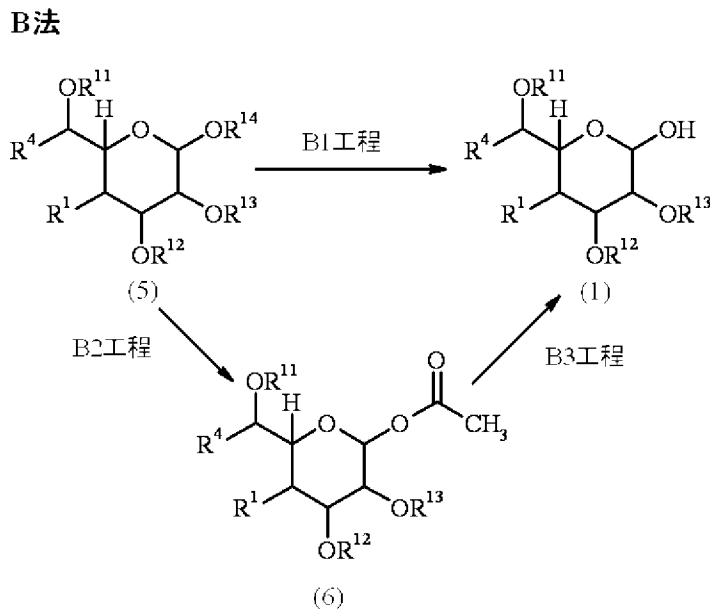
[0040] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類などが挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素、より好ましくはメチレンクロリドである。

[0041] 反応温度は、原料化合物、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0°C～還流温度、好ましくは室温である。

[0042] 反応時間は、原料化合物、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、5～150時間、好ましくは10～50時間である。

[0043] A法の原料化合物である化合物(1)は例えば下記B法、化合物(3)は例えば下記C法またはD法によって製造することができる。

[0044] [化4]



[0045] (式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は前記の通りであり、 $R^{14}$ は水素原子または保護基である。)

[0046] B1工程は、化合物(1)を製造する工程であり、 $R^{14}$ で表される保護基を除去することにより行われる。

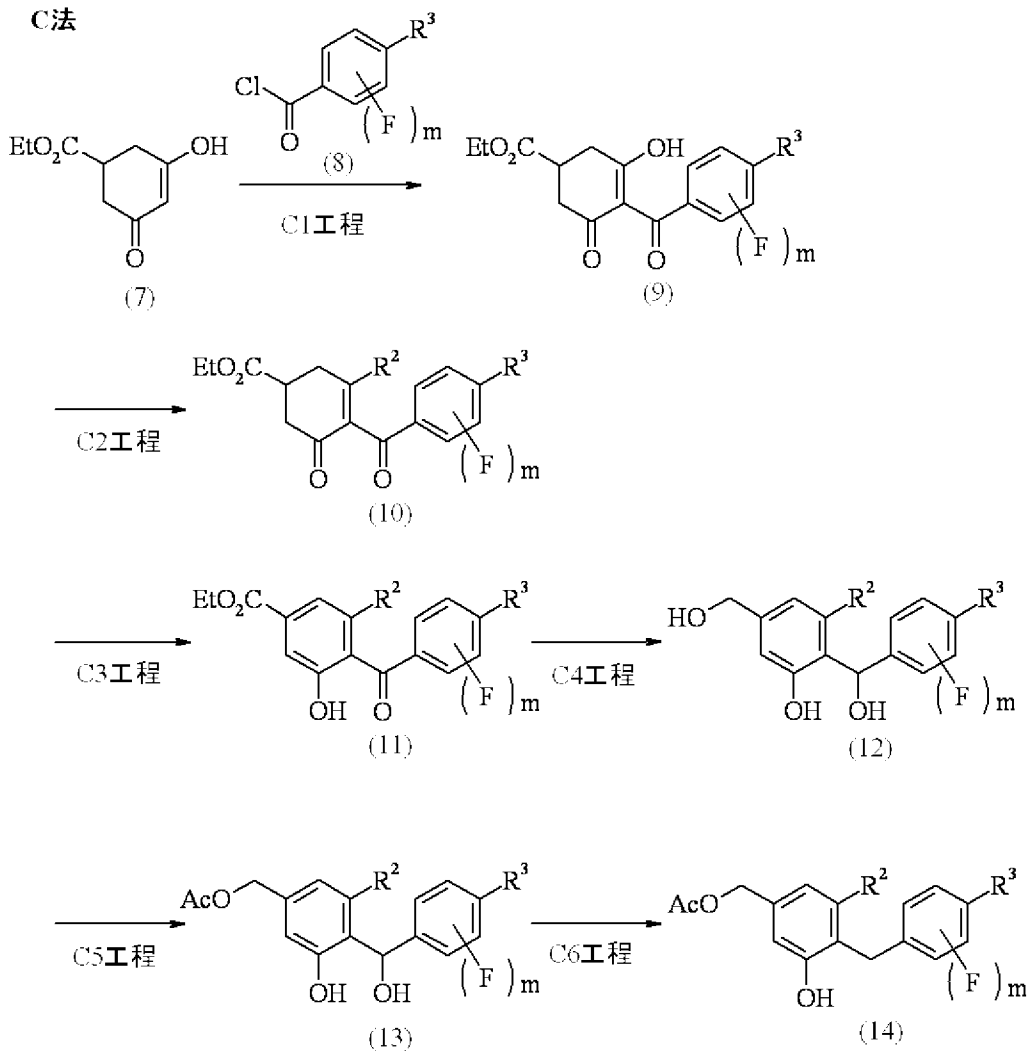
[0047] 保護基の除去はA2工程と同様に行えばよい。

[0048] 例えば、 $R^{14}$ で表される保護基がベンゾイル基である場合、不活性溶媒中、ヒドラジン酢酸塩を作用させることにより行われる。

[0049] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、アミド類などが挙げられ、好ま

しくはジメチルホルムアミドである。

- [0050] 反応温度は、原料化合物、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0～50℃、好ましくは室温である。
- [0051] 反応時間は、原料化合物、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～35時間、好ましくは1～24時間である。
- [0052] B2工程は、化合物(6)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸触媒の存在下、化合物(5)におけるR<sup>14</sup>をアセチル化することにより行われる。
- [0053] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、カルボン酸類などが挙げられ、好ましくは酢酸である。
- [0054] 上記反応に使用される酸触媒は、好ましくは無機酸、より好ましくは硫酸である。
- [0055] 反応温度は、原料化合物、酸触媒、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0～50℃、好ましくは室温である。
- [0056] 反応時間は、原料化合物、酸触媒、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、3～48時間、好ましくは6～24時間である。
- [0057] B3工程は、化合物(1)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(6)をヒドラジン酢酸塩と反応させることにより行われる。本工程は、B1工程と同様に行うことができる。
- [0058] 次に、C法について説明する。下記スキーム中の化合物(14)は化合物(3)におけるnが1である化合物である。
- [0059] [化5]



[0060] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびmは前記の通りである。)

[0061] C1工程は、化合物(9)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(7)を化合物(8)と反応させ、さらに触媒量のトリメチルシリルシアニドを添加し、反応させることにより行われる。

[0062] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類などが挙げられ、好ましくはニトリル類、より好ましくはアセトニトリルである。

[0063] 上記反応に使用される塩基としては、例えば、有機アミン類などが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

[0064] 反応温度は、原料化合物、塩基、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0°C～還流温度、好ましくは室温～60°Cである。



- [0065] 反応時間は、原料化合物、塩基、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、10分間～12時間、好ましくは2～4時間である。
- [0066] C2工程は、化合物(10)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(9)をハロゲン化剤と反応させることにより行われる。
- [0067] 上記反応の第一段階であるハロゲン化反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭素類などが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。
- [0068] 上記反応に使用されるハロゲン化剤としては、 $R^2$ がフッ素の場合には、例えば、ジメチルアミノ硫黄三フッ化物、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン、フッ化水素-ピリジンなどが挙げられ、好ましくはジメチルアミノ硫黄三フッ化物であり、 $R^2$ が塩素の場合には、例えば、二塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどが挙げられ、好ましくは二塩化オキサリルである。
- [0069] 反応温度は、原料化合物、ハロゲン化剤、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-30\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。
- [0070] 反応時間は、原料化合物、ハロゲン化剤、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、 $R^2$ がフッ素の場合には、通常、30分間～12時間、好ましくは3時間であり、 $R^2$ が塩素の場合には、通常、30分間～24時間、好ましくは1～3時間である。
- [0071] C3工程は、化合物(11)を製造する工程であり、塩基性溶媒中、化合物(10)を酸化剤と反応させることにより行われる。
- [0072] 上記反応に使用される塩基性溶媒としては、例えば、有機アミン類などが挙げられ、好ましくはN-メチルモルホリンである。
- [0073] 上記反応に使用される酸化剤としては、例えば、過マンガン酸やクロム酸などの重金属塩、臭素やヨウ素などのハロゲン、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンなどが挙げられ、好ましくはハロゲン、より好ましくはヨウ素である。
- [0074] 反応温度は、原料化合物、塩基性溶媒、酸化剤の種類などにより異なるが、通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。
- [0075] 反応時間は、原料化合物、塩基性溶媒、酸化剤、反応温度などにより異なるが、通常、15分間～12時間、好ましくは30分間～2時間である。
- [0076] C4工程は、化合物(12)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(11)を還元

剤と反応させることにより行われる。

- [0077] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、エーテル類、アルコール類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、より好ましくはテトラヒドロフランである。
- [0078] 上記反応に使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムなどの水素化アルミニウム化合物、水素化テルルナトリウムなどのヒドリド試薬などが挙げられ、好ましくは水素化アルミニウム化合物、より好ましくは水素化アルミニウムリチウムである。
- [0079] 反応温度は、原料化合物、還元剤、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。
- [0080] 反応時間は、原料化合物、還元剤、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、10分間～10時間、好ましくは30分間～1時間である。
- [0081] C5工程は、化合物(13)を製造する工程であり、不活性溶媒中、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド触媒の存在下、化合物(12)に酢酸ビニルを反応させることにより行われる。
- [0082] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、エーテル類などが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。
- [0083] 反応温度は、原料化合物、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温～ $35^{\circ}\text{C}$ である。
- [0084] 反応時間は、原料化合物、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、1～100時間、好ましくは24～48時間である。
- [0085] C6工程は、化合物(14)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸またはルイス酸の存在下、化合物(13)を還元剤と反応させることにより行われる。
- [0086] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類などが挙げられ、好ましくはニトリル類、より好ましくはアセトニトリルである。
- [0087] 上記反応に使用される酸またはルイス酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウムなどが挙げられ、好ましくは三

フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体である。

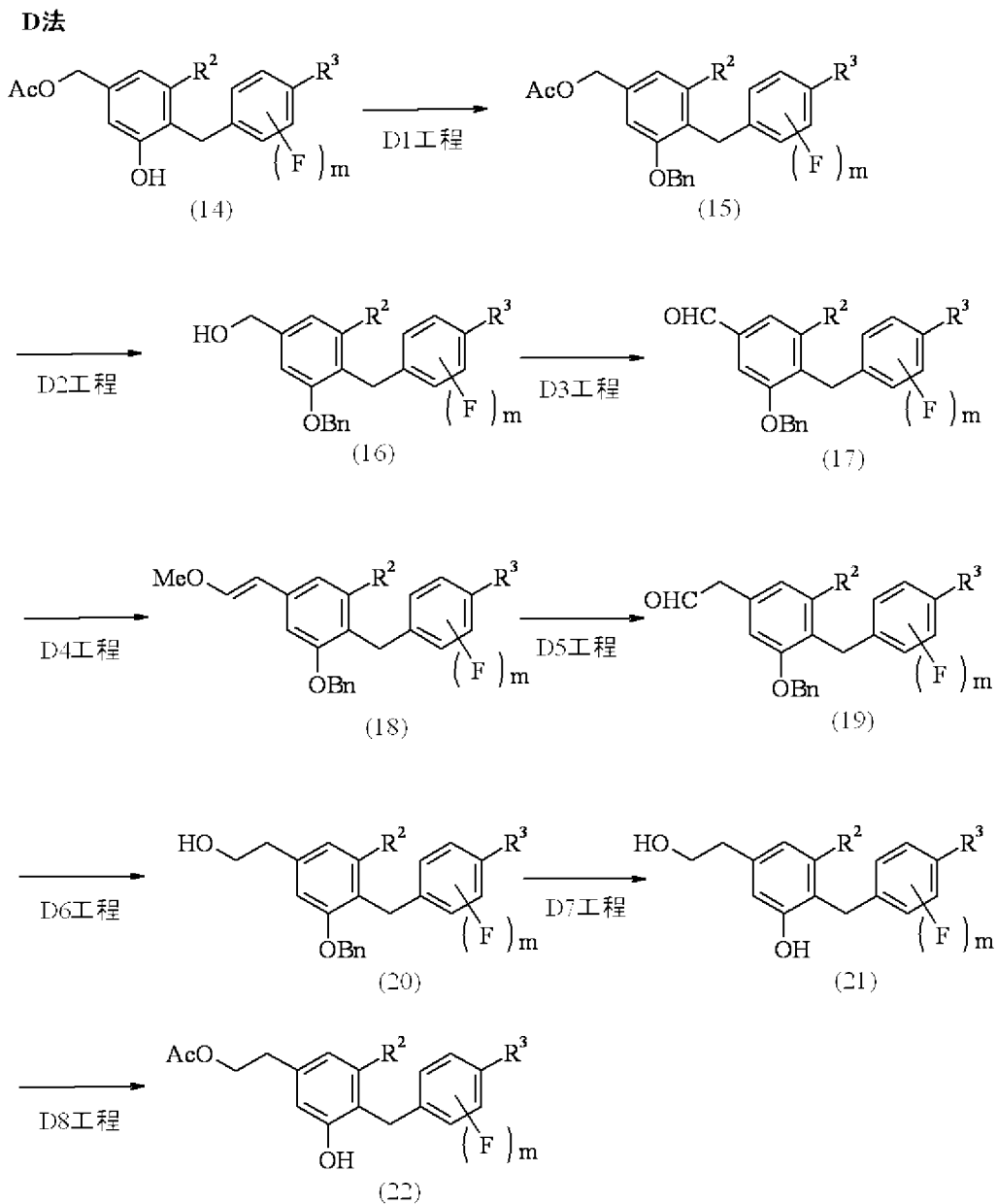
[0088] 上記反応に使用される還元剤としては、例えば、トリアルキルシラン、水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウム化合物などが挙げられ、好ましくはトリアルキルシラン、より好ましくはトリエチルシランである。

[0089] 反応温度は、原料化合物、酸またはルイス酸、還元剤、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温である。

[0090] 反応時間は、原料化合物、酸またはルイス酸、還元剤、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～10時間、好ましくは1～2時間である。

[0091] 最後に、D法について説明する。下記スキーム中の化合物(22)は化合物(3)における $n$ が2である化合物である。

[0092] [化6]



[0093] (式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびmは前記の通りである。)

[0094] D1工程は、化合物(15)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(14)をベンジル化試薬と反応させることにより行われる。

[0095] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、アミド類などが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

[0096] 上記反応に使用される塩基としては、例えば、無機塩基類などが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

[0097] 上記反応に使用されるベンジル化試薬としては、例えば、ハロゲン化ベンジル、アリ

ールスルホン酸ベンジル、アルキルスルホン酸ベンジルなどが挙げられ、好ましくはハロゲン化ベンジル、より好ましくは臭化ベンジルである。

[0098] 反応温度は、原料化合物、塩基、ベンジル化試薬、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0～100℃、好ましくは室温である。

[0099] 反応時間は、原料化合物、塩基、ベンジル化試薬、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～48時間、好ましくは2～4時間である。

[0100] D2工程は、化合物(16)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(15)を塩基と反応させることにより行われる。

[0101] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール類などが挙げられ、好ましくはアルコール類、より好ましくはメタノールである。

[0102] 上記反応に使用される塩基としては、例えば、無機塩基類などが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

[0103] 反応温度は、原料化合物、塩基、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0℃～還流温度、好ましくは室温である。

[0104] 反応時間は、原料化合物、塩基、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、10分間～24時間、好ましくは1～18時間である。

[0105] D3工程は、化合物(17)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(16)を酸化剤と反応させることにより行われる。

[0106] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類などが挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素、より好ましくはクロロホルムである。

[0107] 反応温度は、原料化合物、酸化剤、不活性溶媒などにより異なるが、通常、0～200℃、好ましくは還流温度である。

[0108] 反応時間は、原料化合物、酸化剤、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～48時間、好ましくは2～4時間である。

[0109] D4工程は、化合物(18)を製造する工程であり、不活性溶媒中、ホスホニウム塩を塩基と反応させた後、さらに化合物(17)と反応させることにより行われる。

[0110] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、エーテル類などが挙げられ、

好ましくはテトラヒドロフランである。

[0111] 上記反応に使用されるホスホニウム塩としては、例えば、ハロゲン化(メキシメチル)トリフェニルホスホニウムなどが挙げられ、好ましくは塩化(メキシメチル)トリフェニルホスホニウムである。

[0112] 上記反応に使用される塩基としては、例えば、アルカリ金属ビス(トリメチルシリル)アミド類、アルカリ金属ジアルキルアミド類などが挙げられ、好ましくはアルカリ金属ビス(トリメチルシリル)アミド、さらに好ましくはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

[0113] 反応温度は、原料化合物、ホスホニウム塩、塩基、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。

[0114] 反応時間は、原料化合物、(メキシメチル)ホスホニウム塩、塩基、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～24時間、好ましくは1～2時間である。

[0115] D5工程は、化合物(19)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸触媒存在下、化合物(18)を加水分解することにより行われる。

[0116] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、エーテル類などが挙げられ、好ましくは1,4-ジオキサンである。

[0117] 上記反応に使用される酸触媒としては、例えば、無機酸、アリアルスルホン酸などが挙げられ、好ましくは無機酸、より好ましくは塩酸である。

[0118] 反応温度は、原料化合物、酸触媒、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは室温である。

[0119] 反応時間は、原料化合物、酸触媒、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、5分間～10時間、好ましくは10分間～1時間である。

[0120] D6工程は、化合物(20)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(19)を還元剤と反応させることにより行われる。

[0121] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、エーテル類、アルコール類などが挙げられ、好ましくはアルコール類、より好ましくはメタノールである。

[0122] 上記反応に使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムなどの水素化アルミニウム化合物、水素化テルルナ

トリウムなどのヒドリド試薬などが挙げられ、好ましくは水素化ホウ素アルカリ金属、より好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

- [0123] 反応温度は、原料化合物、還元剤、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。
- [0124] 反応時間は、原料化合物、還元剤、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、10分間～10時間、好ましくは30分間～1時間である。
- [0125] D7工程は、化合物(21)を製造する工程であり、 $\text{R}^2$ がフッ素の場合には、不活性溶媒中、水素および金属触媒存在下、化合物(20)を接触還元することにより行われる。一方、 $\text{R}^2$ が塩素の場合には、不活性溶媒中、化合物(20)をルイス酸と反応させることにより行われる。
- [0126] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、 $\text{R}^2$ がフッ素の場合には、例えば、エーテル類、アルコール類などが挙げられ、好ましくはアルコール類、より好ましくはメタノールであり、 $\text{R}^2$ が塩素の場合には、例えば、ニトリル類などが挙げられ、好ましくはアセトニトリルである。
- [0127]  $\text{R}^2$ がフッ素の場合に使用される金属触媒としては、例えば、白金、パラジウム、ロジウム、ニッケルなどの金属触媒などが挙げられ、好ましくはパラジウム触媒、さらに好ましくはパラジウム炭素触媒である。
- [0128]  $\text{R}^2$ が塩素の場合に上記反応に使用されるルイス酸としては、例えば、ハロゲン化トリアルキルシリルなどが挙げられ、好ましくはヨウ化トリメチルシリルである。
- [0129] 反応温度は、 $\text{R}^2$ がフッ素の場合には、原料化合物、金属触媒、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温であり、 $\text{R}^2$ が塩素の場合には、原料化合物、ルイス酸、不活性溶媒などにより異なるが、通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}$ である。
- [0130] 反応時間は、 $\text{R}^2$ がフッ素の場合には、原料化合物、金属触媒、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～2時間であり、 $\text{R}^2$ が塩素の場合には、原料化合物、ルイス酸、不活性溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、30分間～24時間、好ましくは1～3時間である。
- [0131] D8工程は、化合物(22)を製造する工程であり、不活性溶媒中、ビス(ジブチル塩化

スズ)オキシド触媒の存在下、化合物(21)を酢酸ビニルと反応させることにより行われ、本工程は、C5工程における化合物(12)の一級水酸基をアセチル基で保護する方法と同様に行われる。

- [0132] 本発明の化合物は、上記方法を用いて製造できる他、公知の化合物から後述する実施例または当該分野で周知の方法(例えば、Chem.Ber,71,1938,1843-1849、Carbohydr.Res.1995,273,249-254、Bull.Chem.Soc.Jpn.,1982,55,938-942、Bull.Chem.Soc.Jpn.,1976,49,788-790、Org.Lett.,2003,5,3419-3421、Org.Biomol.Chem,2003,1,767-771、J.Chem.Soc.,1956,2124-2126、国際公開02/064606号パンフレット、Liebigs Ann.Chem,GE,1992,7,747-758などを参照のこと)に従って、容易に製造することができる。
- [0133] 本発明の化合物またはその水和物は、副作用が低く優れたヒトSGLT1および/またはSGLT2阻害活性を示し、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など)、または糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosisなど)の治療または予防のための医薬組成物の有効成分として有用である。
- [0134] かかる医薬組成物は哺乳動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ、ブタ、好ましくはヒト)に投与することができる。
- [0135] その投与形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤などによる経口的投与または注射剤もしくは坐剤などによる非経口的投与のいずれでもよい。
- [0136] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、白糖など)、崩壊剤(例えば、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポピドン、トウモロコシデンプン、メチルセルロースなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ス



テアリン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸など)、流動化剤(例えば、軽質無水ケイ酸、タルク、含水二酸化ケイ素など)、コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRSなど)、懸濁化剤(例えば、アルギン酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート80など)、乳化剤(例えば、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステルなど)、安定化剤(例えば、ジブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール、亜硫酸塩など)、保存剤(例えば、パラオキシ安息香酸エステル類など)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリンなど)、矯味剤(例えば、白糖、D-ソルビトール、キシリトール、カンゾウ、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビアなど)などの添加剤を用いて当該分野で周知の方法で製造される。

[0137] 本発明の化合物またはその水和物の使用量は、症状、年齢などにより異なるが、経口投与の場合には、1日1~2000mg、好ましくは10~400mgを、静脈内投与の場合には、1日0.1~500mg、好ましくは1~300mgを成人に対して、1日あたり1~数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

### 実施例

[0138] (実施例1) 3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.12)

[0139] (実施例1a) 塩化4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル

4-(2-フルオロエチル)安息香酸(Bioorg.Med.Chem.,2005,13,77-78.) (1.8g、11mmol)を塩化メチレンに溶解し、氷冷下、塩化オキサリル(1.1mL、13mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL、1.3mmol)を加え、室温に昇温しつつ3時間半攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を除去し、標記化合物の粗生成物(2.1g)を無色油状物質として得た。

[0140] (実施例1b) 4-[4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル]-3-ヒドロキシ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル (EP1571148A1) (2.0g、11mmol) および実施例1aで得られた粗生成物 (2.1g、11mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (4.6mL、33mmol) を滴下した。10分後に反応の終了を確認し、この懸濁液にトリメチルシリルシアニド (0.21mL、1.6mmol) を加え60 °Cで2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチル (50mL) で希釈し、2M塩酸 (20mL) および飽和食塩水 (20mL、2回) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物 (4.3g) を得た。

[0141] (実施例1c) 3-クロロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル]-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例1bで得られた粗生成物 (2.1g、6.5mmol) を塩化メチレン (20mL) に溶解し、氷冷下、2-メチル-2-ブテン (2.8mL、26mmol)、二塩化オキサリル (0.83mL、9.8mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.1mL、0.13mmol) を順次加え、室温まで昇温しつつ2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、塩化メチレン (20mL) で希釈し、飽和食塩水 (20mL、2回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、トルエン (10mL) 共沸下で2回減圧濃縮を行って、標記化合物の粗生成物 (2.2g) を得た。

[0142] (実施例1d) 3-クロロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例1cで得られた粗生成物 (2.2g、6.5mmol) をN-メチルモルホリン (26mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウム (1.1g) およびヨウ素 (2.0g、7.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。暗褐色の懸濁液をセライトで濾過し、酢酸エチル (50mL) で希釈後、2M塩酸 (50mL、2回)、30%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20mL) および飽和食塩水 (20mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物 (2.2g) を得た。

[0143] (実施例1e) 3-クロロ-2-{1-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル}-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例1dで得られた粗生成物 (2.2g、6.5mmol) をテトラヒドロフラン (65mL) に溶解し、気相を窒素置換後、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (1.0g、26mmol) を少量

ずつ加えた。室温に昇温しつつ1時間攪拌し、氷冷下、水(1mL)を滴下して反応を停止した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈後、2M塩酸(20mL、2回)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(1.0g)を得た。

[0144] (実施例1f) 酢酸 3-クロロ-4-{1-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル}-5-ヒドロキシベンジル

実施例1eで得られた化合物(1.0g、3.2mmol)を酢酸ビニル(10mL)およびジイソプロピルエーテル(10mL)からなる溶液に溶解し、ブタ腭臓リパーゼ(1.0g)を加えた。この懸濁液を37°Cで8時間攪拌し、セライトで濾過し、酢酸エチル(5mL、2回)で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮して、標記化合物(1.1g)の粗生成物を得た。

[0145] (実施例1g) 酢酸 3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例1fで得られた粗生成物(0.90g、2.5mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(1.2mL、7.6mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.47mL、3.8mmol)を加え、0°Cで1時間半攪拌した。反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.76g、ただし20%程度の原料を含む)を得た。

[0146] (実施例1h) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(1.1g、1.8mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、氷冷下、トリクロロアセトニトリル(0.50mL、5.41mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7.5μL、0.05mmol)を加え、1時間攪拌した。この溶液

を塩化メチレン(20mL)で希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。トルエン(2mL)を加え、減圧下共沸を行って、相当するイミダートの粗生成物を黄色アモルファスとして得た。

[0147] このイミダート(1.36g、1.8mmol)および実施例1gで得られた粗生成物(0.66g、1.8mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、氷冷下、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.11mL、0.90mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌した。混合物にトリエチルアミン(0.14mL、1.0mmol)を加えて反応を停止し、酢酸エチル(20mL)で希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物を得た。

[0148] (実施例1i)3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例1hで得られた粗生成物(1.8mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)およびメタノール(6mL)からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(6mL、12mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。混合物に水(20mL)を加えた後、酢酸エチル(20mL、3回)で抽出し、有機層を飽和食塩水(10mL)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(塩化メチレン:メタノール、10:1、V/V)を用いて精製した。得られた固体を酢酸エチル:ジイソプロピルエーテル:ヘキサン(1:1:2、V/V)に溶解した後、冷却して沈殿物を得た。この沈殿物を回収し、標記化合物(0.19g)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.91 (2H, dt,  $J = 22.9, 6.6$  Hz), 3.32-3.45 (4H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.12 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.53 (2H, dt,  $J = 47.4, 6.6$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 471 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 493 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

[0149] (実施例2)3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.13)

[0150] (実施例2a)(2-クロロ-4,6-ジヒドロキシフェニル)(4-エチルフェニル)メタン

1-クロロ-3,5-ジメキシベンゼン(8.11g、47.0mmol)をトルエン(40mL)に溶解し、塩化アルミニウム(6.26g、46.9mmol)および塩化4-エチルベンゾイル(6.89mL、47.0mmol)を加え、室温で15分攪拌した後に、85°Cで3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を氷冷下、1N塩酸水溶液(300mL)に加えた。トルエン(100mL)で抽出後、飽和食塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をヘキサンで洗浄し、濾過して、固体の粗生成物(10.3g)を得た。

[0151] 得られた粗生成物(10.3g)を塩化メチレン(100mL)に溶解して-78°Cに冷却後、1mol/L三臭化ホウ素塩化メチレン溶液(106mL、106mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷下、氷(300g)に加えた。塩化メチレン(100mL、2回)で抽出後、水(200mL)および飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣を塩化メチレン/ヘキサンで洗浄し、濾過して、標記化合物の粗生成物(7.53g)を固体として得た。

[0152] (実施例2b)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-エチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-オール

実施例2aで得られた粗生成物(1.59g、5.75mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(326mg、8.62mmol)を加え、室温で30分攪拌した。0°Cに冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液(1mL)を加え、減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(20mL)で溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、粗生成物(1.17g)を得た。

[0153] 粗生成物(1.17g)をアセトン(25mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.24g、1.26mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。セライトで濾過後、適量のトリエチルアミンを加え、減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(20mL)で溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~5:1、V/V)を用いて精製して、アモルファス状の標記化合物(620mg)を得た。

[0154] (実施例2c)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-エチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキ

## シン-7-カルボン酸メチル

実施例2bで得られた化合物(620mg、1.94mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、ピリジン(0.235mL、2.91mmol)を加え、0°Cに冷却後、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.390mL、2.32mmol)を加え、20分攪拌した。さらに、塩化メチレン(20mL)を加え、水(20mL、3回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。トルエン共沸を行って、トリフラート体の粗生成物(790mg)を得た。

[0155] 得られた粗生成物(790mg)をN,N-ジメチルホルムアルデヒド(8mL)に溶解し、メタノール(1.42mL、35.0mmol)、酢酸パラジウム(39mg、0.17mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(72mg、0.17mmol)およびトリエチルアミン(4.86mL、35.0mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、55°Cで3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチル(60mL)で希釈し、1mol/L塩酸水溶液(30mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~4:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(584mg)を得た。

[0156] (実施例2d) 3-クロロ-2-[1-(4-エチルフェニル)-1-メトキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

水素化リチウムアルミニウム(103mg、2.71mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、氷冷下、実施例2cで得られた化合物(651mg、1.80mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(4mL)を加えた。反応液を室温で30分攪拌した後に、0°Cに冷却後、水(0.1mL)、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.1mL)および水(0.3mL)を順次加え、室温で1時間攪拌し、室温で、14時間静置した。セライトで濾過後、減圧下溶媒を除去して、油状のアルコール体粗生成物(470mg)を得た。

[0157] 得られた粗生成物(470mg)をメタノール(10mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物(130mg、0.68mmol)および水(1mL)を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(20mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~3:2、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(401mg)

を得た。

[0158] (実施例2e) 酢酸 3-クロロ-4-[1-(4-エチルフェニル)-1-メトキシメチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例2dで得られた化合物(401mg, 1.31mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、酢酸ビニル(4mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(144mg, 0.26mmol)を加え、室温で、72時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(380mg)を得た。

[0159] (実施例2f) 酢酸 3-クロロ-4-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例2eで得られた化合物(380mg, 1.09mmol)をアセトニトリル(8mL)に溶解し、0°Cに冷却後、トリエチルシラン(0.520mL, 3.26mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.210mL, 1.67mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(40mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)および飽和食塩水(40mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(293mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.11 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 4.15 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);

MS (EI)  $m/z$ : 318, 320 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

[0160] (実施例2g) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(722mg, 1.18mmol)を塩化メチレン(8mL)に溶解し、0°Cに冷却後、トリクロロアセトニトリル(0.597mL, 5.91mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.018mL, 0.12mmol)を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。トルエン(2m

L)を加え、減圧下共沸を行って、相当するイミダートを黄色アモルファスとして得た。

[0161] 実施例2fで得られた化合物(290mg、0.91mmol)およびイミダート(890mg、1.18mmol)を塩化メチレン(8mL)に溶解し、モレキュラーシーブ4A(ナカライテスク社製、以下、MS4Aという。)を加え、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.148mL、1.18mmol)を氷冷下滴下し、氷冷下15分、次いで、室温で15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(5mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(850mg)を得た。

[0162] (実施例2h)3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例2gで得られた粗生成物(850mg)をメタノール/塩化メチレン(16mL/4mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.63g、11.8mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。セライトで濾過を行い過剰の炭酸カリウムを除去した後、適量の酢酸を加え中和し、減圧下メタノールを除去した。残渣を酢酸エチル(20mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチル/メタノールから固体化し、標記化合物(196mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.21 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.56 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.36-3.38 (2H, m), 3.44-3.46 (2H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.3, 3.5$  Hz), 4.11 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.15 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0163] (実施例3)2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.1)

[0164] (実施例3a)4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(2.0g、11mmol)およ



び塩化4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル(J.Org.Chem.USSR,1981,1470-1475.) (2.3g、11mmol)を用い、実施例1bと同様の方法により標記化合物の粗生成物(3.3g)を得た。

[0165] (実施例3b) 4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-3-フルオロ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例3aで得られた粗生成物(1.6g、4.4mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、氷冷下、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物(1.7mL、13mmol)を加え、室温まで昇温しつつ5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(1.5g)を得た。

[0166] (実施例3c) 4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例3bで得られた化合物(1.2g、3.4mmol)をN-メチルモルホリン(15mL)に溶解し、室温で無水硫酸ナトリウム(1.2g)およびヨウ素(0.97g、3.8mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。暗褐色の懸濁液をセライトで濾過し、酢酸エチル(50mL)で希釈後、2M塩酸(50mL、2回)、30%チオ硫酸ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(1.2g)を得た。

[0167] (実施例3d) 4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例3cで得られた粗生成物(1.5g、4.1mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.31g、8.2mmol)を加えた。室温に昇温しつつ2時間攪拌し、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(1mL)を滴下して反応を停止した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム(20mL、2回)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸

エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.82g)を無色固体として得た。

[0168] (実施例3e) 4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸  
エチル

実施例3dで得られた化合物(0.82g、2.3mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、溶液中に窒素を吹き込みながら10分間攪拌した。この溶液に2M塩酸(0.57mL、1.1mmol)および10%パラジウム炭素触媒(含水、0.5g)を窒素気流下に加え、気相を水素置換後、室温で6時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、減圧下溶媒を除去して、標記化合物の粗生成物(0.76g)を無色固体として得た。

[0169] (実施例3f) 2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例3eで得られた粗生成物(0.76g、2.2mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、気相を窒素置換後、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(0.25g、6.6mmol)を少量ずつ加えた。室温に昇温しつつ1時間攪拌し、氷冷下、水(1mL)を滴下して反応を停止した。混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈後、2M塩酸(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去して、標記化合物の粗生成物(0.65g)を無色固体として得た。

[0170] (実施例3g) 酢酸 4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル

実施例3fで得られた粗生成物(0.65g、2.2mmol)を酢酸ビニル(5mL)およびジソプロピルエーテル(5mL)からなる溶液に溶解し、ブタジエンリパーゼ(1.0g)を加えた。この懸濁液を37°Cで8時間攪拌し、懸濁液をセライトで濾過し、酢酸エチル(5mL、2回)で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.75g、quant.)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.45 (1H, t,  $J = 74.2$  Hz), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 340 (M) $^+$ .

[0171] (実施例3h) 5-アセトキシメチル-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロフェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.37g, 0.60mmol) を塩化メチレン (4mL) に溶解し、トリクロロアセトニトリル (0.18 mL, 1.8mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.7 μL, 0.018mmol) を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート (0.45g, 0.60mmol)、実施例3gで得られた化合物 (0.20g, 0.60mmol) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (37 μL, 0.30mmol) を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0172] (実施例3i) 2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例3hで得られた混合物 (0.60mmol) をテトラヒドロフラン (2mL) およびメタノール (2mL) からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (2mL, 4mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。混合物に水 (10mL) を加えた後、酢酸エチル (20mL, 3回) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (10mL) で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール, 10:1, V/V) を用いて精製して、標記化合物 (0.11g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.36-3.51 (4H, m), 4.00 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 4.06-4.07 (1H, m), 4.08 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.71 (1H, t,  $J = 74.5$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 497 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0173] (実施例4) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (表1のNo.9)

[0174] (実施例4a) 3-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンゾイル)-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(3.0g、16.3mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、トリエチルアミン(6.8mL、48.8mmol)および塩化p-トルオイル(2.26mL、17.1mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。さらに、トリメチルシリルシアニド(260 $\mu$ L、1.95mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解し、1M塩酸(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(3.47g)を褐色油状物質として得た。

[0175] (実施例4b) 3-クロロ-4-(4-メチルベンゾイル)-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例4aで得られた化合物(1.0g、3.3mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、氷冷下、二塩化オキサリル(300 $\mu$ L、3.5mmol)、2-メチル-2-ブテン(1.4mL、13.2mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100 $\mu$ L、1.29mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に蒸留水(5mL)を加え、塩化メチレン(10mL)で希釈し、蒸留水(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にトルエン(10mL)を加えて減圧下溶媒留去を2回行い、標記化合物の粗生成物(1.2g)を褐色油状物質として得た。

[0176] (実施例4c) 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンゾイル)安息香酸エチル

実施例4bで得られた粗生成物(1.2g)に、N-メチルモルホリン(10mL)およびヨウ素(1.68g、6.6mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。セライトで濾過後、トルエン(10mL)で希釈し、亜硫酸ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1~3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.77g)を黄色固体として得た。

[0177] (実施例4d) 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-[1-ヒドロキシ-1-(4-メチルフェニル)メチル]安息香酸エチル

実施例4cで得られた化合物(0.77g、2.4mmol)をメタノール(6mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)からなる溶液に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(137mg、3.6mmol)

ol)を加え、0°Cで1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~5:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.57g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.34 (3H, s), 2.97 (1H, brs), 4.36 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.47 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 9.15 (1H, brs)。

[0178] (実施例4e)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-カルボン酸エチル

実施例4dで得られた化合物(0.57g、1.8mmol)をアセトン(6mL)に溶解し、-10°Cで、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(220  $\mu\text{L}$ 、1.8mmol)を加え、0°Cまでゆっくりと昇温しながら3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.65g、quant.)を無色油状物質として得た。

[0179] (実施例4f)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメタノール

実施例4eで得られた化合物(0.65g、1.8mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(101mg、2.7mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に蒸留水(5mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で希釈し、2M塩酸(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.55g)を無色固体として得た。

[0180] (実施例4g)酢酸 5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジ

## オキシシン-7-イルメチル

実施例4fで得られた粗生成物(0.55g, 1.8mmol)を塩化メチレン(7mL)に溶解し、氷冷下、無水酢酸(200  $\mu$  L, 2.1mmol)、ピリジン(350  $\mu$  L, 3.5mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(65mg, 0.5mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15mL)で希釈し、2M塩酸(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.65g)を無色油状物質として得た。

## [0181] (実施例4h) 酢酸 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンジル)ベンジル

実施例4gで得られた粗生成物(0.65g, 1.8mmol)をアセトニトリル(7mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(850  $\mu$  L, 5.3mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(340  $\mu$  L, 2.7mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、8:1~6:1~4:1, V/V)を用いて精製して、標記化合物(376mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.93 (1H, s), 5.00 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz);

MS (EI)  $m/z$ : 304 (M) $^+$ .

[0182] (実施例4i) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132 (PCT/JP2007/65231)) (240mg, 0.39mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、氷冷下、トリクロロアセトニトリル(120  $\mu$  L, 1.20mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6  $\mu$  L, 0.04mmol)を加えて、0°Cで1時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を

留去して、相当するイミダートの粗生成物を黄色アモルファスとして得た。

[0183] 得られたイミダートを塩化メチレン(5mL)に溶解し、氷冷下、実施例4hで得られた化合物(100mg、0.33mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(50  $\mu$  L、0.39mmol)を加えて、0°Cで2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(100  $\mu$  L、0.72mmol)を加えた後に、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(350mg)を得た。

[0184] (実施例4j)3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例4iで得られた粗生成物(350mg、0.33mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)からなる溶液に溶解し、炭酸ナトリウム(46mg、0.33mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、20:1~15:1~10:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(76mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.25 (3H, s), 3.37-3.38 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.7$  Hz, 3.5 Hz), 4.10 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.92 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.09-7.12 (4H, m);

MS (FAB)  $m/z$ : 438 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0185] (実施例5)3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.7)

[0186] (実施例5a)4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(0.35g、1.9mmol)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.79mL、5.7mmol)、塩化3-フルオロ-4-メチルベンゾイル(J. Med. Chem., 1997, 40, 2064-2084.) (0.33g、1.9mmol)およびトリメ

チルシリルシアニド(0.030mL、0.23mmol)を用い、実施例1bと同様の方法により、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、10:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.61g)を得た。

[0187] (実施例5b) 4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例5aで得られた化合物(0.61g、1.9mmol)を塩化メチレン(8mL)に溶解し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物(0.75mL、5.7mmol)を用いて、実施例3bと同様の方法により、標記化合物(0.31g)を得た。

[0188] (実施例5c) 4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例5bで得られた化合物(0.31g、0.96mmol)をアセトニトリル(3mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.40mL、2.9mmol)およびヨウ化トリメチルシリル(0.34mL、2.4mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応液をトルエン(10mL)で希釈し、リン酸緩衝溶液(pH7、5mL)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をトルエン(10mL)で希釈した。この溶液に、シリカゲル(関東化学社製、シリカゲル60(球状)、40~100 $\mu$ m、1g)を加え、室温で1時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過して、減圧下溶媒を留去し、エタノール(10mL)および炭酸カリウム(0.41g、3.0mmol)を加えて、50°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチル(20mL)で希釈し、1M塩酸(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.17g)を得た。

[0189] (実施例5d) 3-フルオロ-2-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例5cで得られた化合物(0.17g、0.53mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(60mg、1.6mmol)を用いて、実施例1eと同様の方法により、標記化合物(0.13g)を粗生成物として得た。



[0190] (実施例5e) 酢酸 3-フルオロ-4-[1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例5dで得られた粗生成物(0.13g、0.46mmol)を酢酸ビニル(3mL)およびジイソプロピルエーテル(3mL)からなる溶液に溶解し、ブタ萘臓リパーゼ(0.13g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応終了後、混合物をセライトで濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.12g)を得た。

[0191] (実施例5f) 酢酸 3-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例5eで得られた化合物(0.12g、0.37mmol)をアセトニトリル(3mL)に溶解し、-40°Cでトリエチルシラン(0.18mL、1.1mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(70  $\mu$ L、0.56mmol)を加え、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応液にトリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)を加え、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(85mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.07 (1H, m);

MS (EI)  $m/z$ : 306 (M) $^+$ .

[0192] (実施例5g) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.37g、0.60mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.18mL、1.8mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.7  $\mu$ L、0.018mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート(0.45g、0.60mmol)、実施例5fで得られた化合物(85mg、0.28mmol)および三フッ化ホウ素-ジ

エチルエーテル錯体 (37  $\mu$ L, 0.30mmol) を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0193] (実施例5h) 3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例5gで得られた混合物 (0.28mmol) をテトラヒドロフラン (2mL) およびメタノール (1mL) からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (2mL, 4mmol) を加えて実施例3iと同様の方法により標記化合物 (84mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 2.17 (3H, s), 3.38-3.47 (4H, m), 3.97 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 4.03-4.05 (1H, m), 4.05 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 11$  Hz), 6.96-7.06 (3H, m);

MS (FAB)  $m/z$ : 441 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 463 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0194] (実施例6) 3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド (表1のNo.17)

[0195] (実施例6a) 塩化3-フルオロ-4-メチルベンゾイル

3-フルオロ-4-メチル安息香酸 (880mg, 5.71mmol)、二塩化オキサリル (0.50mL, 5.71mmol)、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフラン (10mL) を用いて実施例1aと同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (950mg) を無色油状物質として得た。

[0196] (実施例6b) 4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル (950mg, 5.16mmol)、実施例6aで得られた粗生成物 (950mg, 11mmol)、アセトニトリル (10mL)、トリエチルアミン (2.27mL, 1.63mmol) およびトリメチルシリルシアニド (0.087mL, 0.65mmol) を用いて実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (1.65g) を得た。

[0197] (実施例6c) 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例6bで得られた粗生成物 (1.65g, 5.15mmol)、塩化メチレン (20mL)、2-メチル

-2-ブテン(2.19mL、20.6mmol)、二塩化オキサリル(0.46mL、5.36mmol)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを用い実施例1cと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.75g)を得た。

[0198] (実施例6d) 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例6cで得られた粗生成物(1.75g、5.15mmol)、N-メチルモルホリン(20mL)、無水硫酸ナトリウム(14.6g)およびヨウ素(1.43g、5.63mmol)を用い、実施例1dと同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。次いで、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製して、アモルファス状の標記化合物(1.28g)を得た。

[0199] (実施例6e) 5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-安息香酸エチル

実施例6dで得られた化合物(1.28g、3.80mmol)、メタノール(12mL)および水素化ホウ素ナトリウム(290mg、7.67mmol)を用い、実施例2bと同様の方法により、ジオール体粗生成物(1.28g)を得た。 $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却した三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.475mL、3.78mmol)をアセトン(10mL)に溶解し、ジオール体粗生成物(1.28g)を溶解させたアセトン溶液(15mL)をゆっくり加えた。その後1時間かけて反応液を $10^{\circ}\text{C}$ まで昇温した。反応液に酢酸エチル(50mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)および飽和食塩水(30mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~5:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(964mg)を得た。

[0200] (実施例6f) 5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメタノール

実施例6eで得られた化合物(960mg、2.53mmol)、水素化リチウムアルミニウム(96mg、2.53mmol)およびテトラヒドロフラン(5mL)を用い、実施例2dと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(860mg)をアモルファスとして得た。

[0201] (実施例6g) 酢酸 5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4H-

ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメチル

実施例6fで得られた粗生成物(860mg)をピリジン(8.6mL)に溶解し、氷冷下、無水酢酸(2.2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にメタノール(2.2mL)を加え、15分間攪拌した後に、酢酸エチル(40mL)を加え、30%クエン酸水溶液(10mL、2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(900mg)を得た。

[0202] (実施例6h)酢酸 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例6fで得られた化合物(900mg、2.38mmol)、アセトニトリル(15mL)、トリエチルシラン(1.14mL、7.09mmol)およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.450mL、3.58mmol)を用い、実施例2fと同様の方法により、標記化合物(631mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.28 (1H, brs), 6.71 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 345 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

[0203] (実施例6i)5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(250mg、0.41mmol)、塩化メチレン(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.210mL、2.08mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン( $6 \mu\text{L}$ 、0.04mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(309mg)、実施例6hで得られた化合物(100mg、0.41mmol)、塩化メチレン(4mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.051mL、0.41mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(280mg)を得た。

[0204] (実施例6j) 3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例6iで得られた粗生成物(280mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(566mg、4.10mmol)を用い、実施例2hと同様の方法により、標記化合物(76mg)を無色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチルから行った。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.18 (3H, s), 3.35-3.41 (2H, m), 3.44-3.46 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 4.12 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.94 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.04 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, s);

MS (FAB)  $m/z$ : 479 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0205] (実施例7) 3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.8)

[0206] (実施例7a) 3,5-ジフルオロ-4-[1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシメチル]ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン(1.20mL、8.49mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)に溶解し、氷冷下、*n*-ブチルリチウム(2.60mL、7.19mmol、2.77M *n*-ヘキサン溶液)を滴下した。同じ温度で10分間攪拌した後、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、3,5-ジフルオロベンゾニトリル(1.00g、7.19mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(5mL)を反応液にゆっくりと滴下した。同じ温度で1時間攪拌した後、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.11g、7.20mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(5mL)を反応液にゆっくりと滴下し、同温度で2時間攪拌した。 $-20^\circ\text{C}$ まで昇温した後、反応液に0.5M塩酸を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチル(60mL)で希釈し、水(30mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~2:1、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物を(1.59g)を得た。

[0207] (実施例7b) 3,5-ジフルオロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)ベンゾニトリル

実施例7aで得られた化合物(1.59g、5.42mmol)をアセトニトリル(16mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(2.6mL、16mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(1.0mL、7.9mmol)を加えた。室温で2時間半攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチル(60mL)で希釈し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(1.05g)を無色固体として得た。

[0208] (実施例7c) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)ベンゾニトリル

実施例7bで得られた化合物(1.05g、3.79mmol)およびベンジルアルコール(0.53g、4.9mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(11mL)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(63%、0.22g、5.7mmol)を加えた。同温度で2時間攪拌した後、反応液に2M塩酸を滴下して反応を停止した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(50mL、2回)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物を含む混合物(1.05g)を得た。

[0209] (実施例7d) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)安息香酸

実施例7cで得られた混合物(1.04g、2.85mmol)をエタノール(14.5mL)に溶解し、室温で5M水酸化ナトリウム水溶液(2.9mL、15mmol)を加えた。加熱還流条件下で2時間攪拌した後、室温まで冷却し、反応液に2M塩酸(8mL)を加えた(pH=1)。析出した固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥して、標記化合物を含む混合物を得た。

[0210] (実施例7e) 3-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-ヒドロキシ安息香酸  
実施例7dで得られた混合物(2.85mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)およびメタノール(10mL)からなる溶液に溶解し、攪拌しながら窒素置換を行なった。反応液に10%パラジウム炭素触媒(含水、0.20g)を加え、気相を水素置換した後、室温で40分間攪拌した。混合物をメンブレンフィルターで濾過して触媒を除去した後、減圧下溶媒を

留去して標記化合物を含む混合物(0.90g)を無色固体として得た。

[0211] (実施例7f) 3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

水素化アルミニウムリチウム(0.27g, 7.1mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に懸濁し、氷冷下、実施例7eで得られた混合物(0.90g, 2.85mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(28mL)を滴下した。50°Cで2時間攪拌した後、氷冷下、反応液に水および2M塩酸を滴下して反応を停止した。反応液を酢酸エチル(60mL)で希釈し、飽和食塩水(20mL, 2回)で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.61g)を無色固体として得た。

[0212] (実施例7g) 酢酸 3-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例7fで得られた化合物(0.60g, 2.14mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、酢酸ビニル(3mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(0.35g, 0.63mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1~1:1, V/V)を用いて精製して、標記化合物を(0.69g)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.17 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 6.60 (1H, brs), 6.69 (1H, dd,  $J = 9.5$  Hz, 1.4 Hz), 6.86 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 6.97-7.03 (2H, m);

MS (FAB)  $m/z$ : 322 ( $\text{M}^+$ ).

[0213] (実施例7h) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.68g, 1.1mmol)、塩化メチレン(14mL)、トリクロロアセトニトリル(0.34mL, 3.4mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(15  $\mu\text{L}$ , 0.10mmol)を用い、実

実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(1.1mmol)、実施例7gで得られた化合物(300mg、0.931mmol)、塩化メチレン(5mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(60 $\mu$ L、0.47mmol)を用い、実施例1hと同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

[0214] (実施例7i) 3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例7hで得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(6mL)からなる溶液に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.36g、1.9mmol)を溶解させたメタノール溶液(3mL)を室温で加えて終夜静置した。氷冷下、反応液に2M塩酸(0.95mL、1.9mmol)および飽和食塩水を加えた後、酢酸エチル(50mL、2回)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール、9:1~5:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(343mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.37-3.40 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.94 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 3.99-4.08 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J = 10.4$  Hz, 1.0 Hz), 6.91 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 6.98-7.03 (3H, m);

MS (FAB)  $m/z$ : 479 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0215] (実施例8) 3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.19)

[0216] (実施例8a) 4-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(800mg、4.34mmol)、塩化3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル(819mg、4.34mmol)、アセトニトリル(14mL)、トリエチルアミン(1.82mL、13.1mmol)およびトリメチルシリルシアニド(0.070mL、0.52mmol)を用い、実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.30g)を得た。

[0217] (実施例8b) 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル



実施例8aで得られた粗生成物(1.30g、3.87mmol)、塩化メチレン(18mL)、2-メチル-2-ブテン(1.74mL、16.4mmol)、二塩化オキサリル(0.348mL、4.06mmol)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例1cと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.37g)を得た。

[0218] (実施例8c) 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンゾイル)-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例8bで得られた粗生成物(1.37g、3.86mmol)、N-メチルモルホリン(15.6mL)、無水硫酸ナトリウム(11.0g)およびヨウ素(1.18g、4.65mmol)を用い、実施例1dと同様の方法により標記化合物の粗生成物を得た。次いで、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製してアモルファス状の標記化合物(672mg)を得た。

[0219] (実施例8d) 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例8cで得られた化合物(670mg、1.90mmol)、メタノール(8mL)および水素化ホウ素ナトリウム(144mg、3.81mmol)を用い、実施例2bと同様の方法により、3-クロロ-4-[1-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル(670mg)を粗生成物として得、精製せずに次の反応に用いた。

[0220] この粗生成物(670mg、1.89mmol)をアセトニトリル(8mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.900mL、5.65mmol)を加え、0°Cに冷却後、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.356mL、2.87mmol)をさらに加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(40mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、標記化合物と3-クロロ-4-[1-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルとを含む混合物(525mg)を得た。

[0221] (実施例8e) 酢酸 3-クロロ-4-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例8dで得られた混合物(525mg)、水素化リチウムアルミニウム(118mg、3.11mmol)およびテトラヒドロフラン(8mL)を用い、実施例2dと同様の方法により混合物(33

3mg)をアモルファスとして得た。得られた混合物(333mg)、テトラヒドロフラン(4mL)、酢酸ビニル(4mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(186mg、0.34mmol)を用い、実施例2eと同様の方法により、標記化合物および酢酸 3-クロロ-4-[1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシベンジルを含む混合物(322mg)を得た。

[0222] さらにこの混合物(322mg)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.430mL、2.70mmol)を加え、0°Cに冷却後、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.170mL、1.35mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(40mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)および飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去し、最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(252mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.09 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.86 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 6.98-7.02 (3H, m);

MS (FAB)  $m/z$ : 377 (M+K) $^+$ .

[0223] (実施例8f)5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(328mg、0.54mmol)、塩化メチレン(5mL)、トリクロロアセトニトリル(0.272mL、2.69mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7 $\mu$ L、0.05mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(406mg)、実施例8eで得られた化合物(140mg、0.41mmol)、塩化メチレン(5mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.068mL、0.54mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(540mg)を得た。

[0224] (実施例8g)3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例8fで得られた粗生成物(540mg)、メタノール/塩化メチレン(10mL/5mL)および炭酸カリウム(570mg、4.12mmol)を用い、実施例2hと同様の方法により、標記化合物(73mg)を無色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチル/メタノールから行った。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.35–3.42 (2H, m), 3.45–3.47 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, dd,  $J = 6.5$  Hz, 3.7 Hz), 4.09 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.20 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.89–7.02 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.13 (1H, s);

MS (FAB)  $m/z$ : 495 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0225] (実施例9) 3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.8)

[0226] (実施例9a) 3,5-ジフルオロ-4-[1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシメチル]ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン(1.20mL、8.49mmol)、*n*-ブチルリチウム(2.60mL、7.19mmol、2.77M *n*-ヘキサン溶液)、3,5-ジフルオロベンゾニトリル(1.00g、7.19mmol)、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.11g、7.20mmol)およびテトラヒドロフラン(17mL)を用い、実施例7aと同様の方法により標記化合物(1.66g)を淡黄色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~4:1~2:1、V/V)を用いて行った。

[0227] (実施例9b) 3,5-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)ベンゾニトリル

実施例9aで得られた化合物(1.66g、5.66mmol)、トリエチルシラン(2.7mL、17mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(1.1mL、8.7mmol)およびアセトニトリル(17mL)を用い、実施例7bと同様の方法により標記化合物(1.29g)を無色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1、V/V)を用いて行った。

[0228] (実施例9c) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)ベンゾニトリル

実施例9bで得られた化合物(1.28g、4.62mmol)、水素化ナトリウム(63%、0.26g、6.

8mmol)、ベンジルアルコール(0.66g、6.1mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(13 mL)を用い、実施例7cと同様の方法により標記化合物の粗生成物(0.95g)を淡黄色固体として得た。

[0229] (実施例9d) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)安息香酸

実施例9cで得られた粗生成物(0.95g、2.6mmol)、5M水酸化ナトリウム水溶液(2.6 mL、13mmol)およびエタノール(13mL)を用い、実施例7dと同様の方法により標記化合物の粗生成物(0.97g)を淡黄色固体として得た。

[0230] (実施例9e) 3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシ安息香酸  
実施例9dで得られた粗生成物(0.97g、2.5mmol)、10%パラジウム炭素触媒(含水、0.20g)、テトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(10mL)および水素を用い、実施例7eと同様の方法により標記化合物の粗生成物(0.75g)を淡黄色固体として得た。

[0231] (実施例9f) 3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例9eで得られた粗生成物(465mg、1.58mmol)、水素化アルミニウムリチウム(0.12g、3.2mmol)およびテトラヒドロフラン(12mL)を用い、実施例7fと同様の方法により標記化合物(0.37g)を無色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1~2:3、V/V)を用いて行った。

[0232] (実施例9g) 酢酸 3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例9fで得られた化合物(0.37g、1.32mmol)、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(0.22g、0.40mmol)、酢酸ビニル(2mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)を用い、実施例7gと同様の方法により標記化合物(0.39g)を淡黄色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~3:2、V/V)を用いて行った。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.20-5.21 (1H, m), 6.59-6.64 (3H, m), 6.69 (1H, dd,  $J = 9.6$  Hz, 1.3 Hz), 7.06 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz);

MS (FAB) m/z: 332 (M)<sup>+</sup>.

[0233] (実施例9h) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.74g, 1.2mmol)、塩化メチレン (7.5mL)、トリクロロアセトニトリル (0.36mL, 3.6mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (20 μL, 0.13mmol) を用い、実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート (1.2mmol)、実施例9gで得られた化合物 (300mg, 0.931mmol)、塩化メチレン (7mL) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (60 μL, 0.47mmol) を用い、実施例1hと同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

[0234] (実施例9i) 3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

[0235] 実施例9hで得られた粗生成物、ナトリウムメキシド (28%メタノール溶液、0.36g, 1.9mmol)、テトラヒドロフラン (2mL) およびメタノール (6mL) を用い、実施例7iと同様の方法により標記化合物 (342mg) を無色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール、7:1~5:1, V/V) を用いて行った。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.34-3.39 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.56 (2H, s), 4.93-4.95 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.99-7.03 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 479 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0236] (実施例10) 3-クロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (表1のNo.10)

[0237] (実施例10a) 3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例3bで得られた化合物 (1.7g, 5.0mmol) を塩化メチレン (20mL) に溶解し、2-メチル-2-ブテン (2.2mL, 20mmol)、塩化オキサリル (0.45mL, 5.2mmol) およびN,N-ジ

メチルホルムアミド(0.1mL、0.13mmol)を用いて、実施例1cと同様の方法により標記化合物の粗生成物(1.8g)を得た。

[0238] (実施例10b) 3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例10aで得られた粗生成物(1.8g、6.5mmol)をN-メチルモルホリン(20mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウム(1.8g)およびヨウ素(1.5g、6.0mmol)を用いて、実施例1dと同様の方法により標記化合物の粗生成物(1.9g)を得た。

[0239] (実施例10c) 3-クロロ-2-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例10bで得られた粗生成物(1.8g、4.9mmol)をテトラヒドロフラン(55mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(0.57g、15mmol)を用いて、実施例1eと同様の方法により、標記化合物(1.3g)を黄色固体として得た。

[0240] (実施例10d) 酢酸 3-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例10cで得られた化合物(1.3g、4.0mmol)を酢酸ビニル(5mL)およびジイソプロピルエーテル(5mL)からなる溶液に溶解し、ブタ臍臓リパーゼ(0.6g)を用いて、実施例1fと同様の方法により得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.99g)を得た。

[0241] (実施例10e) 酢酸 3-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例10dで得られた化合物(0.99g、2.56mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、トリエチルシラン(1.3mL、7.9mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.49mL、3.9mmol)を用いて、実施例1gと同様の方法により、標記化合物(0.58g、ただし28%程度の原料を含む)を得た。

[0242] (実施例10f) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.61g, 1.0mmol) を塩化メチレン (4mL) に溶解し、トリクロロアセトニトリル (0.3mL, 3.0mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (4.3  $\mu$ L, 0.03mmol) を用いて、実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート (0.76g, 1.0mmol) および実施例10eで得られた化合物 (0.20g, 実質0.40mmol) を塩化メチレン (5mL) に溶解し、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (63  $\mu$ L, 0.50mmol) を用いて、実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0243] (実施例10g) 3-クロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例10fで得られた混合物 (0.40mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) およびメタノール (3mL) からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (3.0mL, 6.0mmol) を用いて、実施例3iと同様の方法により、標記化合物 (32mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.34-3.46 (4H, m), 4.15 (1H, d,  $J = 14.3$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 14.3$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.70 (1H, t,  $J = 74.4$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 491 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 513 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0244] (実施例11) 3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド (表1のNo.2)

[0245] (実施例11a) 3-フルオロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル]-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例1bで得られた粗生成物 (2.0g, 6.2mmol) を塩化メチレン (18mL) に溶解し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (2.5mL, 19mmol) を用いて、実施例3bと同様の方法により、標記化合物 (1.6g) を得た。

[0246] (実施例11b) 3-フルオロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンゾイル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例11aで得られた化合物 (1.6g, 4.9mmol) をN-メチルモルホリン (16mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウム (1.6g) およびヨウ素 (1.4g, 5.4mmol) を用いて、実施例3cと

同様の方法により標記化合物の粗生成物(1.6g)を得た。

[0247] (実施例11c) 3-フルオロ-4-{1-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル}-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例11bで得られた粗生成物(1.6g、4.9mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.37g、9.8mmol)を用いて、実施例3dと同様の方法により標記化合物(0.83g)を無色固体として得た。

[0248] (実施例11d) 3-フルオロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例11cで得られた化合物(0.83g、2.5mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、10%塩化水素メタノール(0.5mL、2.5mmol)および10%パラジウム炭素触媒(含水、0.5g)を用い、実施例3eと同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.37g)を無色固体として得た。

[0249] (実施例11e) 3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例11dで得られた化合物(0.37g、1.2mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(0.13g、3.5mmol)を用い、実施例3fと同様の方法により標記化合物(0.33g)を粗生成物として得た。

[0250] (実施例11f) 酢酸 3-フルオロ-4-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例11eで得られた粗生成物(0.33g、1.2mmol)を酢酸ビニル(5mL)およびジイソプロピルエーテル(5mL)からなる溶液に溶解し、ブタ萘臓リパーゼ(1.0g)を用い、実施例3gと同様の方法により標記化合物(0.35g)を微褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 2.97 (2H, dt,  $J = 22.8, 6.5$  Hz), 3.99 (2H, s), 4.60 (2H, dt,  $J = 46.9, 6.5$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 320 ( $\text{M}^+$ ).

[0251] (実施例11g) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]



フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.61g, 1.0mmol) を塩化メチレン (4mL) に溶解し、トリクロロアセトニトリル (0.30 mL, 3.0mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (4 μL, 0.03mmol) を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート (0.75g, 1.0mmol)、実施例11fで得られた化合物 (0.25g, 0.78mmol) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (39 μL, 0.39mmol) を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0252] (実施例11h) 3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例11gで得られた混合物 (0.78mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) およびメタノール (3mL) からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (3.0mL, 6.0mmol) を用いて、実施例3iと同様の方法により、標記化合物 (0.21g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.90 (2H, dt, J = 22.9, 6.6 Hz), 3.34-3.50 (4H, m), 3.97 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.05-4.06 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.52 (2H, dt, J = 47.4, 6.6 Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz);

MS (FAB) m/z: 493 (M+K)<sup>+</sup>.

[0253] (実施例12) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (表1のNo.3)

[0254] (実施例12a) 3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル (1.3g, 7.3mmol) および塩化4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル (J. Med. Chem., 45(14), 2002, 3112-3129.) (1.6g, 7.3mmol) を用い、実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (2.4g) を得た。

[0255] (実施例12b) 3-フルオロ-5-オキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸 エチルエステル

実施例12aで得られた粗生成物(1.8g、5.4mmol)を塩化メチレン(15mL)に溶解し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物(2.1mL、16mmol)を用いて実施例3bと同様の方法により標記化合物(1.5g)を黄色油状物質として得た。

[0256] (実施例12c) 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]安息香酸エチル

実施例12bで得られた化合物(1.5g、4.5mmol)をN-メチルモルホリン(18mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウム(1.5g)およびヨウ素(1.3g、5.0mmol)を用いて、実施例1dと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.5g)を得た。

[0257] (実施例12d) 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-{1-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}安息香酸エチル

実施例12cで得られた粗生成物(1.5g、4.5mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.34g、9.0mmol)を用いて実施例3dと同様の方法により標記化合物(1.0g)を得た。

[0258] (実施例12e) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-{1-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}フェノール

実施例12dで得られた化合物(1.0g、3.0mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(0.46g、12mmol)を用いて、実施例1eと同様の方法(ただし、精製は行っていない。)により、標記化合物(1.0g)を粗生成物として得た。

[0259] (実施例12f) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-{1-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ベンジル

実施例12eで得られた粗生成物(1.0g、3.0mmol)を酢酸ビニル(5mL)およびジイソプロピルエーテル(5mL)からなる溶液に溶解し、ブタ臍臓リパーゼ(1.0g)を用いて、実施例1fと同様の方法により得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.65g)を得た。

[0260] (実施例12g) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]

## ベンジル

実施例12fで得られた化合物(0.65g、1.7mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.83mL、5.2mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.33mL、2.6mmol)を用いて実施例1gと同様の方法により、標記化合物(0.18g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.19 (1H, brs), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, dd,  $J = 9.6, 1.4$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 358 (M) $^+$ .

[0261] (実施例12h)5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.61g、1.0mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.3mL、3.0mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4.3  $\mu\text{L}$ 、0.03mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート(0.76g、1.0mmol)および実施例12gで得られた化合物(0.18g、0.50mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(63  $\mu\text{L}$ 、0.50mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0262] (実施例12i)3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例12hで得られた混合物(0.50mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.0mmol)を用いて実施例3iと同様の方法により、標記化合物(0.12g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 3.36-3.51 (4H, m), 4.04 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 4.06-4.07 (1H, m), 4.11 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.96 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 7.00 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);

MS (FAB) m/z: 515 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0263] (実施例13) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(表1のNo.25)

[0264] (実施例13a) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド(Liebig Ann.Chem., 1992, 7, 747-758.) (200mg, 0.42mmol)、トリクロロアセトニトリル(125 μL, 1.25mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μL, 0.04mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、酢酸 3-フルオロ-4-(4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジル(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231)) (100 mg, 0.35mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(44 μL, 0.35mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(285mg)を得た。

[0265] (実施例13b) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

実施例13aで得られた粗生成物(285mg, 0.35mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カルシウム(48mg, 0.35mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(90mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.47 (1H, q, J = 11.8 Hz), 1.95-2.00 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.39 (1H, dd, J = 9.0, 7.8 Hz), 3.57-3.59 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.06 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.98 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz);

MS (FAB) m/z: 393 (M+H)<sup>+</sup>, 415 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0266] (実施例14) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(表1のNo.26)

[0267] (実施例14a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

[0268] 4-デオキシ-2,3,6-トリ-4-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド(188mg、0.39mmol)、トリクロロアセトニトリル(120  $\mu$  L、1.20mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6  $\mu$  L、0.04mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、実施例4hで得られた化合物(100mg、0.33mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(41  $\mu$  L、0.33mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(291mg)を得た。

[0269] (実施例14b)3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド

実施例14aで得られた粗生成物(291mg、0.33mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カリウム(46mg、0.33mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(106mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.46 (1H, q, J = 11.8 Hz), 1.95–2.00 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J = 9.0, 7.8 Hz), 3.57–3.59 (2H, m), 3.66–3.72 (2H, m), 4.09 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.55 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (2H, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, s);

MS (FAB) m/z: 431 (M+Na) $^+$ .

[0270] (実施例15)2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(表1のNo.24)

[0271] (実施例15a)5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロフェニル 4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

4-デオキシ-2,3,6-トリ-4-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド(189mg、0.40mmol)、トリクロロアセトニトリル(120  $\mu$  L、1.20mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6  $\mu$  L、0.04mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、酢酸 4-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(100mg、0.33mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(42  $\mu$  L、0.33mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(323mg)を得た。

[0272] (実施例15b)2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-

デオキシ-β-D-グルコピラノシド

実施例15aで得られた粗生成物(323mg、0.33mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カルシウム(46mg、0.33mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(100mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.47 (1H, q,  $J = 11.7$  Hz), 1.95-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.40 (1H, dd,  $J = 9.0, 7.8$  Hz), 3.57-3.59 (2H, m), 3.67-3.74 (2H, m), 3.95 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.90 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.03 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 429 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0273] (実施例16) 3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(表1のNo.27)

[0274] (実施例16a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド(190mg、0.40mmol)、塩化メチレン(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.200mL、1.98mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μL、0.04mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(248mg)、実施例2fで得られた化合物(100mg、0.31mmol)、塩化メチレン(4mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.050mL、0.40mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(270mg)を得た。

[0275] (実施例16b) 3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

実施例16aで得られた粗生成物(270mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(550mg、3.98mmol)を用い実施例2hと同様の方法により、標記化合物(126mg)を無色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチルから行った。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.18 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.46 (1H, q,  $J = 11.8$  Hz),

1.95–2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.37 (1H, dd,  $J = 9.0, 7.8$  Hz), 3.57–3.59 (2H, m), 3.66–3.72 (2H, m), 4.10 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.15 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 445 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0276] (実施例17) 2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (表1のNo.23)

[0277] (実施例17a) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロフェニル 4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

4-デオキシ-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド (192mg, 0.40mmol)、トリクロロアセトニトリル (120  $\mu$ L, 1.20mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (6  $\mu$ L, 0.04mmol) および塩化メチレン (5mL) を用い、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、酢酸 4-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル (WO2008/016132 (PCT/JP2007/65231)) (100mg, 0.32mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (40  $\mu$ L, 0.32mmol) および塩化メチレン (5mL) を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (301mg) を得た。

[0278] (実施例17b) 2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド

実施例17aで得られた粗生成物 (301mg, 0.32mmol)、テトラヒドロフラン (1mL)、メタノール (4mL) および炭酸カリウム (44mg, 0.32mmol) を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物 (107mg) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.57–0.61 (2H, m), 0.85–0.90 (2H, m), 1.47 (1H, q,  $J = 11.8$  Hz), 1.78–1.85 (1H, m), 1.95–2.00 (1H, m), 3.39 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz, 7.8 Hz), 3.57–3.59 (2H, m), 3.66–3.74 (2H, m), 3.93 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.05 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.98 (1H, s), 7.14 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 419 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 441 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[0279] (実施例18) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジ

ル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.4)

[0280] (実施例18a)塩化4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル

4-(2,2,2-トリフルオロエチル)安息香酸(Liebigs Ann.Chem.,1983,9,1510-1523.) (786mg, 3.85mmol)、二塩化オキサリル(0.385mL、4.42mmol)、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフラン(6mL)を用いて実施例1aと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(857mg)を得た。

[0281] (実施例18b)3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(709mg, 3.85mmol)、実施例18aで得られた粗生成物(857mg, 3.85mmol)、アセトニトリル(10mL)、トリエチルアミン(1.61mL、11.5mmol)およびトリメチルシリルシアニド(0.062mL、0.46mmol)を用いて、実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.42g)を得た。

[0282] (実施例18c)3-フルオロ-5-オキソ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例18bで得られた粗生成物(1.42g, 3.61mmol)、塩化メチレン(15mL)およびジエチルアミノ硫黄三フッ化物(1.51mL、11.5mmol)を用い、実施例3bと同様の方法により標記化合物(953mg)を白色固体として得た。

[0283] (実施例18d)3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル]安息香酸エチル

[0284] 実施例18cで得られた化合物(953mg, 2.56mmol)、N-メチルモルホリン(12mL)、無水硫酸ナトリウム(7.27g)およびヨウ素(779mg, 3.07mmol)を用い、実施例1dと同様の方法により標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製してアモルファス状の標記化合物(614mg)を得た。

[0285] (実施例18e)3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)メチル]フェノール

実施例18dで得られた化合物(610mg, 1.65mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解して0°Cに冷却後、水素化リチウムアルミニウム(187mg, 4.93mmol)を加え、室温で



30分間攪拌した。再び0°Cに冷却後、反応液に水(0.19mL)、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.19mL)および水(0.57mL)を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20mL)を加え、2mol/L塩酸(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、標記化合物の粗生成物(540mg)を得た。

[0286] (実施例18f) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-メトキシ-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)メチル]フェノール

実施例18eで得られた粗生成物(540mg、1.64mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物(157mg、0.83mmol)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、トリエチルアミンを加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~1:4、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(508mg)を得た。

[0287] (実施例18g) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-{1-メトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]メチル}ベンジル

実施例18fで得られた化合物(508mg、1.48mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)、酢酸ビニル(5mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(325mg、0.59mmol)を用い実施例2eと同様の方法により、油状の標記化合物(525mg)を得た。

[0288] (実施例18h) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]ベンジル

実施例18gで得られた化合物(525mg、1.36mmol)、アセトニトリル(10mL)、トリエチルシラン(0.650mL、4.08mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.256mL、2.04mmol)を用い、実施例2fと同様の方法により標記化合物(363mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.32 (2H, q,  $J = 10.8$  Hz), 4.00 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.06 (1H, brs), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 356 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

[0289] (実施例18i) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベン

ジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(267mg、0.44mmol)、塩化メチレン(5mL)、トリクロロアセトニトリル(0.221mL、2.19mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7μL、0.05mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(330mg)、実施例18hで得られた化合物(120mg、0.34mmol)、塩化メチレン(5mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.055mL、0.44mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(460mg)を得た。

[0290] (実施例18j) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例18iで得られた粗生成物(460mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(604mg、4.34mmol)を用い実施例2hと同様の方法により、標記化合物(58mg)を白色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチル/メタノールから行った。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.34-3.49 (6H, m), 4.01 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.06 (1H, dd,  $J = 6.3$  Hz, 3.7 Hz), 4.09 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 529 (M+K) $^+$ .

[0291] (実施例19) 3-クロロ-2-(4-エチル-3-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.18)

[0292] (実施例19a) 4-アセチル-3-フルオロ安息香酸メチル

トリフルオロメタンスルホン酸 4-アセチル-3-フルオロフェニル(Org.Lett.,2002,4(26),4717-4718.) (8.69g、30.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアルデヒド(120mL)に溶解させ、メタノール(24.6mL、606mmol)、酢酸パラジウム(682mg、3.03mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.25g、3.03mmol)およびトリエチルアミン(84.0mL、606mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒をある程

度除去し、反応液に酢酸エチル(300mL)を加え、1mol/L塩酸水溶液(150mL)および飽和食塩水(100mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(3.67g)を白色固体として得た。

[0293] (実施例19b)3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)安息香酸メチル

実施例19aで得られた化合物(3.67g、18.7mmol)をメタノール(40mL)に溶解して0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(850mg、22.5mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(2mL)を加え、減圧下、溶媒を除去した。残渣に酢酸エチル(50mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)、飽和水酸化ナトリウム水溶液(50mL)および飽和食塩水(50mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:2、V/V)を用いて精製して、油状の標記化合物(3.59g)を得た。

[0294] (実施例19c)4-エチル-3-フルオロ安息香酸

実施例19bで得られた化合物(3.67g、18.7mmol)をメタノール(35mL)に溶解し、2mol/L塩酸(1.09mL)および10%wetパラジウム/炭素(600mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液に対してセライトで濾過を行うことでパラジウムを除去した。続いて、反応液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(8mL)と適量のテトラヒドロフランを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却後、適量の2mol/L塩酸を加えてpHを3未満に調製し、減圧下溶媒を除去した。残渣に酢酸エチル(50mL)を加え、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、濾過して得られた固体を減圧下乾燥して、標記化合物(2.98g)を白色固体として得た。

[0295] (実施例19d)塩化4-エチル-3-フルオロベンゾイル

実施例19cで得られた化合物(730mg、4.34mmol)、二塩化オキサリル(0.43mL、4.95mmol)、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフラン(6mL)を用いて実施例1aと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(810mg)を無色油状物質とし

て得た。

[0296] (実施例19e)4-(4-エチル-3-フルオロベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(800mg、4.34mmol)、実施例19dで得られた粗生成物(810mg、4.34mmol)、アセトニトリル(9mL)、トリエチルアミン(1.82mL、13.1mmol)およびトリメチルシリルシアニド(0.070mL、0.52mmol)を用いて、実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.45g)を得た。

[0297] (実施例19f)3-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロベンゾイル)-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例19eで得られた粗生成物(1.45g、4.34mmol)、塩化メチレン(18mL)、2-メチル-2-ブテン(1.84mL、17.3mmol)、二塩化オキサリル(0.39mL、4.55mmol)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例1cと同様の方法により標記化合物の粗生成物(1.52g)を得た。

[0298] (実施例19g)3-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロベンゾイル)-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例19fで得られた粗生成物(1.52g、4.34mmol)、N-メチルモルホリン(18mL)、無水硫酸ナトリウム(12.3g)およびヨウ素(1.32g、5.20mmol)を用い、実施例1dと同様の方法により標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~3:1、V/V)を用いて精製してアモルファス状の標記化合物(1.04g)を得た。

[0299] (実施例19h)5-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-安息香酸エチル

実施例19gで得られた化合物(1.04g、2.96mmol)、メタノール(12mL)および水素化ホウ素ナトリウム(220mg、5.82mmol)を用い、実施例2bと同様の方法により、ジオール体粗生成物(1.04g)を得た。

[0300] 三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.370mL、2.95mmol)、ジオール体粗生成物(1.04g、2.95mmol)およびアセトン(16mL)を用い、実施例6eと同様の方法により、油状の標記化合物(730mg)を得た。

[0301] (実施例19i) 5-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメタノール

実施例19hで得られた化合物(730mg、1.86mmol)、水素化リチウムアルミニウム(71 mg、1.87mmol) およびテトラヒドロフラン(8mL)を用い、実施例2dと同様の方法により、油状の標記化合物の粗生成物(664mg)を得た。

[0302] (実施例19j) 酢酸 5-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメチル

実施例19iで得られた粗生成物(664mg)、ピリジン(6.6mL) および無水酢酸(1.7mL)を用いて、実施例6gと同様の方法により、油状の標記化合物(720mg)を得た。

[0303] (実施例19k) 酢酸 3-クロロ-4-(4-エチル-3-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例19jで得られた化合物(720mg、1.83mmol)、アセトニトリル(12mL)、トリエチルシラン(0.880mL、5.47mmol) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.350 mL、2.79mmol)を用いて、実施例2fと同様の方法により、標記化合物(491mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (3H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.12 (3H, s), 2.61 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 4.13 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J = 11.2$  Hz, 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.8 Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 336 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

[0304] (実施例19l) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エチル-3-フルオロベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231)) (318mg、0.52mmol)、塩化メチレン(5mL)、トリクロロアセトニトリル(0.263mL、2.60mmol) および1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7  $\mu$  L、0.05mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(393mg)、実施例19kで得られた化合物(135mg、0.40

mmol)、塩化メチレン(5mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.065mL、0.52mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(380mg)を得た。

[0305] (実施例19m) 3-クロロ-2-(4-エチル-3-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例19lで得られた粗生成物(380mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(720mg、5.21mmol)を用い実施例2hと同様の方法により、標記化合物(67mg)を白色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチル/メタノールから行った。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.16 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.35-3.42 (2H, m), 3.44-3.46 (2H, m), 4.06 (1H, dd,  $J = 6.6$  Hz, 3.6 Hz), 4.12 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 Hz), 7.06 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 509 (M+K) $^+$ .

[0306] (実施例20) 3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.6)

[0307] (実施例20a) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジルアルコール

酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジル(WO2008/016132 (PCT/JP2007/65231)) (1.0g、3.3mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、氷冷下、臭化ベンジル(0.58mL、4.9mmol)および炭酸カリウム(2.3g、17mmol)を加えた。懸濁液を室温に昇温しつつ1時間攪拌し、メタノール(1.0mL)を加えてさらに1時間半攪拌した。反応液を酢酸エチル(50mL)で希釈後、10%食塩水(10mL、3回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(1.2g)を得た。

[0308] (実施例20b) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(4-メトキシベンジル)ベンズアルデヒド

実施例20aで得られた粗生成物(1.2g、3.3mmol)をクロロホルム(12mL)に溶解し、二酸化マンガン(4.3mL、50mmol)を加えて、加熱還流下、2時間半撹拌した。この懸濁液をセライトで濾過した後、濾液を減圧下濃縮して、標記化合物の粗生成物(1.2g)を得た。

[0309] (実施例20c)1-ベンジルオキシ-3-フルオロ-2-(4-メキシベンジル)-5-(2-メキシビニル)ベンゼン

塩化(メキシメチル)トリフェニルホスホニウム(3.4g、10mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に懸濁し、氷冷下、撹拌を行った。この懸濁液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、10mL、10mmol)を滴下し、室温まで昇温しつつ30分間撹拌を行った。実施例20bで得られた粗生成物(1.2g、3.3mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(8mL)をこの反応混合物に滴下し、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加えた後、酢酸エチル(20mL、2回)で抽出し、有機層を飽和食塩水(10mL、2回)で洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1、V/V)で精製して、標記化合物(0.92g)を得た。

[0310] (実施例20d)3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(4-メキシベンジル)フェニルアセトアルデヒド

実施例20cで得られた化合物(0.92g、2.4mmol)を1,4-ジオキサン(10mL)に溶解し、氷冷下、水(0.43mL、24mmol)および4M塩化水素1,4-ジオキサン溶液(6.0mL、24mmol)を加えた後、室温まで昇温しつつ1時間撹拌した。この溶液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、10%食塩水(10mL、2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.87g)を得た。

[0311] (実施例20e)2-[3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(4-メキシベンジル)フェニル]エタノール

実施例20dで得られた粗生成物(0.87g、2.4mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(4mL)からなる溶液に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.14g、3.6

mmol)を加えた。反応液を室温に昇温しつつ40分間攪拌し、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(1mL)を滴下して反応を停止した。混合物を酢酸エチル(40mL)で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.57g)を得た。

[0312] (実施例20f) 3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

実施例20eで得られた化合物(0.57g、1.6mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)からなる溶液に溶解し、溶液中に窒素を吹き込みながら10分間攪拌した。この溶液に10%パラジウム炭素触媒(含水、0.12g)を窒素気流下に加え、気相を水素置換後、室温で1時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、減圧下溶媒を除去して、標記化合物の粗生成物(0.44g)を得た。

[0313] (実施例20g) 酢酸 2-[3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル]エチル

実施例20fで得られた粗生成物(0.44g、1.6mmol)をコリジン(5.0mL)に溶解し、-20°Cで塩化アセチル(0.11mL、1.6mmol)を加えて0°Cまで昇温しつつ2時間攪拌した。反応液に水(1mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で希釈後、30%クエン酸水溶液(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.51g、ただし原料を含む)を得た。

[0314] (実施例20h) 5-(2-アセトキシエチル)-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.43g、0.71mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.20mL、2.1mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3μL、0.02mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート(0.75g、1.0m



mol)、実施例11fで得られた化合物(0.51g、1.6mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.05mL、0.4mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0315] (実施例20i) 3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例20hで得られた混合物(1.6mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.0mmol)を用いて実施例3iと同様の方法により、標記化合物(64mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.35-3.51 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.91 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 4.00 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 4.05-4.07 (1H, m), 4.93 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.88 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0316] (実施例21) 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.15)

[0317] (実施例21a) 酢酸 3-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-(4-メチルベンジル)ベンジル

実施例4hで得られた化合物(500mg、3.3mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、臭化ベンジル(430 μL、3.6mmol)および炭酸カリウム(680mg、4.9mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、蒸留水(10mL)および飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(1.13g)を黄色油状物質として得た。

[0318] (実施例21b) 3-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-(4-メチルベンジル)ベンジルアルコール

実施例21aで得られた粗生成物(1.13g、2.9mmol)をメタノール(12mL)に溶解し、1M水酸化カリウム水溶液(3.3mL、3.3mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、蒸留水(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.91g)を黄色油状物質として得た。

- [0319] (実施例21c)3-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-(4-メチルベンジル)ベンズアルデヒド  
実施例21bで得られた粗生成物(0.91g、2.6mmol)をクロロホルム(10mL)に溶解し、二酸化マンガン(2.85g、32.8mmol)を加え、60°Cで4時間攪拌した。セライトで濾過後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物の粗生成物(0.68g)を褐色固体として得た。
- [0320] (実施例21d)1-ベンジルオキシ-3-クロロ-5-(2-メトキシビニル)-2-(4-メチルベンジル)ベンゼン  
塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(2.0g、5.4mmol)にトルエン(5mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に、氷冷下、テトラヒドロフラン(4mL)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、5.9mL、5.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。さらに、実施例21cで得られた粗生成物(0.68g、1.9mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン溶液(6mL)を反応液に滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(10mL)で希釈し、蒸留水(10mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1~5:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.95g、quant.)を黄色固体として得た。
- [0321] (実施例21e)3-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-(4-メチルベンジル)フェニルアセトアルデヒド  
実施例21dで得られた化合物(0.95g、1.9mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、蒸留水(350 $\mu$ L)および4N塩酸 1,4-ジオキサン溶液(5mL)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10mL)で希釈し、蒸留水(5mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1~10:1~4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.48g)を黄色油状物質として得た。
- [0322] (実施例21f)2-[3-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-(4-メチルベンジル)フェニル]エタノール  
実施例21eで得られた化合物(0.48g、1.3mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(60mg、1.6mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌した。氷冷下

、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物(0.41g)を無色固体として得た。

[0323] (実施例21g) 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルベンジル)フェノール  
実施例21fで得られた粗生成物(0.41g, 1.1mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、ヨウ化トリメチルシリル(320  $\mu$  L, 2.2mmol)を加え、40°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチル(15mL)で希釈し、2M塩酸(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~3:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(122mg)を無色固体として得た。

[0324] (実施例21h) 酢酸 2-[[3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンジル)]フェニル]エチル  
実施例21gで得られた化合物(122mg, 0.4mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、酢酸ビニル(2mL, 21.6mmol)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(24mg, 0.04mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(111mg)を無色固体として得た。

[0325] (実施例21i) 5-(2-アセトキシエチル)-3-クロロ-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド  
7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプトピラノシド(255mg, 0.42mmol)、トリクロロアセトニトリル(125  $\mu$  L, 1.25mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6  $\mu$  L, 0.04mmol)および塩化メチレン(5mL)を用いて、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、実施例21hで得られた化合物(111mg, 0.35mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(44  $\mu$  L, 0.35mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(391mg)を得た。

[0326] (実施例21j) 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例21iで得られた化合物(391mg、0.35mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カルシウム(48mg、0.35mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(104mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.25 (3H, s), 2.77 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.35-3.36 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 3.76 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 4.03-4.05 (1H, m), 4.08(1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.21 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.99 (2H, s), 7.02 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 475 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0327] (実施例22) 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.16)

[0328] (実施例22a) 3-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-5-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール

酢酸 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジル(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(500mg、1.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル(180  $\mu\text{L}$ 、2.4mmol)および炭酸カルシウム(1.08g、7.8mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノール(5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、蒸留水(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物(511mg)を無色固体として得た。

[0329] (実施例22b) 3-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-5-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

実施例22aで得られた粗生成物(511mg、1.6mmol)、クロロホルム(10mL)および二酸化マンガン(1.36g、15.6mmol)を用い、実施例21cと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(480mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0330] (実施例22c) 1-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-3-メトキシメトキシ-5-(2-メトキシビニル)ベンゼン

実施例22bで得られた粗生成物(480mg、1.5mmol)、塩化(メチルメトキシ)トリフェニルホスホニウム(1.60g、4.8mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、4.7mL、4.7mmol)およびテトラヒドロフラン(8mL)を用い、実施例21dと同様の方法により、標記化合物(810mg、quant.)を黄色油状物質として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1~15:1~10:1、V/V)を用いて行った。

[0331] (実施例22d)3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニルアセトアルデヒド

実施例22cで得られた化合物(810mg、1.5mmol)、4N塩酸1,4-ジオキサン溶液(4mL)、蒸留水(280 $\mu$ L)および1,4-ジオキサン(4mL)を用い、実施例21eと同様の方法により、標記化合物(210mg)を黄色油状物質として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、8:1~6:1~4:1、V/V)を用いて行った。

[0332] (実施例22e)3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

実施例22dで得られた化合物(210mg、0.72mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(33mg、0.87mmol)およびメタノール(2.5mL)を用い、実施例21fと同様の方法により、標記化合物(157mg)を無色油状物質として得た。

[0333] (実施例22f)酢酸2-[[3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)]フェニル]エチル

実施例22eで得られた化合物(157mg、0.54mmol)、酢酸ビニル(2mL、21.61mmol)、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(38mg、0.07mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)を用い、実施例21hと同様の方法により、標記化合物(218mg)を無色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~3:1、V/V)を用いて行った。

[0334] (実施例22g)5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプトピラノシド(220mg、0.36mmol)、トリクロロアセトニトリル(110 $\mu$ L、1.10mmol)、1,8-ジアザビシクロ

[5.4.0]-7-ウンデセン (6  $\mu$  L, 0.04mmol) および塩化メチレン (5mL) を用いて、実施例 4i と同様の方法によりイミダートを調製し、実施例 22f で得られた化合物 (100mg, 0.30mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (38  $\mu$  L, 0.40mmol) および塩化メチレン (5mL) を用い、実施例 4i と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (320mg) を得た。

[0335] (実施例 22h) 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例 22g で得られた粗生成物 (320mg, 0.30mmol)、テトラヒドロフラン (1mL)、メタノール (4mL) および炭酸カルシウム (41mg, 0.30mmol) を用い、実施例 4j と同様の方法により、標記化合物 (81mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.76 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.03-4.09 (1H, m), 4.06 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.18 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 491 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0336] (実施例 23) 3-クロロ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド (表 1 の No. 14)

[0337] (実施例 23a) 3-クロロ-5-オキソ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例 18b で得られた粗生成物 (1.34g, 3.61mmol)、塩化メチレン (15mL)、2-メチル-2-ブテン (1.54mL, 14.5mmol)、二塩化オキサリル (0.32mL, 3.73mmol) および触媒量の  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミドを用い、実施例 1c と同様の方法により標記化合物の粗生成物 (1.40g) を得た。

[0338] (実施例 23b) 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾイル]安息香酸エチル

実施例 23a で得られた粗生成物 (1.40g, 3.60mmol)、 $\text{N}$ -メチルモルホリン (16mL)、無水硫酸ナトリウム (10.3g) およびヨウ素 (1.10g, 4.33mmol) を用い、実施例 1d と同様

の方法により標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、19:1～3:1、V/V）を用いて精製してアモルファス状の標記化合物（1.02g）を得た。

[0339] （実施例23c）3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-ヒドロキシ-1-{4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル}メチル]フェノール

実施例23bで得られた化合物（1.02g、2.64mmol）、テトラヒドロフラン（30mL）および水素化リチウムアルミニウム（300mg、7.91mmol）を用い、実施例18eと同様の方法により標記化合物の粗生成物（866mg）を得た。

[0340] （実施例23d）3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-メトキシ-1-{4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル}メチル]フェノール

実施例23cで得られた粗生成物（866mg、2.50mmol）、メタノール（16mL）およびパラルトルエンスルホン酸一水和物（238mg、1.25mmol）を用い、実施例18fと同様の方法により、油状の標記化合物（654mg）を得た。

[0341] （実施例23e）酢酸 3-クロロ-4-[1-メトキシ-1-{4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル}メチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例23dで得られた化合物（654mg、1.81mmol）、テトラヒドロフラン（6mL）、酢酸ビニル（6mL）およびビス（ジブチル塩化スズ）オキシド（302mg、0.55mmol）を用い実施例2eと同様の方法により、油状の標記化合物（703mg）を得た。

[0342] （実施例23f）酢酸 3-クロロ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例23eで得られた化合物（703mg、1.75mmol）、アセトニトリル（15mL）、トリエチルシラン（0.834mL、5.24mmol）および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体（0.329mL、2.62mmol）を用い、実施例2fと同様の方法により標記化合物（306mg）を白色固体として得た。

[0343] （実施例23g）5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラ

ノシド (213mg、0.35mmol)、塩化メチレン (4mL)、トリクロロアセトニトリル (0.176mL、1.74mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (5  $\mu$  L、0.03mmol) を用い、実施例 2g と同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート (263mg)、実施例 23f で得られた化合物 (105mg、0.23mmol)、塩化メチレン (4mL)、MS4A および 三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.044mL、0.34mmol) を用い、実施例 2g と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (280mg) を得た。

[0344] (実施例 23h) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例 23g で得られた粗生成物 (280mg)、メタノール/塩化メチレン (8mL/2mL) および炭酸カリウム (480mg、3.47mmol) を用い実施例 2h と同様の方法により、標記化合物 (84mg) を白色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチルから行った。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.34-3.46 (6H, m), 4.06 (1H, dd,  $J = 6.4$  Hz, 3.7 Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.11 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 545 (M+K) $^+$ .

[0345] (実施例 24) 3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド (表 1 の No. 17)

[0346] (実施例 24a) 塩化 2-フルオロ-4-メチルベンゾイル

2-フルオロ-4-メチル安息香酸 (500mg、3.24mmol)、二塩化オキサリル (0.31mL、3.57mmol) および触媒量の N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン (10mL) を用いて実施例 1a と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (560mg) を無色油状物質として得た。

[0347] (実施例 24b) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタン

1-クロロ-3,5-ジメトキシベンゼン (560mg、3.24mmol)、トルエン (3mL)、塩化アルミニウム (480mg、3.60mmol) および実施例 24a で得られた粗生成物 (560mg、3.24mmol)



)を用いて実施例2aと同様の方法を用いて標記化合物の粗生成物(630mg)を固体として得た。

[0348] (実施例24c)(2-クロロ-4,6-ジヒドロキシフェニル)(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタン

実施例24bで得られた粗生成物(510mg、1.73mmol)を1,2-ジクロロエタン(5mL)に溶解し、塩化アルミニウム(460mg、3.45mmol)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却後、適量の氷を加え5分間攪拌し、酢酸エチル(40mL)で抽出後、2mol/L塩酸(10mL)および飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣を塩化メチレン/ヘキサンで洗浄し、濾過後、標記化合物の粗生成物(366mg)を固体として得た

[0349] (実施例24d)5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-オール

実施例24cで得られた粗生成物(366mg、1.30mmol)、メタノール(5mL)および水素化ホウ素ナトリウム(123mg、3.25mmol)を用いて、実施例2bと同様の方法によりトリオール体の粗生成物(360mg)を得た。

[0350] 粗生成物(360mg)、アセトン(5mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.160mL、1.27mmol)を用い、実施例6eと同様の方法により、標記化合物(310mg)をアモルファスとして得た。

[0351] (実施例24e)5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-カルボン酸メチル

実施例24dで得られた化合物(310mg、0.96mmol)、塩化メチレン(6mL)、ピリジン(0.120mL、1.49mmol)および無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.190mL、1.13mmol)を用いて、実施例2cと同様の方法によりトリフラート体の粗生成物(437mg)を得た。

[0352] 得られた粗生成物(437mg、0.96mmol)、N,N-ジメチルホルムアルデヒド(4mL)、メタノール(0.780mL、19.2mmol)、酢酸パラジウム(22mg、0.10mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(40mg、0.10mmol)、トリエチルアミン(2.66mL、19.2mmol)および一酸化炭素を用いて、実施例2cと同様の方法により、アモルファス状の標記化合物(261mg)を得た。

[0353] (実施例24f) 5-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ  
[1,3]ジオキシン-7-イルメタノール

[0354] 実施例24eで得られた化合物(261mg、0.72mmol)、水素化リチウムアルミニウム(41  
mg、1.08mmol)およびテトラヒドロフラン(4mL)を用い、実施例2dと同様の方法により  
標記化合物の粗生成物(241mg)をアモルファスとして得た。

[0355] (実施例24g) 3-クロロ-2-[[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-メトキシ]メチル]-5-  
(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例24fで得られた粗生成物(241mg、0.72mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、  
パラトルエンスルホン酸一水和物(68mg、0.36mmol)を加え50°Cで2時間攪拌した。  
反応液にトリエチルアミンを加え、減圧下、溶媒を除去した。最後にシリカゲルフラッ  
シクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~3:2、V/V)を用いて精製して、  
油状の標記化合物(210mg)を得た。

[0356] (実施例24h) 酢酸 3-クロロ-4-[[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-メトキシ]メチ  
ル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例24gで得られた化合物(210mg、0.68mmol)、テトラヒドロフラン(2mL)、酢酸  
ビニル(2mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(112mg、0.20mmol)を用いて、  
実施例2eと同様の方法により、アモルファス状の標記化合物(238mg)を得た。

[0357] (実施例24i) 酢酸 3-クロロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジ  
ル

実施例24hで得られた化合物(238mg、0.67mmol)、アセトニトリル(5mL)、トリエチ  
ルシラン(0.322mL、2.01mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.127  
mL、1.01mmol)を用いて、実施例2fと同様の方法により、標記化合物(96mg)を白色  
固体として得た。

[0358] (実施例24j) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)フェニ  
ル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラ  
シド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラ  
シド(236mg、0.39mmol)、塩化メチレン(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.195mL、1.

93mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6  $\mu$  L、0.04mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(292mg)、実施例24iで得られた化合物(96mg、0.30mmol)、塩化メチレン(4mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.049mL、0.39mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(435mg)を得た。

[0359] (実施例24k) 3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例24jで得られた粗生成物(435mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(534mg、3.89mmol)を用い実施例2hと同様の方法により、標記化合物(86mg)を白色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチル/メタノールから行った。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.27 (3H, s), 3.34-3.43 (4H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.4$  Hz, 3.6 Hz), 4.15 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 4.58 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.75-6.76 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, s);

MS (FAB)  $m/z$ : 495 (M+K) $^+$ .

[0360] (実施例25) 3-クロロ-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.18)

[0361] (実施例25a) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)(4-エチル-2-フルオロフェニル)メタン

1-クロロ-3,5-ジメトキシベンゼン(855mg、4.95mmol)、トルエン(5mL)、塩化アルミニウム(727mg、5.45mmol)および塩化4-エチル-2-フルオロベンゾイル(US2006/20146A1)(918mg、4.92mmol)を用いて実施例2aと同様の方法により標記化合物の粗生成物(1.02g)を固体として得た。

[0362] (実施例25b) (2-クロロ-4,6-ジヒドロキシフェニル)(4-エチル-2-フルオロフェニル)メタン

実施例25aで得られた粗生成物(1.02g、3.30mmol)、1,2-ジクロロエタン(10mL)および塩化アルミニウム(880mg、6.60mmol)を用いて、実施例24cと同様の方法により

、標記化合物の粗生成物(824mg)を固体として得た。

[0363] (実施例25c)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-オール

実施例25bで得られた粗生成物(815mg、2.77mmol)、メタノール(10mL)および水素化ホウ素ナトリウム(262mg、6.93mmol)を用いて、実施例2bと同様の方法によりトリオール体の粗生成物(564mg)を得た。

[0364] 粗生成物(564mg)、アセトン(6mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.300mL、2.39mmol)を用い、実施例6eと同様の方法により、標記化合物(515mg)をアモルファスとして得た。

[0365] (実施例25d)5-クロロ-2,2-ジメチル-4-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-カルボン酸メチル

実施例25cで得られた化合物(515mg、1.53mmol)、塩化メチレン(10mL)、ピリジン(0.185mL、2.29mmol)および無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.308mL、1.83mmol)を用いて、実施例2cと同様の方法によりトリフラート体の粗生成物(717mg)を得た。

[0366] 得られた粗生成物(717mg、1.53mmol)、N,N-ジメチルホルムアルデヒド(6.4mL)、メタノール(1.24mL、30.5mmol)、酢酸パラジウム(34mg、0.15mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(63mg、0.15mmol)、トリエチルアミン(4.24mL、30.6mmol)および一酸化炭素を用いて、実施例2cと同様の方法により、標記化合物(465mg)を白色固体として得た。

[0367] (実施例25e)5-クロロ-4-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-イルメタノール

[0368] 実施例25dで得られた化合物(465mg、1.23mmol)、水素化リチウムアルミニウム(70mg、1.84mmol)およびテトラヒドロフラン(7mL)を用い、実施例2dと同様の方法により標記化合物の粗生成物(432mg)をアモルファスとして得た。

[0369] (実施例25f)3-クロロ-2-[1-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-メトキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例25eで得られた粗生成物(430mg、1.23mmol)、メタノール(10mL)およびパラトルエンスルホン酸一水和物(116mg、0.61mmol)を用い、実施例24gと同様の方法

により、油状の標記化合物(377mg)を得た。

[0370] (実施例25g) 酢酸 3-クロロ-4-[1-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-メトキシメチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例25fで得られた化合物(377mg、1.16mmol)、テトラヒドロフラン(4mL)、酢酸ビニル(4mL)およびビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(192mg、0.35mmol)を用いて、実施例2eと同様の方法により、油状の標記化合物(414mg)を得た。

[0371] (実施例25h) 酢酸 3-クロロ-4-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例25gで得られた化合物(414mg、1.13mmol)、アセトニトリル(8mL)、トリエチルシラン(0.539mL、3.38mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.213mL、1.70mmol)を用いて、実施例2fと同様の方法により、標記化合物(271mg)を白色固体として得た。

[0372] (実施例25i) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(236mg、0.39mmol)、塩化メチレン(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.195mL、1.93mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6μL、0.04mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、イミダートを調製した。得られたイミダート(292mg)、実施例25hで得られた化合物(100mg、0.30mmol)、塩化メチレン(4mL)、MS4Aおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.049mL、0.39mmol)を用い、実施例2gと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(409mg)を得た。

[0373] (実施例25j) 3-クロロ-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例25iで得られた粗生成物(409mg)、メタノール/塩化メチレン(8mL/2mL)および炭酸カリウム(534mg、3.89mmol)を用い実施例2hと同様の方法により、標記化合物(52mg)を白色固体として得た。ただし、固体化はヘキサン/酢酸エチル/メタノールから行った。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.17-1.20 (6H, m), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.34-3.43 (4H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.4$  Hz, 3.7 Hz), 4.15 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.57 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 7.4$ Hz), 6.77-6.79 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, s);

MS (FAB)  $m/z$ : 509 (M+K) $^+$ .

[0374] (実施例26) 3-フルオロ-2-(4-トリフルオロメチル)ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.5)

[0375] (実施例26a) 3-ヒドロキシ-5-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル(1.0g、5.4mmol)、塩化4-トリフルオロメチル安息香酸(1.16g、5.6mmol)、トリエチルアミン(2.3mL、16.5mmol)、トリメチルシリルシアニド(90  $\mu$ L、0.67mmol)およびアセトニトリル(15mL)を用いて、実施例4aと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(2.25g)を淡黄色固体として得た。

[0376] (実施例26b) 3-フルオロ-5-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例26aで得られた粗生成物(2.25g、5.4mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、氷冷下、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物(2.2mL、16.7mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に蒸留水(5mL)を滴下し、塩化メチレン(10mL)で希釈し、蒸留水(10mL、2回)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~5:1~4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(1.31g)を黄色固体として得た。

[0377] (実施例26c) 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]安息香酸エチル

実施例26bで得られた化合物(1.31g、3.7mmol)、トリエチルアミン(1.5mL、10.8mmol)、アセトニトリル(13mL)およびヨウ化トリメチルシラン(1.3mL、9.1mmol)を用い、実施例5cと同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。

さらに実施例5cと同様の方法に従い、得られた油状粗生成物を、トルエン(13mL)、シリカゲルSK-85(5.2g)、炭酸カリウム(506mg、3.7mmol)およびエタノール(13mL)で順次処理し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1、V/V)を用いて精製して標記化合物(0.82g)を淡黄色個体として得た。

[0378] (実施例26d) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]フェノール

実施例26cで得られた化合物(0.82g、2.3mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(0.26g、6.5mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。氷冷下、反応液に2M塩酸(5mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で希釈し、2M塩酸(10mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄し、標記化合物の粗生成物(0.66g)を褐色油状物質として得た。

[0379] (実施例26e) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]フェノール

実施例26dで得られた粗生成物(0.66g、2.1mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.2g、1.1mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。氷冷下、反応液にトリエチルアミン(290  $\mu$ L、2.1mmol)を加えた。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物(0.74g)を黄色油状物質として得た。

[0380] (実施例26f) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[1-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンジル

実施例26eで得られた粗生成物(0.74g、2.1mol)をジイソプロピルエーテル(4mL)に溶解し、酢酸ビニル(4mL、43.2mmol)およびブタ腭臓リパーゼ(0.37g)を加え、35°Cで24時間攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1~2:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.43g)を淡黄色油状物質として得た。

[0381] (実施例26h) 酢酸 3-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンジル

実施例26gで得られた化合物(0.43g、1.2mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(550  $\mu$  L、3.5mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(440  $\mu$  L、3.5mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~5:1~4:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.14g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 6.61 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 342 ( $\text{M}^+$ ).

[0382] (実施例26i) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプトピラノシド(275mg、0.45mmol)、トリクロロアセトニトリル(135  $\mu$  L、1.35mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7  $\mu$  L、0.05mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法によりイミダートを調製し、実施例26hで得られた化合物(0.14g、0.41mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(51  $\mu$  L、0.41mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(339mg)を得た。

[0383] (実施例26j) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例26iで得られた粗生成物(339mg、0.36mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カリウム(56mg、0.41mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(100mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.33-3.40 (2H, m), 3.43-3.



4.9 (2H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.00 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 477 (M+H)<sup>+</sup>, 499 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0384] (実施例27) 3-クロロ-2-(4-トリフルオロメチル)ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.11)

[0385] (実施例27a) 3-クロロ-5-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例26aで得られた粗生成物(2.25g、5.4mmol)、二塩化オキサリル(500 μL、3.8mmol)、2-メチル-2-ブテン(2.3mL、21.7mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(100 μL、1.29mmol)および塩化メチレン(20mL)を用い、実施例4bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(2.5g)を褐色油状物質として得た。

[0386] (実施例27b) 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]安息香酸エチル

実施例27aで得られた粗生成物(2.5g)、N-メチルモルホリン(10mL)およびヨウ素(1.65g、6.5mmol)を用い、実施例4cと同様の方法により、標記化合物(1.66g)を褐色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1~3:1、V/V)を用いて行った。

[0387] (実施例27c) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]フェノール

実施例27bで得られた化合物(1.66g、4.5mmol)、水素化リチウムアルミニウム(0.51g、13.4mmol)およびテトラヒドロフラン(17mL)を用い、実施例26dと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(1.44g)を無色固体として得た。

[0388] (実施例27d) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[1-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]フェノール

実施例27cで得られた粗生成物(1.44g、4.3mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.41g、2.2mmol)およびメタノール(15mL)を用いて、実施例26eと同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。次いで、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラ

フィー（ヘキサン：酢酸エチル、4:1～3:1～2:1、V/V）を用いて精製して標記化合物（0.31g）を無色油状物質として得た。

[0389] （実施例27e）酢酸 3-クロロ-5-ヒドロキシ-4-[1-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンジル

実施例27dで得られた化合物（0.31g、0.89mmol）、酢酸ビニル（3mL、32.4mmol）、ブタ腓臓リパーゼ（0.16g）およびジイソプロピルエーテル（3mL）を用いて、実施例26fと同様の方法により、標記化合物（0.33g）を黄色油状物質として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、6:1～5:1～4:1、V/V）を用いて行った。

[0390] （実施例27f）酢酸 3-クロロ-5-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンジル

実施例27eで得られた化合物（0.33g、0.85mmol）、トリエチルシラン（400  $\mu$  L、2.5mmol）、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体（320  $\mu$  L、2.5mmol）およびアセトニトリル（3mL）を用いて、実施例26hと同様の方法により、3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]フェノール（100mg）を得た。この化合物、酢酸ビニル（2mL、21.6mmol）、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド（16mg、0.03mmol）およびテトラヒドロフラン（2mL）を用いて、実施例21hと同様の方法により、標記化合物（95mg）を無色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、6:1～5:1、V/V）を用いて行った。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.09 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.37 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 358 (M) $^+$ .

[0391] （実施例27g）5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-D-グルコ-ヘプトピラノシド（194mg、0.32mmol）、トリクロロアセトニトリル（95  $\mu$  L、0.95mmol）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（5  $\mu$  L、0.03mmol）および塩化メチレン（5mL）を用い、実施例4i

と同様の方法によりイミダートを調製し、実施例27fで得られた化合物(95mg、0.26mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(33  $\mu$ L、0.26mmol)および塩化メチレン(5mL)を用い、実施例4iと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(313mg)を得た。

[0392] (実施例27h) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例27gで得られた粗生成物(313mg、0.26mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(4mL)および炭酸カリウム(36mg、0.26mmol)を用い、実施例4jと同様の方法により、標記化合物(84mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.20 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 3.34–3.46 (4H, m), 4.03–4.09 (1H, m), 4.26 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.35 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.96 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 515 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0393] (実施例28) 2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.20)

[0394] (実施例28a) 4-(2,2-ジフルオロアセチル)安息香酸メチル

4-アセチル安息香酸メチル(1.0g、5.6mmol)をベンゼン(28mL)およびヘキサン(56mL)からなる溶液に溶解し、モルホリン(2.3mL、26mmol)および三塩化チタン(0.42mL、3.9mmol)を溶解させたヘキサン溶液(15mL)を用いて、文献既知(J.Org.Chem., 2005, 70(14), 5763.)の方法により、相当するエナミンの粗生成物を黄色油状物質として得た。このエナミンを精製せず、アセトニトリル(120mL)に溶解し、MS4A(10g)および1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロホウ酸)(Aldrich社から購入、Selectfluor、3.9g、11mmol)を用いて、上記文献に従い、標記化合物の粗生成物(1.2g)を得た。

[0395] (実施例28b) 4-(2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)安息香酸メチル

実施例28aで得られた粗生成物(1.2g、5.6mmol)をメタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)からなる溶液に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.32g、8.4

mmol)を加えた。反応液を室温に昇温しつつ2時間攪拌し、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液(1mL)を滴下して反応を停止した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム(20mL、2回)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.74g)を無色固体として得た。

[0396] (実施例28c)4-(2,2-ジフルオロエチル)安息香酸メチル

実施例28bで合成した化合物(0.69g、3.2mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、室温でチオカルボニルジイミダゾール(0.86g、4.8mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。混合物を冷却後、酢酸エチル(50mL)で希釈し、1M塩酸(5mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)および飽和食塩水(10mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、キサントートの粗生成物を得た。この粗生成物を精製せずトルエン(10mL)に溶解し、脱気後、窒素気流下で水素化トリブチルスズ(1.2mL、4.6mmol)およびアゾビスイソブチロニトリル(0.10g、0.61mmol)を加えた。混合物を90°Cで2時間攪拌し、反応液を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1、V/V)を用いて精製して、標記化合物(0.54g)を無色固体として得た。

[0397] (実施例28d)4-(2,2-ジフルオロエチル)安息香酸

実施例28cで得られた化合物(0.53g、2.6mmol)を1,4-ジオキサン(3.4mL)に溶解し、室温で2M水酸化ナトリウム水溶液(3.4mL、6.8mmol)を加えて35°Cで1時間攪拌した。反応液を1M塩酸(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物(0.48g)を無色固体として得た。

[0398] (実施例28e)塩化4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル

実施例28dで得られた粗生成物(0.48g、2.6mmol)を塩化メチレンに溶解し、氷冷下、塩化オキサリル(1.1mL、13mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL、1.3mmol)を加え、室温に昇温しつつ3時間半攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を除去し、標記化合物の粗生成物(0.53g)を無色油状物質として得た。

- [0399] (実施例28f) 4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル]-3-ヒドロキシ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル  
3-ヒドロキシ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル (EP1571148A1) (0.48 g, 2.6mmol) および実施例28eで得られた粗生成物 (0.53g, 2.6mmol) を用い、実施例1bと同様の方法で標記化合物の粗生成物 (0.92g) を得た。
- [0400] (実施例28g) 4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル]-3-フルオロ-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル  
実施例28fで得られた粗生成物 (0.95g, 2.7mmol) を塩化メチレン (10mL) に溶解し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (1.1mL, 8.1mmol) を用いて実施例3bと同様の方法により、標記化合物 (0.47g) を得た。
- [0401] (実施例28h) 4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル  
実施例28gで得られた化合物 (0.47g, 1.3mmol) をN-メチルモルホリン (6mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウム (0.47g) およびヨウ素 (0.40g, 1.6mmol) を用いて実施例3cと同様の方法により標記化合物の粗生成物 (0.46g) を得た。
- [0402] (実施例28i) 4-[1-[4-(2,2-ジフルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル  
実施例28hで得られた粗生成物 (0.46g, 1.3mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) およびメタノール (2mL) からなる溶液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (98mg, 2.6mmol) を用いて実施例3dと同様の方法により標記化合物 (0.33g) を無色固体として得た。
- [0403] (実施例28j) 4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル  
実施例28iで得られた化合物 (0.33g, 0.93mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、10%塩化水素メタノール (0.33mL, 0.93mmol) および10%パラジウム炭素触媒 (含水, 0.5g) を用い実施例3eと同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (0.31g) を得た。
- [0404] (実施例28k) 2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノール  
実施例28jで得られた粗生成物 (0.31g, 0.93mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶

解し、水素化アルミニウムリチウム(0.14g、3.7mmol)を用い実施例3fと同様の方法により標記化合物の粗生成物(0.31g)を無色固体として得た。

[0405] (実施例28l) 酢酸 4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル

実施例28kで得られた粗生成物(0.31g、0.93mmol)を酢酸ビニル(3mL)およびジイソプロピルエーテル(3mL)からなる溶液に溶解し、ブタ腭臓リパーゼ(1.0g)を用い実施例3gと同様の方法により標記化合物(0.30g)を微褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.09 (2H, dt,  $J = 17.4, 4.3$  Hz), 3.99 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.88 (1H, tt,  $J = 56.7, 4.1$  Hz), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz)。

[0406] (実施例28m) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(0.61g、1.0mmol)を塩化メチレン(4 mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.30mL、3.0mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4  $\mu$  L、0.03mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート(0.75g、1.0mmol)、実施例28lで得られた化合物(0.30g、0.89mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(56  $\mu$  L、0.44mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0407] (実施例28n) 3-フルオロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコヘプトピラノシド

実施例28mで得られた混合物(0.89mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)からなる溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.0mmol)を用いて実施例3iと同様の方法により、標記化合物(0.12g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.05 (2H, dt,  $J = 17.5, 4.6$  Hz), 3.33-3.50 (4H, m), 3.99 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.03-4.08 (1H, m), 4.08 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.92 (1H, tt,  $J = 56.8, 4.6$  Hz)

z), 6.79 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.99 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz);

MS (FAB) m/z: 495 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0408] (実施例29) 3-クロロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.21)

[0409] (実施例29a) 3-クロロ-4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル]-5-オキシシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチル

実施例28fで得られた粗生成物(0.92g、2.6mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、2-メチル-2-ブテン(1.1mL、10mmol)、二塩化オキサリル(0.23mL、2.7mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.05mL、0.07mmol)を用いて実施例1bと同様の方法により、標記化合物の粗生成物(0.96g)を得た。

[0410] (実施例29b) 3-クロロ-4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾイル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

実施例29aで得られた粗生成物(0.96g、2.6mmol)をN-メチルモルホリン(12mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウム(0.96g)およびヨウ素(0.79g、3.1mmol)を用いて実施例3cと同様の方法により標記化合物の粗生成物(0.96g)を得た。

[0411] (実施例29c) 3-クロロ-2-[1-[4-(2,2-ジフルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例29bで得られた粗生成物(0.96g、2.6mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(0.38g、10mmol)を用いて実施例1eと同様の方法により、標記化合物(0.85g)を粗生成物として得た。

[0412] (実施例29d) 酢酸 3-クロロ-4-[1-[4-(2,2-ジフルオロエチル)フェニル]-1-ヒドロキシメチル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例29cで得られた粗生成物(0.85g、2.6mmol)を酢酸ビニル(5mL)およびジイソプロピルエーテル(5mL)からなる溶液に溶解し、ブタ臍臓リパーゼ(2.0g)を用い実施例3gと同様の方法により標記化合物(0.51g)を無色固体として得た。

[0413] (実施例29e) 酢酸 3-クロロ-4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシベンジル

実施例29dで得られた化合物(0.40g, 1.1mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.53mL, 3.3mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.28mL, 2.2mmol)を用いて実施例5fと同様の方法(ただし、精製は行っていない。)により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0414] 得られた混合物をメタノール(2.5mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(72 mg, 0.38mmol)を加え50°Cで1時間半攪拌し、酢酸エチル(20mL)で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 98:2, V/V)を用いて精製し、標記化合物の脱アセチル体(0.16g)を無色固体として得た。

[0415] この脱アセチル体を酢酸ビニル(5mL)およびジイソプロピルエーテル(5mL)に溶解し、ブタ臍臓リパーゼ(2.0g)を用い、実施例3gと同様の方法により標記化合物(0.13g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 3.09 (2H, dt,  $J = 17.4, 4.6$  Hz), 4.15 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.05 (1H, s), 5.88 (1H, tt,  $J = 56.7, 4.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz); MS (FAB)  $m/z$ : 354 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

[0416] (実施例29f) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ- $\alpha, \beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(0.37g, 0.60mmol)を塩化メチレン(4 mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.18mL, 1.8mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2  $\mu$  L, 0.02mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、イミダートを調製した。このイミダート(0.45g, 0.60mmol)、実施例29eで得られた化合物(0.13g, 0.36mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(46  $\mu$  L, 0.37mmol)を用いて実施例1hと同様の方法により、標記化合物を含む混合物を得た。

[0417] (実施例29g) 3-クロロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシメチル



-フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例29fで得られた混合物(0.37mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(3mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.0mmol)を用いて実施例3iと同様の方法により、標記化合物(0.12g)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.05 (2H, dt,  $J = 17.5, 4.6$  Hz), 3.34-3.46 (4H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.14 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 4.27 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.93 (1H, tt,  $J = 56.7, 4.7$  Hz), 7.10-7.13 (4H, m), 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 511 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[0418] (実施例30) 3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.7)

[0419] (実施例30a) 3,5-ジフルオロ-4-[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-ヒドロキシメチル]ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン(1.12mL、7.92mmol)、*n*-ブチルリチウム(2.59mL、7.17mmol、2.77M *n*-ヘキサン溶液)、3,5-ジフルオロベンゾニトリル(1.00g、7.19mmol)、2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド(1.00g、7.24mmol)およびテトラヒドロフラン(20mL)を用い、実施例7aと同様の方法で標記化合物(1.44g)を淡黄色固体として得た。

[0420] (実施例30b) 3,5-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)ベンゾニトリル

水素化ホウ素ナトリウム(1.69g、44.7mmol)をトリフルオロ酢酸(30mL)に溶解して0°Cに冷却後、実施例30aで得られた化合物(1.24g、4.47mmol)を溶解させた塩化メチレン溶液(7mL)を加えた。その後、反応液を室温で30時間攪拌した。ただし、その間、反応が終了するまで、数回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(2.00g、52.9mmol)およびトリフルオロ酢酸(20mL)を追加した。続いて、反応液を、0°Cに冷却した10%水酸化ナトリウム水溶液(300mL)に加えた。ジエチルエーテル(300mL)で抽出し、水(100mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)および飽和食塩水(100mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~10:1、V/

V)を用いて精製して、標記化合物(756mg)を白色固体として得た。

[0421] (実施例30c) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)ベンゾニトリル

実施例30bで得られた化合物(756mg、2.89mmol)、水素化ナトリウム(63%、165mg、4.33mmol)、ベンジルアルコール(387mg、3.58mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用い、実施例7cと同様の方法で、標記化合物(768mg)を白色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル19:1~10:1、V/V)を用いて行った。

[0422] (実施例30d) 3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)安息香酸

実施例30cで得られた化合物(768mg、2.20mmol)、5M水酸化ナトリウム水溶液(2.2 mL、11.0mmol)およびエタノール(10mL)を用い、実施例7dと同様の方法で標記化合物の粗生成物(740mg)を得た。

[0423] (実施例30e) 3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシ安息香酸

実施例30dで得られた粗生成物(740mg、2.01mmol)、10%パラジウム炭素触媒(含水、150mg)、テトラヒドロフラン(7mL)、メタノール(7mL)および水素を用い、実施例7eと同様の方法で標記化合物の粗生成物(553mg)を得た。

[0424] (実施例30f) 3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例30eで得られた粗生成物(553mg、1.99mmol)、水素化アルミニウムリチウム(188mg、4.95mmol)およびテトラヒドロフラン(20mL)を用い、実施例7fと同様の方法で標記化合物の粗生成物(498mg)を得た。

[0425] (実施例30g) 酢酸 3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシベンジル

実施例30fで得られた粗生成物(498mg、1.88mmol)、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(312mg、0.56mmol)、酢酸ビニル(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)を用い、実施例7gと同様の方法で標記化合物(522mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.00 (2H, s)

, 5.22 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.63 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.83–6.87 (2H, m), 7.03 (1H, t, J = 7.9 Hz);

MS (EI) m/z: 306 (M)<sup>+</sup>.

[0426] (実施例30h)5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(311mg、0.51mmol)、塩化メチレン(6mL)、トリクロロアセトニトリル(0.257mL、2.56mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(8μL、0.05mmol)を用い、実施例1hと同様の方法で、イミダートを調製した。

[0427] 実施例30gで得られた化合物(122mg、0.40mmol)、イミダート(0.51mmol)、塩化メチレン(6mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.064mL、0.51mmol)を用い、実施例1hと同様の方法で、標記化合物の粗生成物を得た。

[0428] (実施例30i)3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例30hで得られた粗生成物、メタノール/塩化メチレン(10mL/2.5mL)および炭酸カリウム(700mg、5.06mmol)を用い、実施例2hと同様の方法で、標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1~塩化メチレン:メタノール、10:1、V/V)を用いて精製して標記化合物(87mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.19 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.27 (3H, s), 3.33–3.38 (2H, m), 3.43–3.45 (2H, m), 3.98–4.05 (3H, m), 4.57 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78–6.84 (3H, m), 6.95 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.00 (1H, s);

MS (FAB) m/z:479 (M+K)<sup>+</sup>.

[0429] (実施例31)2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(表1のNo.22)

[0430] (実施例31a)(4-エチル-2-フルオロフェニル)メタノール

塩化4-エチル-2-フルオロベンゾイル(US2006/20146 A1) (200mg、1.19mmol)、水素化アルミニウムリチウム(90mg、2.37mmol)およびテトラヒドロフラン(20mL)を用い、実施例2dと同様の方法により標記化合物の粗生成物(194mg)を得た。

[0431] (実施例31b)4-エチル-2-フルオロベンズアルデヒド

実施例31aで得られた粗生成物(194mg)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、氷冷下、クロクロム酸ピリジニウム(540mg、2.51mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1、V/V)を用いて精製し、油状の標記化合物(158mg)を得た。

[0432] (実施例31c)3,5-ジフルオロ-4-[1-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチル]ベンズニトリル

ジイソプロピルアミン(0.85mL、6.01mmol)、n-ブチルリチウム(1.97mL、5.46mmol、2.77M n-ヘキサン溶液)、3,5-ジフルオロベンズニトリル(759mg、5.46mmol)、実施例31bで得られた化合物(830mg、5.45mmol)およびテトラヒドロフラン(12mL)を用い、実施例7aと同様の方法で油状の標記化合物(1.49g)を得た。

[0433] (実施例31d)3,5-ジフルオロ-4-(4-エチル-2-フルオロベンジル)ベンズニトリル

水素化ホウ素ナトリウム(1.94g、51.2mmol)をトリフルオロ酢酸(35mL)に溶解し、0°Cに冷却後、実施例31cで得られた化合物(1.49g、5.12mmol)を溶解させた塩化メチレン溶液(7mL)を加えた。その後、室温で30時間攪拌した。ただし、その間、反応が終了するまで、数回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(1.94g、51.2mmol)およびトリフルオロ酢酸(20mL)を追加した。続いて、反応溶液を、0°Cに冷却した10%水酸化ナトリウム水溶液(330mL)に加えた。ジエチルエーテル(300mL)で抽出し、水(100mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)および飽和食塩水(100mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、19:1~10:1、V/V)を用いて精製し、標記化合物(947mg)を白色固体として得た。

[0434] (実施例31e)3-ベンジルオキシ-4-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-フルオロベンズニトリル

実施例31dで得られた化合物(940mg、3.41mmol)、水素化ナトリウム(63%、195mg、5.12mmol)、ベンジルアルコール(0.46mL、4.47mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(12mL)を用い、実施例7cと同様の方法で、標記化合物(1.11g)を白色固体として得た。なお、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル19:1~10:1、V/V)を用いて行った。

[0435] (実施例31f) 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ安息香酸

実施例31eで得られた化合物(1.11g、3.05mmol)、5M水酸化ナトリウム水溶液(3.37mL、16.8mmol)およびエタノール(10mL)を用い、実施例7dと同様の方法で標記化合物の粗生成物(1.01g)を得た。

[0436] (実施例31g) 4-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸

実施例31fで得られた粗生成物(1.01g、2.64mmol)、10%パラジウム炭素触媒(含水、300mg)、テトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(10mL)および水素を用い、実施例7eと同様の方法で標記化合物の粗生成物(806mg)を得た。

[0437] (実施例31h) 2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

実施例31gで得られた粗生成物(806mg、2.76mmol)、水素化アルミニウムリチウム(342mg、9.0mmol)およびテトラヒドロフラン(10mL)を用い、実施例7fと同様の方法で標記化合物の粗生成物(827mg)を得た。

[0438] (実施例31i) 酢酸 2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル

実施例31hで得られた粗生成物(827mg、2.97mmol)、ビス(ジブチル塩化スズ)オキシド(164mg、0.30mmol)、酢酸ビニル(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)を用い、実施例7gと同様の方法で標記化合物(871mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.11 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 3.97 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.38 (1H, brs), 6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz)。

[0439] (実施例31j) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロフェニル 7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

7-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-D-グリセロ-α,β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(WO2008/016132(PCT/JP2007/65231))(2.5g、4.08mmol)、塩化メチレン(20 mL)、トリクロロアセトニトリル(1.2mL、12.2mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(61 μL、0.41mmol)を用い、実施例1hと同様の方法で、イミダートを調製した。

[0440] 実施例31iで得られた化合物(870mg、2.7mmol)、イミダート(4.1mmol)、塩化メチレン(30mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.38mL、3.0mmol)を用い、実施例1hと同様の方法で、標記化合物の粗生成物を得た。

[0441] (実施例31k) 2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例31jで得られた粗生成物、メタノール/塩化メチレン(16mL/4mL)およびナトリウムメトキシド(162.1mg、3.0mmol)を用い、実施例2hと同様の方法で、標記化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1~塩化メチレン:メタノール、10:1、V/V)を用いて精製して標記化合物(829.5mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.33-3.36 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.93-4.95 (1H, m), 6.79-6.87 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 477 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0442] (試験例1) ヒトSGLT1発現細胞を用いたSGLT1阻害活性の測定

1) ヒトSGLT1 cDNAの動物細胞発現用ベクターの作成

ヒトSGLT1のcDNAクローン(Origene社Clone Number: TC119918; GenBank accession number: NM\_000343)を鋳型としPCR法を用いて増幅した。PCR法のセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttaagcttaccatggacagtagcacctggagccc-3' (Primer 1:配列表の配列番号1)、  
アンチセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、  
5'-ttctcgagtcaggcaaaatatgcatggcaa-3' (Primer 2:配列表の配列番号2)  
を用いた。PCR反応産物をアガロース電気泳動後、2013塩基に相当する単一バンド  
より目的のDNA断片を回収し、制限酵素HindIII、XhoIで切断した後、ベクターpCMV  
-Script (Stratagene社)のHindIII/XhoIサイトに導入し、SGLT1発現プラスミドpCMV-S  
GLT1とした。pCMV-SGLT1よりHindIII/XhoIフラグメントを切り出し、pENTR1A (Gate  
way、Invitrogen社)のBamHI/XhoIサイトへ導入し、pENTR-SGLT1を作成した。Gate  
way Vector Conversion System Cassette A (Invitrogen社)を導入したレトロ・ウイルス  
・ベクターpLPCX (Clontech社)をDestination Plasmidとして、SGLT1発現レトロ・ウイ  
ルス・ベクターpLPCX-SGLT1を作成した。

[0443] 2) ヒトSGLT1発現細胞の樹立

1)で得られたレトロ・ウイルスpLPCX-SGLT1をインテグリン  $\alpha v \beta 3$ 発現HEK-293細  
胞にトランスフェクションした後、抗生物質G418 (商品名: Geneticin、Invitrogen社製)  
、puromycin (Clontech社製)で細胞を処理し、耐性を有する目的ベクターの安定発  
現細胞HEK-SGLT1を取得した。安定発現細胞の培養、維持は、250mg/ml G418、1  
mg/ml puromycin、3mM KGT-1075、10%FBS含有DMEM培地を用いて行った。

[0444] 3) SGLT1阻害活性の測定

HEK-SGLT1細胞を250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、10%FBS含有DMEM培  
地で $10^6$  cells/mlの密度で懸濁し、タイプIコーラゲンコートした96穴培養プレート(コー  
ニング社製)の各ウェルに100  $\mu$  lずつ播種した。翌日に培地を糖取り込みバッファー  
(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM NaCl、2mM KCl、1mM Ca  
Cl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>)に換え、1mM [<sup>14</sup>C]- $\alpha$ -methyl-D-glucopyranoside (0.1m Ci) およ  
び評価化合物と共に30分間37°C培養した後、洗浄バッファー(10mM HEPES (pH7.5  
)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM Choline Chloride、2mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM  
MgCl<sub>2</sub>)で3回洗浄した。96穴プレートの各ウェルに100  $\mu$  lずつ液体シンチレーション  
カクテル(商品名: Supermix、パーキンエルマー社製)を加え、10分間攪拌した後、液  
体シンチレーションカウンターの一種であるマイクロ  $\beta$  (パーキンエルマー社製)によ

り、放射活性を測定した。過剰量のSGLT1阻害化合物存在下での放射活性をバックグラウンドとして各測定値から差し引いた値を糖取り込み活性とし、試験化合物を用いずに求めたコントロールの糖取り込み活性と一定濃度の試験化合物を用いた時の糖取り込み活性から阻害率(%)を求め、糖取り込み活性を50%阻害する試験化合物の濃度を調べた。その結果を表2に示す。下記結果より、本発明の化合物は優れたSGLT1阻害活性を示した。

[0445] [表2]



実施例番号	SGLT1 阻害活性 IC50 (nM)
実施例 1	59
実施例 2	75
実施例 3	88
実施例 4	47
実施例 5	74
実施例 6	56
実施例 7	54
実施例 8	38
実施例 9	70
実施例 1 0	67
実施例 1 1	69
実施例 1 2	360
実施例 1 3	39
実施例 1 4	34
実施例 1 5	45
実施例 1 6	91
実施例 1 7	40
実施例 1 8	294
実施例 1 9	147
実施例 2 0	134
実施例 2 1	129
実施例 2 2	121
実施例 2 3	210
実施例 2 4	80
実施例 2 5	136
実施例 2 6	434
実施例 2 7	347
実施例 3 0	96
実施例 3 1	23

[0446] (試験例2)ヒトSGLT2発現細胞を用いたSGLT2阻害活性の測定

1)ヒトSGLT2 cDNAの動物細胞発現用ベクターへの作成

ヒトSGLT2のcDNAクローン(Origene社Clone Number:TC303267;GenBank accession number:NM\_003041)を鋳型としPCR法を用いて増幅した。PCR法のセンス・オリゴ

ヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttaagcttaccatggaggagcacacagaggcagg-3' (Primer 3:配列表の配列番号3)、

アンチセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttctcgagtttagcatagaagccccagagg-3' (Primer 4:配列表の配列番号4)

を用いた。PCR反応産物をアガロース電気泳動後、2037塩基に相当する単一バンドより目的のDNA断片を回収し、制限酵素HindIII、XhoIで切断した後、ベクターpCMV-Script (Stratagene社)のHindIII/XhoIサイトに導入した。SGLT2発現プラスミドpCMV-SGLT2とした。pCMV-SGLT2よりHindIII/XhoIフラグメントを切り出し、pENTR1A (Gateway, Invitrogen社)のBamHI/XhoIサイトへ導入し、pENTR-SGLT2を作成した。Gateway Vector Conversion System Cassette A (Invitrogen社)を導入したレトロ・ウイルス・ベクターpLPCX (Clontech社)をDestination Plasmidとして、SGLT2発現レトロ・ウイルス・ベクターpLPCX-SGLT2を作成した。

[0447] 2) ヒトSGLT2発現細胞の樹立

1)で得られたレトロ・ウイルスpLPCX-SGLT2をインテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現HEK-293細胞にトランスフェクションした後、抗生物質G418(商品名:Geneticin、Invitrogen社製)、puromycin (Clontech社製)で細胞を処理し、耐性を有する目的ベクターの安定発現細胞HEK-SGLT2を取得した。安定発現細胞の培養、維持は、250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、3mM KGT-1075、10%FBS含有DMEM培地を用いて行った。

[0448] 3) SGLT2阻害活性の測定

HEK-SGLT2細胞を250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、10%FBS含有DMEM培地で $10^6$  cells/mlの密度で懸濁し、タイプIコーラゲンコートした96穴培養プレート(コーニング社製)の各ウェルに100 $\mu$ lずつ播種した。翌日に培地を糖取り込みバッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM NaCl、2mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>)に換え、1mM [<sup>14</sup>C]- $\alpha$ -methyl-D-glucopyranoside (0.1m Ci) および評価化合物と共に30分間37°C培養した後、洗浄バッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM Choline Chloride、2mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>)で3回洗浄した。96穴プレートの各ウェルに100 $\mu$ lずつ液体シンチレーションカクテル(商品名:Supermix、パーキンエルマー社製)を加え、10分間攪拌した後、液

体シンチレーションカウンター的一种であるマイクロβ (パーキンエルマー社製)により、放射活性を測定した。過剰量のSGLT2阻害化合物存在下での放射活性をバックグラウンドとして各測定値から差し引いた値を糖取り込み活性とし、試験化合物を用いずに求めたコントロールの糖取り込み活性と一定濃度の試験化合物を用いた時の糖取り込み活性から阻害率(%)を求め、糖取り込み活性を50%阻害する試験化合物の濃度を調べた。その結果を表3に示す。下記結果より、本発明の化合物は優れたSGLT2阻害活性を示した。

[0449] [表3]

実施例番号	SGLT2 阻害活性 IC50 (nM)
実施例 1	31
実施例 2	42
実施例 3	16
実施例 4	24
実施例 5	16
実施例 6	36
実施例 7	13
実施例 8	17
実施例 9	8
実施例 10	21
実施例 11	17
実施例 12	32
実施例 13	31
実施例 14	24
実施例 15	15
実施例 16	50
実施例 17	17
実施例 18	44
実施例 19	45
実施例 20	18
実施例 21	36
実施例 22	56
実施例 23	69
実施例 24	33
実施例 25	56
実施例 26	32
実施例 27	52
実施例 30	7
実施例 31	9

[0450] (試験例3) in vivo試験

各被検化合物を溶媒(0.5%メチルセルローズ液)に10mL/kgの投与容量になるように懸濁あるいは溶解し、複数用量(好ましくは0.03~10mg/kgの範囲に含まれる)を一晩絶食したC57BL/6NCrlCrljマウス(7~10週齢、雄性)に経口投与する。対照群

には溶媒を10mL/kg経口投与する。投与10分後にグルコースを2g/10mL/kg経口投与する。血糖値を経時的(グルコース投与前、投与20、40、60、120分後)に測定し、血糖値の曲線下面積を算出し、各群の血糖値曲線下面積の対照群からの低下率を指標に50%有効用量ED50を求めることで各被検化合物の生体での有効性を評価する。

[0451] (製剤例)錠剤

実施例の化合物5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

産業上の利用可能性

[0452] 本発明の化合物またはその水和物は、副作用が低く優れたヒトSGLT1および/またはSGLT2阻害活性を示し、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など)、または糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosisなど)の治療薬または予防薬として有用であり、哺乳動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシまたはブタ、好ましくはヒト)の予防もしくは治療のための医薬組成物として有用である。

配列表フリーテキスト

[0453] 配列番号1:ヒトSGLT1のPCRセンスプライマー

配列番号2:ヒトSGLT1のPCRアンチセンスプライマー

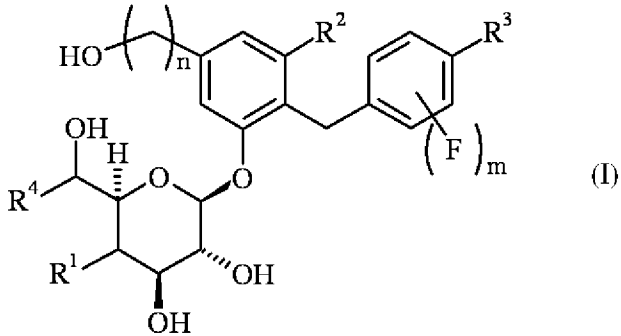
配列番号3:ヒトSGLT2のPCRセンスプライマー

配列番号4:ヒトSGLT2のPCRアンチセンスプライマー

## 請求の範囲

[1] 一般式(I):

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子または水酸基であり、

$R^2$ はフッ素原子または塩素原子であり、

$R^3$ はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいエチル基、シクロプロピル基、または、ハロゲン原子で置換されていてもよいメキシ基であり、

$R^4$ は水素原子またはメチル基であり、

$n$ は1または2であり、

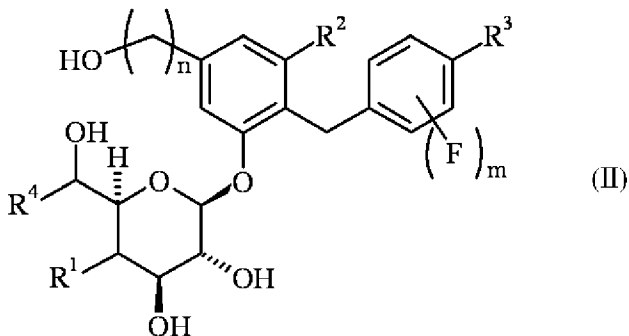
$m$ は0または1である、

但し、 $R^1$ が水素原子である場合、 $R^4$ は水素原子であり、 $R^1$ が水酸基である場合、 $R^4$ はメチル基である)

で表される化合物またはその水和物。

[2] 一般式(II):

[化2]



[式中、 $R^1$ は水素原子または水酸基であり、

$R^2$ はフッ素原子または塩素原子であり、

$R^3$ はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいエチル基、シクロプロピル基、または、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基であり、

$R^4$ は水素原子またはメチル基であり、

$n$ は1または2であり、

$m$ は0または1である、

但し、 $R^1$ が水素原子である場合、 $R^4$ は水素原子であり、 $R^1$ が水酸基である場合、 $R^4$ はメチル基である

(但し、(イ) $R^1$ が水酸基であり、 $R^2$ がフッ素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメチル基、エチル基、シクロプロピル基またはメトキシ基ではない、

(ロ) $R^1$ が水酸基であり、 $R^2$ が塩素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメトキシ基ではない、あるいは、

(ハ) $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がフッ素原子または塩素原子であり、 $m$ が0であり、かつ、 $n$ が1である場合、 $R^3$ はメトキシ基ではない)]

で表される化合物またはその水和物。

- [3]  $R^1$ が水酸基である、請求項2に記載の化合物。
- [4]  $R^3$ がハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基である、請求項2または3に記載の化合物。
- [5]  $R^4$ がメチル基である、請求項2～4いずれか1項に記載の化合物。
- [6]  $n$ が1である、請求項2～5いずれか1項に記載の化合物。
- [7] 3-クロロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド;  
3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド;  
2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- $\beta$ -D-グルコ-ヘプトピラノシド;  
3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ

-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-クロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-クロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-2-[4-(2-フルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[(4-トリフルオロメトキシ)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド;

3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド;

3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド;

2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド;

3-クロロ-2-(4-エチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド;

2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド;

3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]フェニル



7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-2-(4-エチル-3-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-[4-トリフルオロメチル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-クロロ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；  
3-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド；および  
2-(4-エチル-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド  
からなる群より選択される化合物またはその水和物。

- [8] 請求項1～7いずれか1項に記載の化合物またはその水和物を有効成分として含有する医薬組成物。
- [9] ヒトSGLT1および／またはヒトSGLT2活性を阻害するための、請求項8に記載の医薬組成物。
- [10] 1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患もしくは糖尿病合併症の治療または予防のための、請求項8または9に記載の医薬組成物。
- [11] 糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症または痛風であり、あるいは、糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症またはケトosisである、請求項10に記載の医薬組成物。
- [12] 医薬組成物を製造するための、請求項1～7いずれか1項に記載の化合物またはその水和物の使用。
- [13] 請求項1～7いずれか1項に記載の化合物またはその水和物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、ヒトSGLT1および／またはヒトSGLT2活性を阻害する方法。
- [14] 請求項1～7いずれか1項に記載の化合物またはその水和物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、疾病の治療または予防方法。
- [15] 哺乳動物がヒトである、請求項14に記載の方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/051532

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

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)  
C07H15/203, A61K31/7034, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/00, A61P27/12, A61P31/04, 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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-515441 A (Boehringer Ingelheim International GmbH.), 14 June, 2007 (14.06.07), Full text; particularly, Claim 1; Par. No. [0007] & WO 2005/063785 A2 & US 2005/0187168 A1	1-12
A	WO 2005/095429 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 October, 2005 (13.10.05), Full text; particularly, Claims 1 to 7 & US 2007/0185197 A1 & EP 1731524 A1	1-12
A	JP 2004-500416 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 08 January, 2004 (08.01.04), Full text; particularly, Claim 1; example 30 & WO 2001/074834 A1 & US 2002/0111315 A1	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 16 February, 2009 (16.02.09)	Date of mailing of the international search report 24 February, 2009 (24.02.09)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051532

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 2001/068660 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), Full text & JP 2006-143735 A & US 2004/0053855 A1 & US 2005/0080022 A1 & US 2005/0075294 A1 & EP 1270584 A1	1-12
A	WO 2002/028872 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 April, 2002 (11.04.02), Full text & US 2004/0018998 A1 & US 2005/0065098 A1 & EP 1329456 A1	1-12
A	WO 2002/044192 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text & US 2004/0063170 A1 & US 2005/0059614 A1 & US 2005/0113315 A1 & EP 1344780 A1	1-12
A	WO 2002/064606 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text & US 2004/0138148 A1 & EP 1367060 A1	1-12
P,X	WO 2008/016132 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 07 February, 2008 (07.02.08), Claims 1 to 39; pages 21 to 25; examples 44, 47, 84, 85, 86, 88, 97 & JP 2009-024021 A	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/051532

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

C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,  
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/10  
(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12  
(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00  
(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00  
(2006.01)i

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/051532

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13 - 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- the
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. C07H15/203, A61K31/7034, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/00, A61P27/12, A61P31/04, 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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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)

REGISTRY (STN), CAplus (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 請求の範囲の番号
A	JP 2007-515441 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2007.06.14, 全文、特に請求項1、段落【0007】 & WO 2005/063785 A2 & US 2005/0187168 A1	1-12

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、一般的な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

16.02.2009

国際調査報告の発送日

24.02.2009

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)

渕野 留香

4 P

4151

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 請求の範囲の番号
A	WO 2005/095429 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2005.10.13, 全文、特に請求項1-7 & US 2007/0185197 A1 & EP 1731524 A1	1-12
A	JP 2004-500416 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2004.01.08, 全文、特に請求項1、実施例30 & WO 2001/074834 A1 & US 2002/0111315 A1	1-12
A	WO 2001/068660 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.09.20, 全文 & JP 2006-143735 A & US 2004/0053855 A1 & US 2005/0080022 A1 & US 2005/0075294 A1 & EP 1270584 A1	1-12
A	WO 2002/028872 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.04.11, 全文 & US 2004/0018998 A1 & US 2005/0065098 A1 & EP 1329456 A1	1-12
A	WO 2002/044192 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.06.06, 全文 & US 2004/0063170 A1 & US 2005/0059614 A1 & US 2005/0113315 A1 & EP 1344780 A1	1-12
A	WO 2002/064606 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.08.22, 全文 & US 2004/0138148 A1 & EP 1367060 A1	1-12
P, X	WO 2008/016132 A1 (第一三共株式会社) 2008.02.07, 請求の範囲1-39, 第21-25頁, 実施例44, 47, 84, 85, 86, 88, 97 & JP 2009-024021 A	1-12



## 発明の属する分野の分類

C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

