

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4651934号
(P4651934)

(45) 発行日 平成23年3月16日 (2011.3.16)

(24) 登録日 平成22年12月24日 (2010.12.24)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 H 1 5 / 2 0 3 (2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 H 1 5 / 2 0 3
A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 4 (2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 4
A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 6
A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 7 0 6
A 6 1 K 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 9 / 0 0

請求項の数 22 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-404247 (P2003-404247)	(73) 特許権者	000104560 キッセイ薬品工業株式会社 長野県松本市芳野19番48号
(22) 出願日	平成15年12月3日 (2003.12.3)	(72) 発明者	米窪 滋 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
(65) 公開番号	特開2004-196788 (P2004-196788A)	(72) 発明者	清水 和夫 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
(43) 公開日	平成16年7月15日 (2004.7.15)	(72) 発明者	柴崎 利英 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
審査請求日	平成18年10月30日 (2006.10.30)	(72) 発明者	戸前 昌樹 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	特願2002-352251 (P2002-352251)		
(32) 優先日	平成14年12月4日 (2002.12.4)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

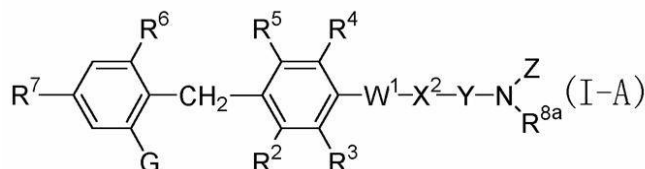
(54) 【発明の名称】 ベンジルフェノール誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式 (I-A) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT1 活性阻害剤：

【化1】



〔式中〕

W¹ は、酸素原子または硫黄原子であり；

X² は、水酸基を有していてもよい C₁₋₆ アルキレン基であり；

Y は、カルボニル基、スルホニル基、-C(=NH)- 又は単結合であり；

Z は、水素原子、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-CSN(R^D)R^E、-SO₂NHR^F 又は -C(=NR^G)N(R^H)R^I であり；

R^C は、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{B^a} は、下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有する C_{1-6} アルキル基であり；

R^B 、 R^D 、 R^E 及び R^F は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは
 R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

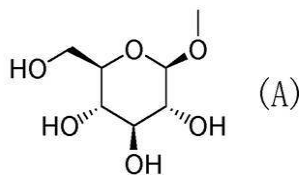
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

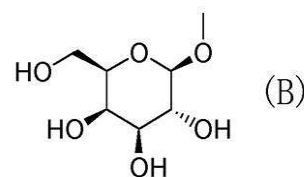
Gは、式

【化2】



または式

【化3】



で表される基であり；

プロドラッグは一般式(I-A)で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基から選択される基を有する化合物であり；

10

20

30

40

50

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群 〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-6} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)R^K$ 、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル(C_{1-4} 芳香族環状アミノ)基

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^L は、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基

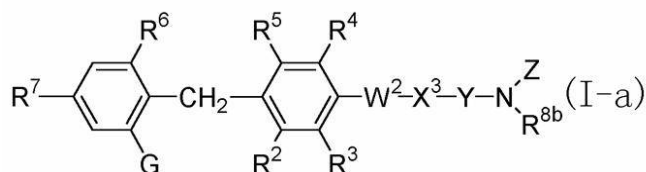
〔置換基群 〕

水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基

【請求項2】

下記一般式(I-a)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【化4】



〔式中〕

W^2 は、単結合であり；

X^3 は、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基であり

；

Yは、カルボニル基、スルホニル基、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Zは、水素原子、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $-R^B$ 、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 、 $-CSN(R^D)R^E$ 、 $-SO_2NHR^F$ 又は $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり；

R^C は、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 から選択される任意の基を1～3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^{8b} は、下記置換基群 から選択される任意の基を1～3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

10

R^B 、 R^D 、 R^E 及び R^F は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1～3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いはZ及び R^{8b} が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

20

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

30

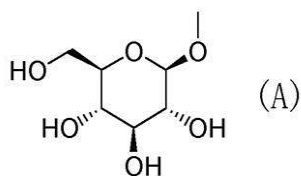
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

Gは、式

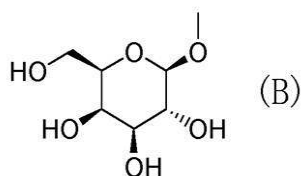
【化5】



40

または式

【化6】



で表される基であり；

プロドラッグは一般式 (I - a) で表される化合物における 1 以上の任意の水酸基に、
 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基から選択される基を有する化合物であり；

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ (C_{1-6} アルキル) 基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群 〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ (C_{2-6} アシルアミノ) 基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)R^K$ 、下記置換基群²から選択される任意の基を 1 ~ 3 個環上に有していてもよいアリール (C_{1-6} アルコキシ) 基、下記置換基群²から選択される任意の基を 1 ~ 3 個環上に有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキルチオ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、上記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、上記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル (C_{1-4} 芳香族環状アミノ) 基

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^L は、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基

〔置換基群 〕

水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (C_{1-6} アルキル) 基

【請求項3】

10

20

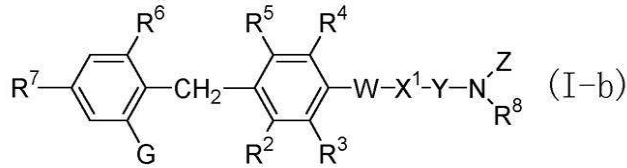
30

40

50

下記一般式 (I-b) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT1 活性阻害剤：

【化 7】



10

〔式中〕

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；

X¹は、C₂₋₆アルケニレン基であり；

Yは、カルボニル基、スルホニル基、-C(=NH)-又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-CSN(R^D)R^E、-SO₂NHR^F又は-C(=NR^G)N(R^H)R^Iであり；

R^Cは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

20

R^B、R^D、R^E及びR^Fは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

Z及びR^Bが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R^D及びR^Eが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

30

R^G、R^H及びR^Iは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₆アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、アリール(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

R^G及びR^Hが結合してエチレン基を形成し；

R^H及びR^Iが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

40

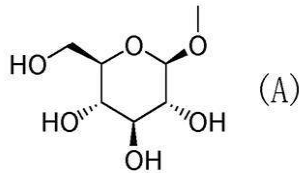
R³~R⁵は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R⁶は、水素原子又はC₁₋₆アルキル基であり；

R⁷は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基又はカルバモイル(C₁₋₆アルキル)基であり；

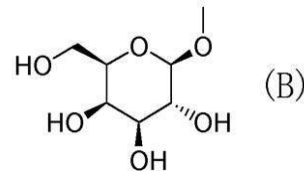
Gは、式

【化 8】



または式

【化 9】



10

で表される基であり；

プロドラッグは一般式 (I - b) で表される化合物における 1 以上の任意の水酸基に、
C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ (C₂₋₇アシル) 基、C₂₋₇アルコキシカルボニル (C₂₋₇
アシル) 基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基及び C₁₋₆アルコキシ (C₂₋₇アルコキシカル
ボニル) 基から選択される基を有する化合物であり；

20

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホ
ニルアミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ (C₁₋₆アルキル) 基及び
C₂₋₇アルコキシカルボニル基

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C₁₋₆アルキル基

〔置換基群 〕

水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ (C₁₋₆アル
キル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基
、スルファミド基、モノ又はジ (C₁₋₆アルキル) ウレイド基、モノ又はジ (C₁₋₆アルキ
ル) スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ (C₂₋₆アシルアミノ) 基、C₁₋₆アル
キルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (C₁₋₆アルキル
スルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CON (R^J)
R^K、下記置換基群²から選択される任意の基を 1 ~ 3 個環上に有していてもよいアリー
ル (C₁₋₆アルコキシ) 基、下記置換基群²から選択される任意の基を 1 ~ 3 個環上に有
していてもよいアリール (C₁₋₆アルキルチオ) 基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテ
ロシクロアルキル基、-NHC (=N-CN)NHR^L、上記置換基群¹から選択される
任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、上記置換基群¹から選択される任意の
基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群¹から選択される任意の基を有し
ていてもよい C₂₋₆環状アミノ基、C₁₋₄芳香族環状アミノ基及び C₁₋₆アルキル (C₁₋₄芳
香族環状アミノ) 基

30

40

R^J及び R^Kは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹
から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であるか、或いは
両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群¹から選択される任意の基を有して
いてもよい C₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R^Lは、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキ

50

シ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₆アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

[置換基群²]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基

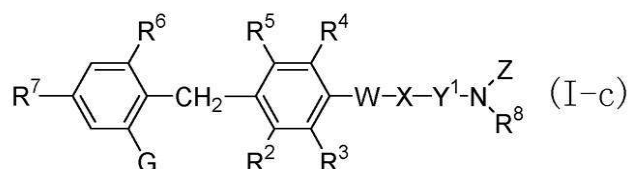
[置換基群]

水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキシ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基

【請求項4】

下記一般式(I-c)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【化10】



[式中]

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；

Xは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり(但し、単結合の場合、Wは単結合である)；

Y¹は、-C(=NH)-であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-CSN(R^D)R^E、-SO₂NHR^F又は-C(=NR^G)N(R^H)R^Iであり；

R^Cは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R^B、R^D、R^E及びR^Fは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

Z及びR^Bが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R^D及びR^Eが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R^G、R^H及びR^Iは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C₂₋₆アシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、アリール(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

R^G及びR^Hが結合してエチレン基を形成し；

R^H及びR^Iが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチ

10

20

30

40

50

オ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

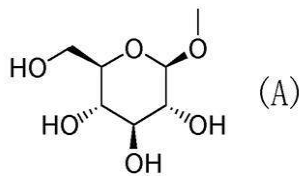
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

Gは、式

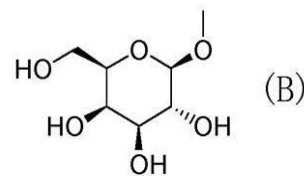
【化11】



10

または式

【化12】



20

で表される基であり；

プロドラッグは一般式(I-c)で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基から選択される基を有する化合物

30

〔置換基群〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-6} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)R^K$ 、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリーール(C_{1-6} アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリーール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、上記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリーール基、上記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリーール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル(C_{1-4} 芳

40

50

香族環状アミノ)基

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し;

R^L は、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基である。

[置換基群¹]

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

[置換基群²]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基

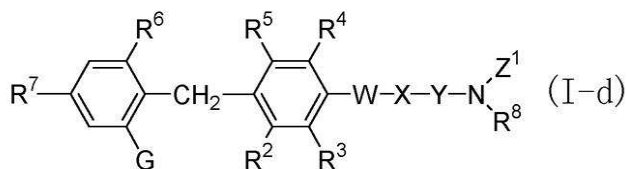
[置換基群³]

水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基

【請求項5】

下記一般式(I-d)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤:

【化13】



[式中]

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり;

Xは、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は単結合であり(但し、単結合の場合、Wは単結合である);

Yは、カルボニル基、スルホニル基、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり;

Z^1 は、 $-CON(R^D)R^E$ 又は $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり;

R^8 、 R^D 及び R^E は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群²から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群³から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか;或いは

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し;

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群¹から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか;或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し;

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し;

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり;

$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、

10

20

30

40

50

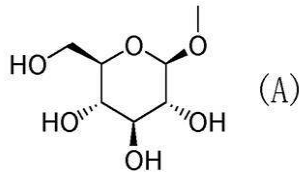
C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

Gは、式

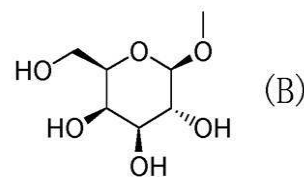
【化14】



10

または式

【化15】



20

で表される基であり；

プロドラッグとは一般式(I-d)で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基から選択される基を有する化合物であり；

〔置換基群〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

30

〔置換基群〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-6} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)$ 、 R^K 、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、上記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、上記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル(C_{1-4} 芳香族環状アミノ)基

40

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹

50

から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C₂₋₆環状アミノ基を形成し；

R¹は、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ (C₁₋₆アルキル) ウレイド基、C₂₋₆アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基

10

〔置換基群³〕

水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C₁₋₆アルキル) 基、ヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ (C₁₋₆アルキル) 基

【請求項 6】

R²が水素原子、C₁₋₆アルキル基、フェノキシ基又はハロゲン原子であり、R³、R⁴およびR⁵が水素原子であり、R⁶がメチル基であり、R⁷が水酸基、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基である、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト S G L T 1 活性阻害剤。

20

【請求項 7】

食後高血糖抑制剤である、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

【請求項 8】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

【請求項 9】

高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項 8 記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

30

【請求項 10】

耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

【請求項 11】

血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

【請求項 12】

血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患がガラクトース血症である、請求項 11 記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

40

【請求項 13】

剤形が徐放性製剤である、請求項 1 ~ 12 の何れかに記載のヒト S G L T 1 活性阻害剤。

【請求項 14】

インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1

50

、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、ピモクロモル、スロデキシド、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、請求項1~6の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤。

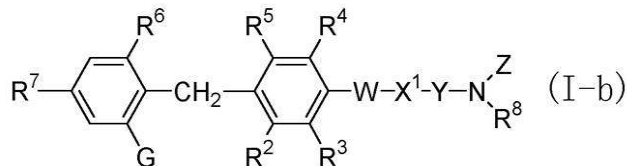
10

20

【請求項15】

下記一般式(I-b)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【化18】



30

〔式中〕

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；

X¹は、C₂₋₆アルケニレン基であり；

Yは、カルボニル基、スルホニル基、-C(=NH)-又は単結合であり；

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-CSN(R^D)R^E、-SO₂NHR^F又は-C(=NR^G)N(R^H)R^Iであり；

R^Cは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

40

R^B、R^D、R^E及びR^Fは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか；或いは

Z及びR^Bが結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

50

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

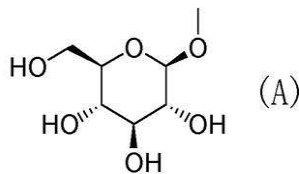
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基又はカルバモイル（ C_{1-6} アルキル）基であり；

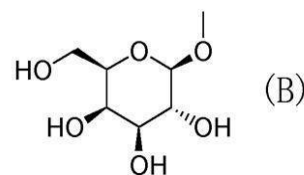
Gは、式

【化19】



または式

【化20】



で表される基であり；

プロドラッグは一般式（I - b）で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）基から選択される基を有する化合物であり；

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ（ C_{1-6} アルキル）基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群 〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群 〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基

、スルファミド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ(C₂₋₆アシルアミノ)基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CON(R^J)R^K、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C₁₋₆アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基、-NHC(=N-CN)NHR^L、上記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、上記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群²から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基、C₁₋₄芳香族環状アミノ基及びC₁₋₆アルキル(C₁₋₄芳香族環状アミノ)基

10

R^J及びR^Kは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し;

R^Lは、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₆アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

20

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基

〔置換基群³〕

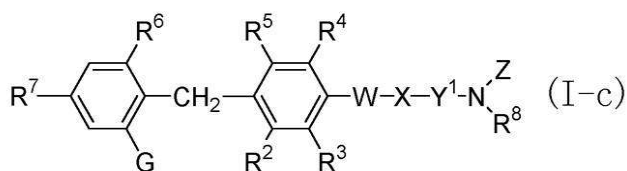
水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基

【請求項16】

下記一般式(I-c)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ:

30

【化21】



〔式中〕

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり;

Xは、水酸基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は単結合であり(但し、単結合の場合、Wは単結合である);

40

Y¹は、-C(=NH)-であり;

Zは、水素原子、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ホルミル基、-R^B、-COR^C、-SO₂R^C、-CON(R^D)R^E、-CSN(R^D)R^E、-SO₂NHR^F又は-C(=NR^G)N(R^H)R^Iであり;

R^Cは、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群²から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群³から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり;

50

R^B 、 R^D 、 R^E 及び R^F は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1～3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

Z 及び R^B が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

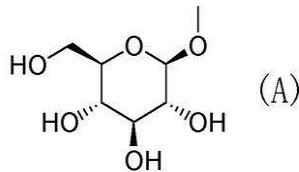
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

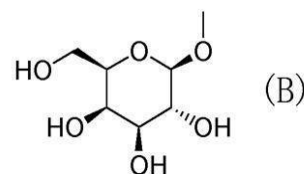
Gは、式

【化22】



または式

【化23】



で表される基であり；

プロドラッグは一般式(I-c)で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基から選択される基を有する化合物であり；

〔置換基群〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホ

10

20

30

40

50

ニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基及び
 C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-6} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)$ 、 R^K 、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、上記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、上記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル(C_{1-4} 芳香族環状アミノ)基

10

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

20

R^L は、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基

30

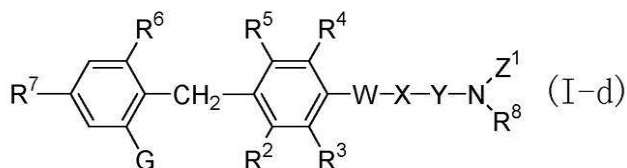
〔置換基群〕

水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)基

【請求項17】

下記一般式(I-d)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【化24】



40

〔式中〕

Wは、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；

Xは、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は単結合であり(但し、単結合の場合、Wは単結合である)；

Yは、カルボニル基、スルホニル基、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Z^1 は、 $-CON(R^D)R^E$ 又は $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり；

50

R^B 、 R^D 及び R^E は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1～3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1～5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

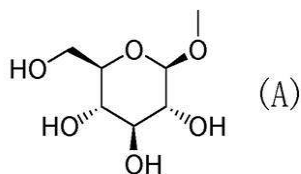
$R^3 \sim R^5$ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C_{1-6} アルキル)基であり；

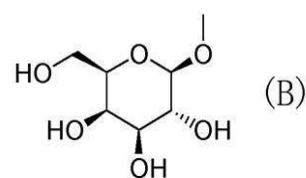
Gは、式

【化25】



または式

【化26】



で表される基であり；

プロドラッグは一般式(I-d)で表される化合物における1以上の任意の水酸基に、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル(C_{2-7} アシル)基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルコキシ(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基から選択される基を有する化合物であり；

〔置換基群〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル基)及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群〕

ハロゲン原子、アミノ基及びC₁₋₆アルキル基
〔置換基群 〕

水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基、C₂₋₆アシルアミノ基、アミノ(C₂₋₆アシルアミノ)基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、-CON(R^J)R^K、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C₁₋₆アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C₁₋₆アルキルチオ)基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基、-NHC(=N-CN)NHR^L、上記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、上記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群²から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基、C₁₋₄芳香族環状アミノ基及びC₁₋₆アルキル(C₁₋₄芳香族環状アミノ)基

10

R^J及びR^Kは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群¹から選択される任意の基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成し；

20

R^Lは、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基である。

〔置換基群¹〕

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₆アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基

〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基

〔置換基群 〕

水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基

30

【請求項18】

R²が水素原子、C₁₋₆アルキル基、フェノキシ基又はハロゲン原子であり、R³、R⁴およびR⁵が水素原子であり、R⁶がメチル基であり、R⁷が水酸基、C₁₋₆アルキル基又はヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基である、請求項15~17の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項19】

請求項15~18の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項20】

剤形が徐放性製剤である、請求項19記載の医薬組成物。

40

【請求項21】

(A) 請求項15~18の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコ

50

ゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド 1 - 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、 - - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、ピモクロモル、スロデキシド、 止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 - - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 - - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合

10

20

【請求項 2 2】

下記の群から選択される化合物：

 - - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 4 - { 3 - (3 - ピリジルメチル) ウレイド } ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド；

 - - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ウレイドベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド；

 - - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 4 - { 3 - (2 - ピリジルメチル) ウレイド } ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド；

 - - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) ウレイド } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

30

 - - 2 - (4 - { 3 - { (5) - 1 - カルバモイル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル } ウレイド } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 4 - { (E) - 2 - (2 - ピリジルメチルカルバモイル) ビニル } ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - { (E) - 2 - { 3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピルカルバモイル } ビニル } ベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - { (E) - 2 - { 2 - (スルファモイルアミノ) エチルカルバモイル } ビニル } ベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド；

40

 - - 2 - (4 - { 3 - { 2 - シアノ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) グアニジノ } プロポキシ } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 2 - { 4 - (3 - ベンジルウレイド) ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { 3 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) ウレイド } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { 3 - (4 - メタンシルホニルベンジル) ウレイド } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

 - - 2 - { 4 - { 3 - (3 - アミノメチルベンジル) ウレイド } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド；

50

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ウレイド } ベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] ウレイド } ベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - {4 - [(E) - 2 - (2 - アミノエチルカルバモイル) ビニル] ベンジル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - {4 - [(E) - 2 - (3 - アミノプロピルカルバモイル) ビニル] ベンジル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - {4 - [(E) - 2 - (4 - アミノブチルカルバモイル) ビニル] ベンジル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - {4 - [(E) - 2 - (2 - メタンスルホニルアミノエチルカルバモイル) ビニル] ベンジル} - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - (4 - { (E) - 2 - [2 - (2 - アミノアセチルアミノ) エチルカルバモイル] ビニル } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - {4 - [3 - (2 - シアノ - 3 - メチルグアニジノ) プロポキシ] ベンジル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - [4 - (3 - グアニジノプロポキシ) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - [4 - (4 - グアニジノプロポキシ) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - (4 - {3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ} - 2 - フェノキシ ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - (4 - {3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロポキシ} - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

2 - [4 - (3 - {2 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] エチルアミノ} プロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} - 2 - メチルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - フェノキシ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド ;

5 - ヒドロキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド ;

及びそれらの薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、医薬品として有用なベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGLT1活性阻害作用を有するベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献3参照）。

【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる - グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、その一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献4参照）。しかしながら、 - グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献5参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

【0005】

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、非特許文献6～8参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、非特許文献9及び10参照）。

【0006】

更に、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、非特許文献11及び12参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、非特許文献13参照）。

【0007】

それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGLT1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

【0008】

また、ベンジルフェノール誘導体としては、低コレステロール血作用及び低脂血作用を有する化合物（特許文献1参照）、SGLT2阻害活性に基づく尿糖排泄促進作用を有す

10

20

30

40

50

る化合物（特許文献2参照）が知られているが、本発明記載のベンジルフェノール誘導体がSGLT1阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

【特許文献1】特開昭60-41691号公報

【特許文献2】国際公開第WO01/74834号パンフレット

【非特許文献1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977 - 986

【非特許文献2】UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837 - 853

【非特許文献3】富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534 - 542 10

【非特許文献4】Jean-Louis Chiasson、外5名, 「Lancet」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072 - 2077

【非特許文献5】小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p. 27

【非特許文献6】馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年, 第19号, p. 552 - 554

【非特許文献7】笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p. 84 - 90

【非特許文献8】土屋友房、外1名, 「日本臨床」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p. 2131 - 2139 20

【非特許文献9】金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232 - 237

【非特許文献10】E.Turk、外4名, 「Nature」, 1991年3月, 第350巻, p. 354 - 356

【非特許文献11】Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459 - 1466

【非特許文献12】J.Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p. 479S

【非特許文献13】J.Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241 - G248 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する新規な化合物を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種のベンジルフェノール誘導体が、下記の如く小腸においてヒトSGLT1阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。 40

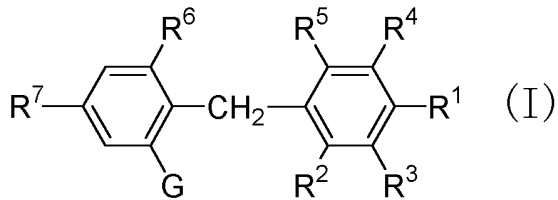
【0011】

即ち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【0012】

【化29】



【0013】

〔式中〕

R^1 は、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキルチオ)基、又は $-W-X-Y-N(R^8)-Z$ であり

(但し、 $-W-X-Y-N(R^8)-Z$ 以外の場合は、 G は下記式(B)で表される基である)；

W は、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり；

X は、水酸基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は単結合であり(但し、単結合の場合、 W は単結合である)；

Y は、カルボニル基、スルホニル基、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Z は、水素原子、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $-R^B$ 、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 、 $-CSN(R^D)R^E$ 、 $-SO_2NHR^F$ 又は $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり；

R^C は、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

R^8 、 R^B 、 R^D 、 R^E 及び R^F は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；
或いは

Z 及び R^8 が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^D 及び R^E が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^G 、 R^H 及び R^I は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{2-6} アシル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリール(C_{2-7} アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 から選択される任意の基を1~5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか；或いは

R^G 及び R^H が結合してエチレン基を形成し；

R^H 及び R^I が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基、フェニルアミノ基又はハロゲン原子であり；

R^3 ~ R^5 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はハロゲン原子であり；

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

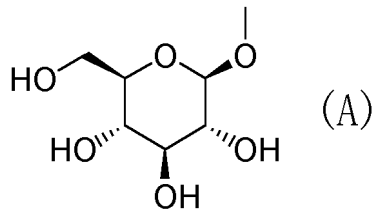
R^7 は、水素原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基又はカルバモイル(C

$1-6$ アルキル)基であり;

Gは、式

【0014】

【化30】

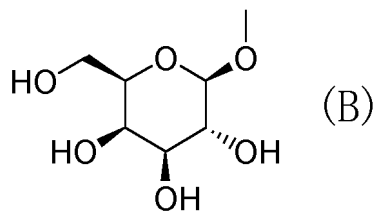


10

または式

【0015】

【化31】



20

【0016】

で表される基であり;

〔置換基群〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ(C_{1-6} アルキル)基及び C_{2-7} アルコキシカルボニル基

〔置換基群〕

ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基

〔置換基群〕

水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-6} アシルアミノ基、アミノ(C_{2-6} アシルアミノ)基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル(C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^J)$ 、 R^K 、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルコキシ)基、下記置換基群²から選択される任意の基を1~3個環上に有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキルチオ)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、 $-NHC(=N-CN)NHR^L$ 、上記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよいアリール基、上記置換基群から選択される任意の基を有していてもよいヘテロアリール基、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、 C_{1-4} 芳香族環状アミノ基及び C_{1-6} アルキル(C_{1-4} 芳香族環状アミノ)基

30

40

R^J 及び R^K は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、下記置換基群¹から選択される任意の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し;

R^L は、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基である。

〔置換基群¹〕

50

水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₆アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びカルバモイル基〔置換基群²〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基〔置換基群〕

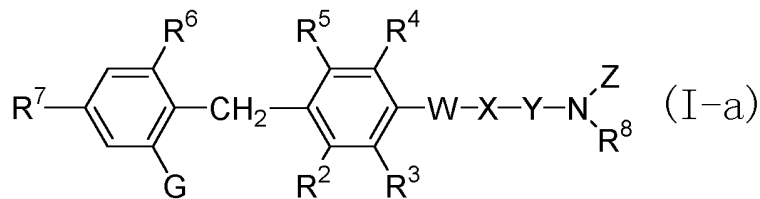
水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基、ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基；

【0017】

(2) 下記一般式(I-a)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【0018】

【化32】



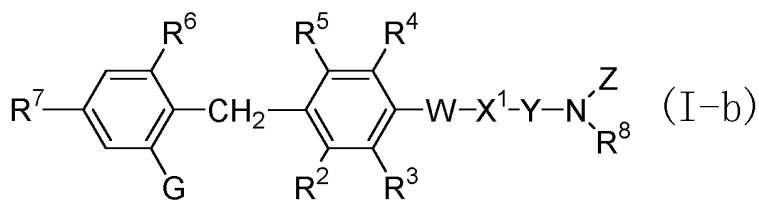
【0019】

(式中のW、X、Y、Z、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びGは前記と同じ意味をもつ)；

(3) 下記一般式(I-b)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【0020】

【化33】



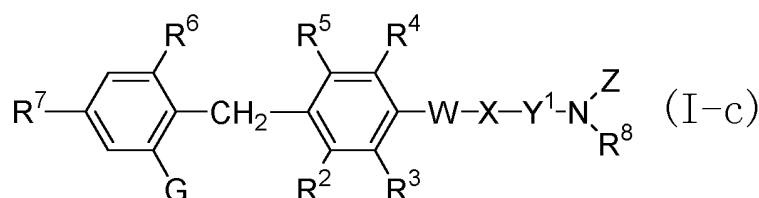
【0021】

(式中のX¹はC₂₋₆アルケニレン基であり；W、Y、Z、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びGは前記と同じ意味をもつ)；

(4) 下記一般式(I-c)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤：

【0022】

【化34】



【0023】

10

20

30

40

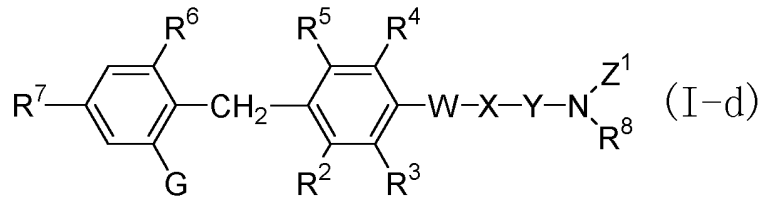
50

(式中の Y^1 は $-C(=NH)-$ であり； W 、 X 、 Z 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び G は前記と同じ意味をもつ)；

(5) 下記一般式(I-d)で表されるベンジルフエノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤；

【0024】

【化35】



10

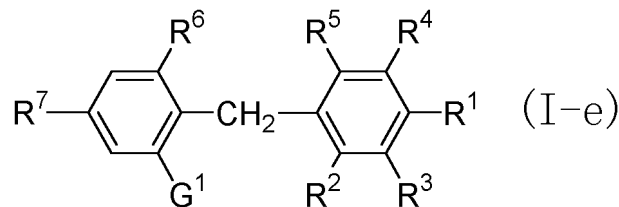
【0025】

(式中の Z^1 は $-CON(R^D)R^E$ 又は $-C(=NR^G)N(R^H)R^I$ であり； W 、 X 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^D 、 R^E 、 R^G 、 R^H 、 R^I 及び G は前記と同じ意味をもつ)；

(6) 下記一般式(I-e)で表されるベンジルフエノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤；

【0026】

【化36】

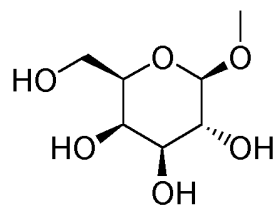


20

(式中の G^1 は、式

【0027】

【化37】



30

【0028】

で表される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は前記と同じ意味をもつ)；

【0029】

(7) R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェノキシ基又はハロゲン原子であり、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^6 がメチル基であり、 R^7 が水酸基、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基である、前記(1)~(6)の何れかに記載のベンジルフエノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤；

(8) 食後高血糖抑制剤である、前記(1)~(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(9) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記(1)~(7)の何れかに

40

50

記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(10) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記(9)記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(11) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；

(12) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性化阻害剤；

(13) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患がガラクトース血症である、前記(12)記載のヒトSGLT1活性化阻害剤；

(14) 剤形が徐放性製剤である、前記(1)～(13)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤；及び

【0030】

(15) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬

D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- ω -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -アドレナリン

受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、前記(1)～(7)の何れかに記載のヒトSGLT1活性阻害剤

に関するものである。

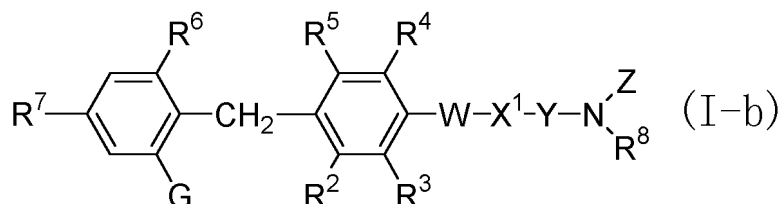
【0031】

また、本発明は、

(16) 下記一般式(I-b)で表されるベンジルフェノール誘導體またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0032】

【化38】



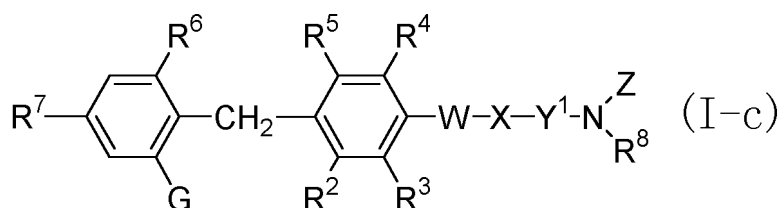
【0033】

(式中のW、X¹、Y、Z、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びGは前記と同じ意味をもつ)；

(17) 下記一般式(I-c)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0034】

【化39】



20

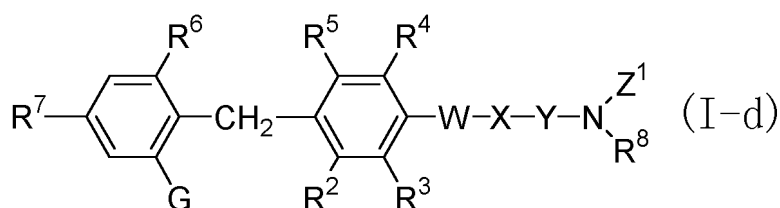
【0035】

(式中のW、X、Y¹、Z、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びGは前記と同じ意味をもつ)；

(18) 下記一般式(I-d)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0036】

【化40】



30

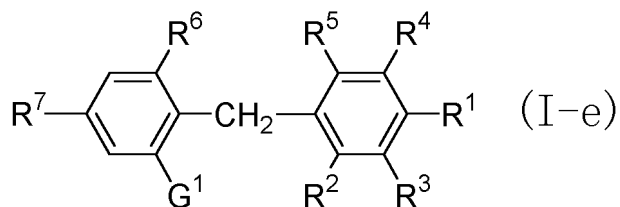
【0037】

(式中のW、X、Y、Z¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びGは前記と同じ意味をもつ)；

(19) 下記一般式(I-e)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0038】

【化41】



50

【 0 0 3 9 】

(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び G^1 は前記と同じ意味をもつ) ;

【 0 0 4 0 】

(2 0) R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェノキシ基又はハロゲン原子であり、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^6 がメチル基であり、 R^7 が水酸基、 C_{1-6} アルキル基又はヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基である、前記 (1 6) ~ (1 9) の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ ;

(2 1) 前記 (1 6) ~ (2 0) の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物 ;

10

(2 2) 剤形が徐放性製剤である、前記 (2 1) 記載の医薬組成物 ;

【 0 0 4 1 】

(2 3) (A) 前記 (1 6) ~ (2 0) の何れかに記載のベンジルフェノール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド 1 - 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 7 6 1、ビモクロモル、スロデキシド、Y - 1 2 8、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルリコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる医薬 ; 等

20

30

40

【 0 0 4 2 】

本発明において、 C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert - ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 C_{1-6} アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1, 1 - ジメチルエチレン基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ

50

(C₁₋₆アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。アミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、アミノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₁₋₆アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₂₋₆アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C₁₋₆アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C₂₋₇アシルアミノ基とは、上記C₂₋₇アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ(C₂₋₇アシルアミノ)基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C₂₋₇アシルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル(C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ)基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基とは、上記C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基で置換されたC₁₋₆アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む上記C₃₋₇シクロアルキル基をいう。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。C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1~3環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール(C₁₋₆アルコキシ)基とは、上記アリール基で置換された上記C₁₋₆アル

10

20

30

40

50

コキシ基をいう。アリール(C₁₋₆アルキルチオ)基とは、上記アリール基で置換された上記C₁₋₆アルキルチオ基をいう。アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。アリール(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基とは、上記アリール基で置換された上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基をいう。C₂₋₆環状アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、炭素数2~6の5又は6員環の単環性アミノ基をいう。C₁₋₄芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1~3個環内に有していてもよい、炭素数1~4の5員環の芳香族単環性アミノ基をいう。C₁₋₆アルキル(C₁₋₄芳香族環状アミノ)基とは、上記C₁₋₆アルキルで置換された上記C₁₋₄芳香族環状アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

【0043】

本発明の化合物としては、例えば、

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-{4-[3-(3-ピリジルメチル)ウレイド]ベンジル}フェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-ウレイドベンジル)フェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-{4-[3-(2-ピリジルメチル)ウレイド]ベンジル}フェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-2-{4-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)ウレイド]ベンジル}-3-メチルフェニル - D-グルコピラノシド;

2-(4-{3-[(S)-1-カルバモイル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ウレイド}ベンジル)-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-{4-[(E)-2-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ビニル]ベンジル}フェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-{(E)-2-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルカルバモイル]ビニル}ベンジル)フェニル - D-グルコピラノシド;

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-{(E)-2-[2-(スルファモイルアミノ)エチルカルバモイル]ビニル}ベンジル)フェニル - D-グルコピラノシド;

2-[4-(3-アミノプロポキシ)ベンジル]-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル - D-グルコピラノシド;

2-(4-{3-[2-シアノ-3-(2-ヒドロキシエチル)グアニジノ]プロポキシ}ベンジル)-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル - D-グルコピラノシド;

2-[4-(3-ベンジルウレイド)ベンジル]-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル - D-グルコピラノシド;

10

20

30

40

50

- 5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { 3 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) ウレイド } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { 3 - (4 - メタンスルホニルベンジル) ウレイド } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - { 3 - (3 - アミノメチルベンジル) ウレイド } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - { 3 - (イミダゾール - 1 - イル) プロピル } ウレイド } ベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - { 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル } ウレイド } ベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ; 10
- 2 - { 4 - { (E) - 2 - (2 - アミノエチルカルバモイル) ビニル } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - { (E) - 2 - (3 - アミノプロピルカルバモイル) ビニル } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - { (E) - 2 - (4 - アミノブチルカルバモイル) ビニル } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - { (E) - 2 - (2 - メタンスルホニルアミノエチルカルバモイル) ビニル } ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - { (E) - 2 - { 2 - (2 - アミノアセチルアミノ) エチルカルバモイル } ビニル } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ; 20
- 2 - { 4 - (4 - アミノプトキシ) ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - { 3 - (2 - シアノ - 3 - メチルグアニジノ) プロポキシ } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - (3 - グアニジノプロポキシ) ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - (4 - グアニジノプトキシ) ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - ガラクトピラノシド ; 30
- 2 - (4 - アミノベンジル) - 5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - { 4 - (3 - アミノプロポキシ) ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - { 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - [4 - (3 - { 2 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] エチルアミノ } プロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ; 40
- 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ;
- 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル 50

ル - - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン
 - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - フェ
 ノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン
 - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチ
 ルベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン
 - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチ
 ルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - フェノキシ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン
 - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) ベンジル]
 フェニル - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1
 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) ベンジル] フェ
 ニル - D - グルコピラノシド ;
 5 - ヒドロキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カル
 ボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) ベンジル] フェニル - D
 - グルコピラノシド ; 等を例示することができる。

10

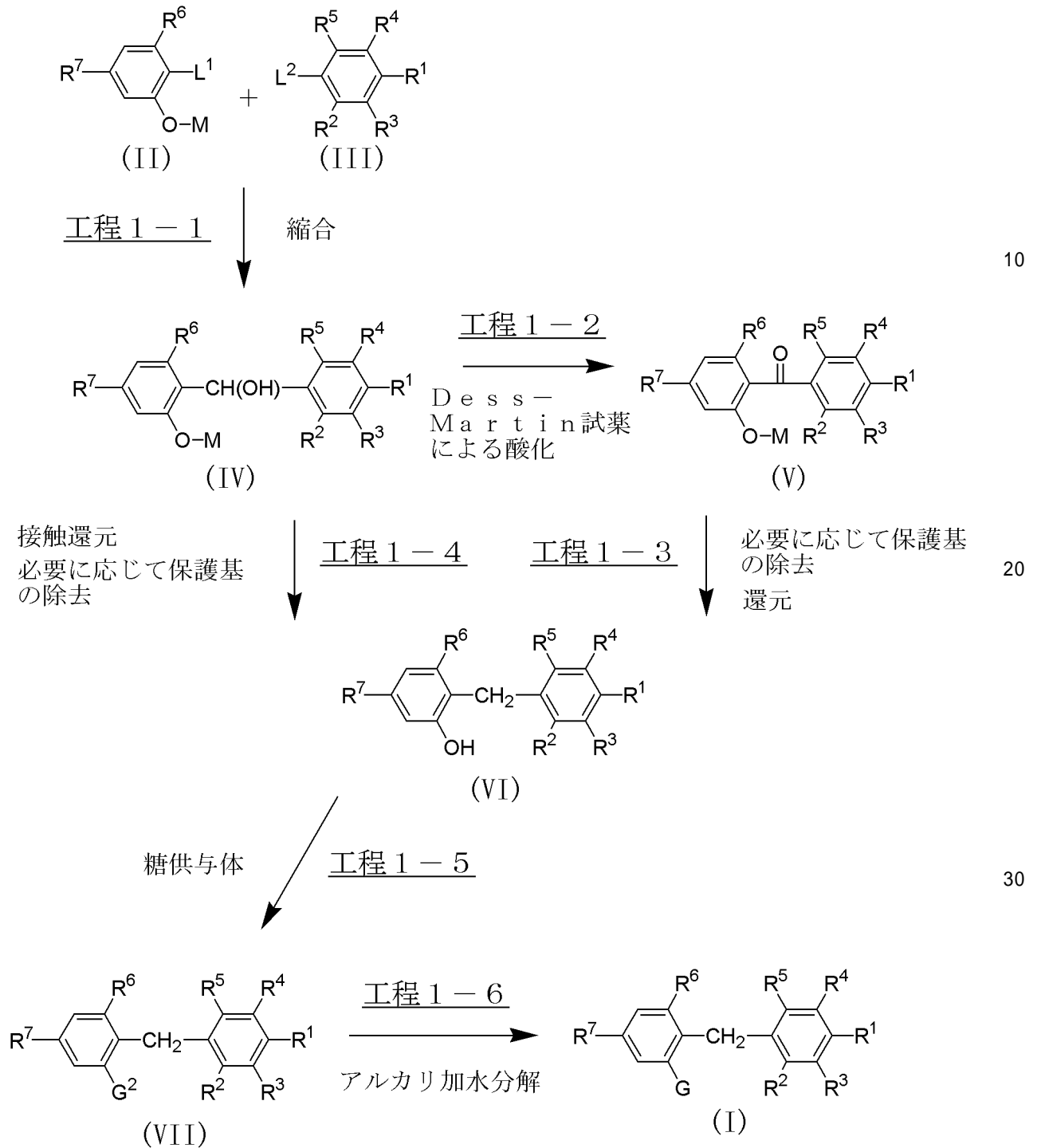
【 0 0 4 4 】

20

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造するこ
 とができる。

【 0 0 4 5 】

【化42】



【0046】

(式中の G^2 は任意の水酸基が保護されている前記 G であり; M は水素原子又は水酸基の保護基であり; L^1 および L^2 はどちらか一方が MgBr、MgCl、MgI またはリチウム原子であり、他方がホルミル基であり; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および G は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0047】

工程 1-1

前記一般式 (II) で表されるベンズアルデヒド誘導体と前記一般式 (III) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬、若しくは前記一般式 (II) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬と前記一般式 (III) で表されるベンズアルデヒド誘

10

20

30

40

50

導体を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式(IV)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

【0048】

工程 1 - 2

前記一般式(IV)で表される化合物を、不活性溶媒中、Dess-Martin 試薬を用いて酸化することにより前記一般式(V)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

10

【0049】

工程 1 - 3

必要に応じて保護基を常法に従い除去した後、前記一般式(V)で表される化合物を(1)不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、(2)得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(VI)で表される化合物を製造することができる。反応(1)において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。反応(2)において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

20

【0050】

工程 1 - 4

前記一般式(IV)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元した後、必要に応じて保護基を常法に従い除去することにより前記一般式(VI)で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、2-プロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

30

【0051】

工程 1 - 5

前記一般式(VI)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル-D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルフルオリド、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル-D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、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銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(VII)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混

40

50

合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 - 30 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 5 2 】

工程 1 - 6

前記一般式 (V I I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0 ~ 還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 6 時間である。

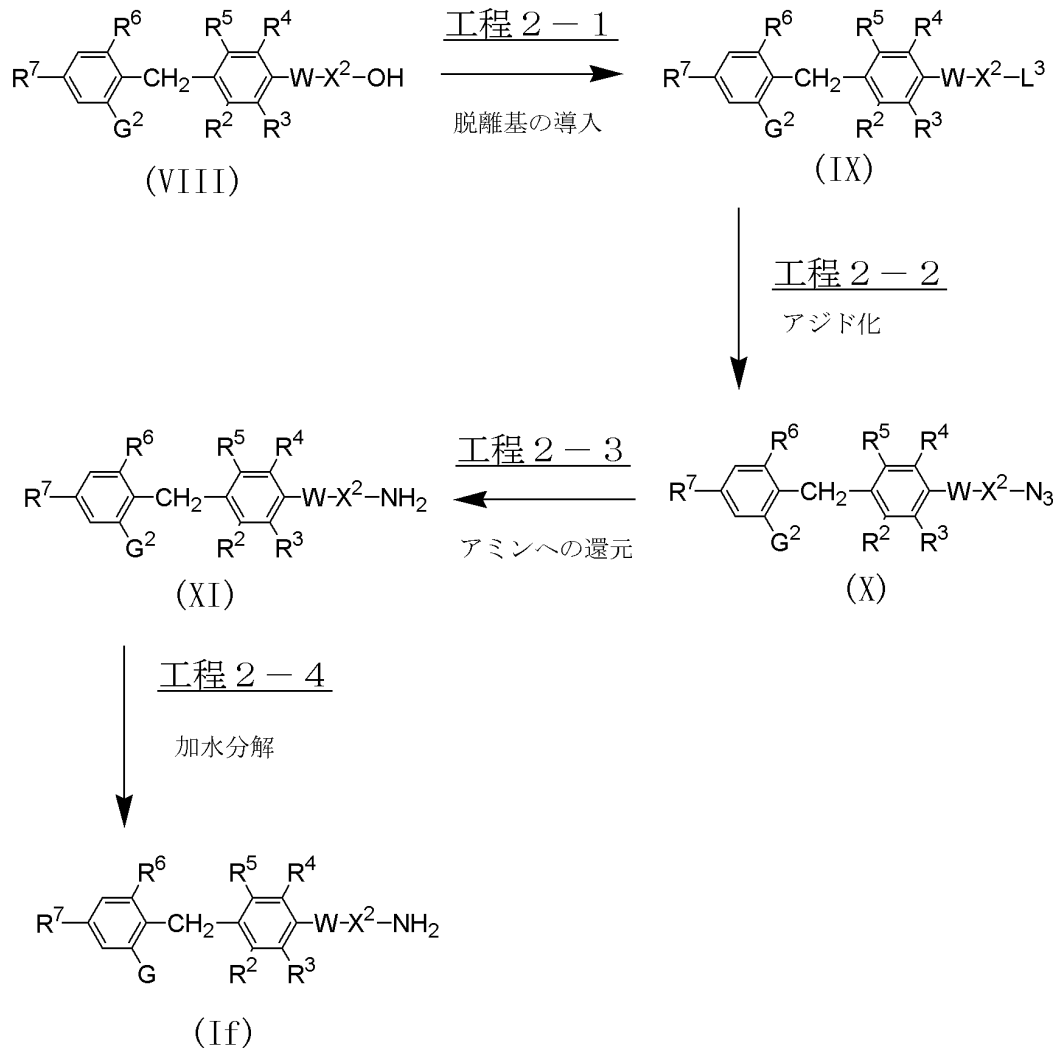
10

【 0 0 5 3 】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 が $-W-X^2-NH_2$ (式中の X^2 は C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基であり ; W は前記と同じ意味をもつ) である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【 0 0 5 4 】

【 化 4 3 】



20

30

40

【 0 0 5 5 】

(式中の L^3 はメシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり ; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 G 、 G^2 、 W および X^2 は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び / 又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

50

【 0 0 5 6 】

工程 2 - 1

前記一般式 (V I I I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (I X) で表される化合物を製造することができる。導入反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 0 ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 5 7 】

工程 2 - 2

前記一般式 (I X) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 5 8 】

工程 2 - 3

前記一般式 (X) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 5 9 】

工程 2 - 4

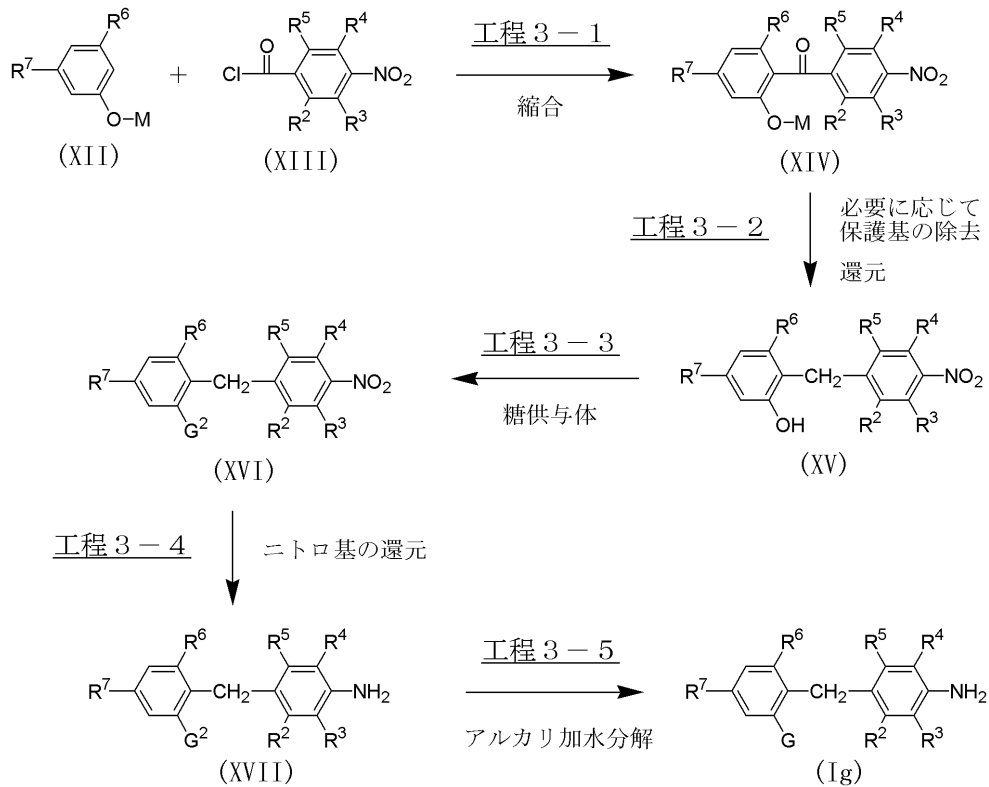
前記一般式 (X I) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I f) で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 6 0 】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R¹がアミノ基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【 0 0 6 1 】

【化 4 4】



10

20

【0062】

(式中のM、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、GおよびG²は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0063】

工程 3 - 1

前記一般式(XII)で表される化合物と前記一般式(XIII)で表されるp-ニトロベンゾイルクロリド誘導体を、塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、不活性溶媒中、フリーデル-クラフツ反応を行うことにより前記一般式(XIV)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、二硫化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-78~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~2日間である。

30

【0064】

工程 3 - 2

必要に応じて保護基を常法に従い除去した後、前記一般式(XV)で表される化合物を(1)不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、(2)得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(XVI)で表される化合物を製造することができる。反応(1)において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間~1日間である。反応(2)において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~1日間である。

40

【0065】

50

工程 3 - 3

前記一般式 (XV) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルフルオリド、1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、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銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XVI) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 - 30 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

10

【 0 0 6 6 】

工程 3 - 4

前記一般式 (XVI) で表される化合物のニトロ基を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

20

【 0 0 6 7 】

工程 3 - 5

前記一般式 (XVII) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I g) で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

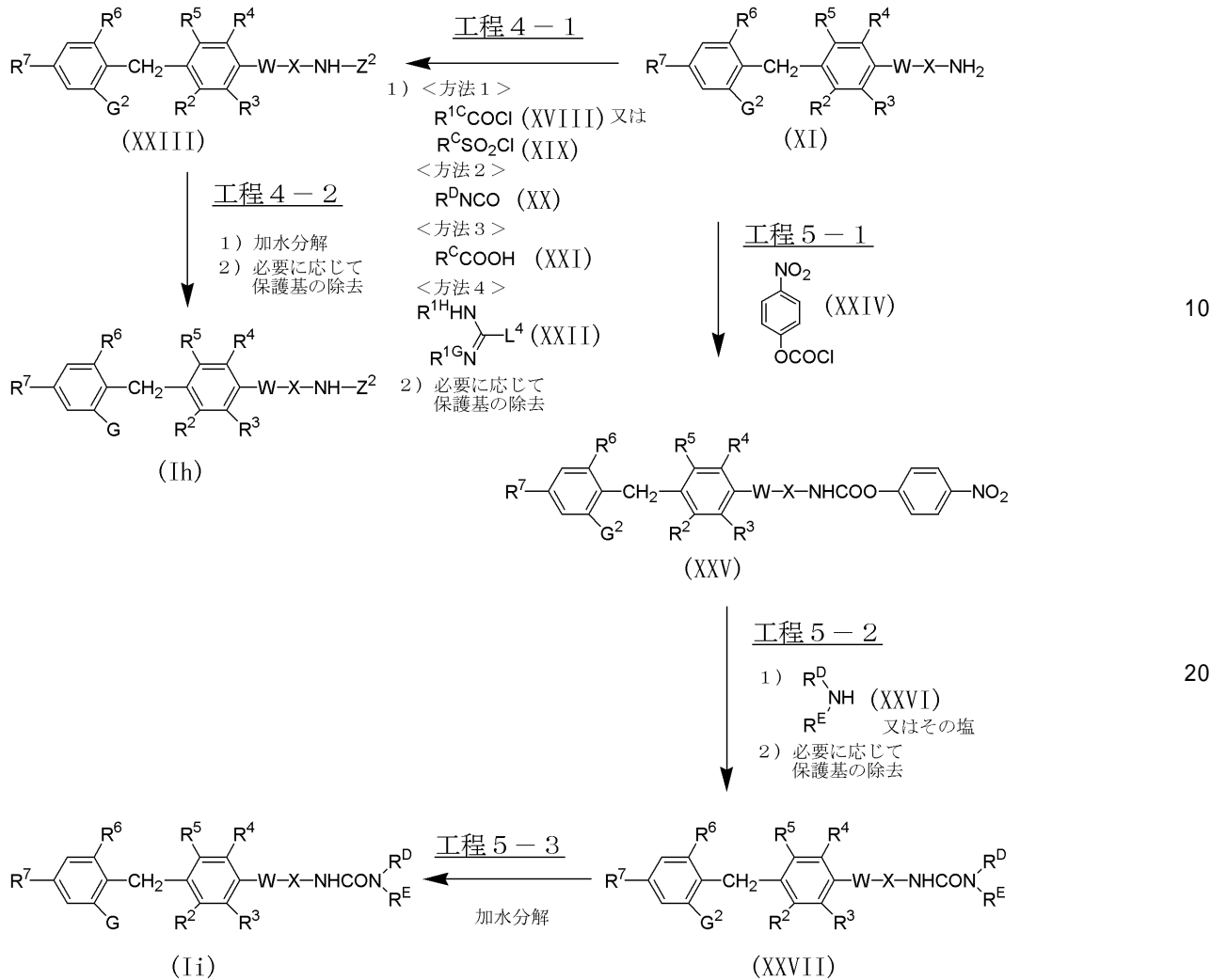
30

【 0 0 6 8 】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 が - W - X - NH (Z^2) (式中の Z^2 は、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)R^E$ 又は $-C(=NR^G)NH(R^H)$ であり; R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^G 、 R^H 、W 及び X は前記と同じ意味をもつ) である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【 0 0 6 9 】

【化45】



【0070】

(式中の L^4 はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり；
 R^{1C} は R^C と同義または C_{1-6} アルコキシ基であり； R^{1G} および R^{1H} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ベンジルオキシカルボニル基または *tert*-ブトキシカルボニル基であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 G 、 G^2 、 W 、 X および Z^2 は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0071】

工程4-1

以下の方法1乃至4に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式(XI)で表される化合物から前記一般式(XXIII)で表される化合物を製造することができる。

【0072】

<方法1>

前記一般式(XI)で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、前記一般式(XVIII)又は(XIX)で表される酸クロリドと通常0～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

【0073】

<方法2>

10

20

30

40

50

前記一般式 (X I) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデ - 7 - セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X) で表されるイソシアネート化合物と通常 0 ~ 還流温度で通常 30 分間 ~ 1 日間反応を行う。

【0074】

<方法3>

前記一般式 (X I) で表される化合物を、N, N - ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X X I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0 ~ 還流温度で通常 1 時間 ~ 2 日間反応を行う。

10

【0075】

<方法4>

前記一般式 (X I) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N - (ベンジルオキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン等の前記一般式 (X X I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温 ~ 還流温度で通常 1 時間 ~ 5 日間反応を行う。

20

【0076】

工程 4 - 2

前記一般式 (X X I I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I h) で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

30

【0077】

工程 5 - 1

前記一般式 (X I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデ - 7 - セン等の塩基の存在下、前記式 (X X I V) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (X X V) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

40

【0078】

工程 5 - 2

前記一般式 (X X V) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデ - 7 - セン、水素化ナトリウム、カリウム tert - ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X V I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (X X V I I) で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N - ジメチルホルムアミ

50

ド、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

【0079】

工程5-3

前記一般式(XXVII)で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ii)で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げる事ができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

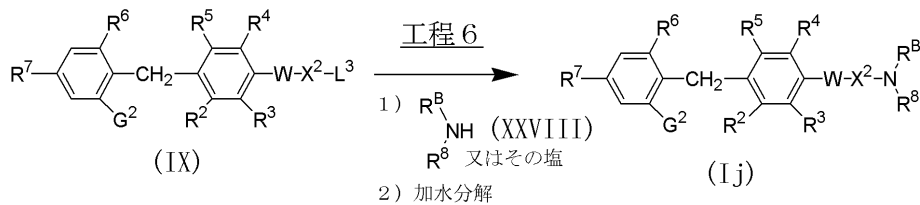
10

【0080】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R¹が-W-X²-N(R⁸)R^B(式中のR⁸、R^B、WおよびX²は前記と同じ意味をもつ)である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【0081】

【化46】



20

【0082】

(式中のL³、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^B、G、G²、WおよびX²は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

30

【0083】

工程6

前記一般式(IX)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式(XXVII)で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ij)で表されるベンジルフェノール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げる事ができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

40

【0084】

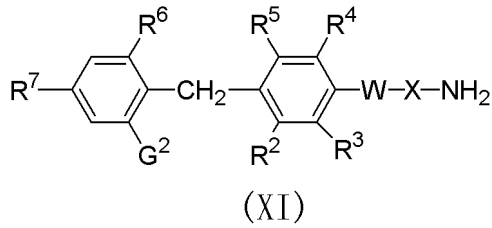
本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R¹が-W-X-NH-C(=NC

50

N) N(R⁹)R¹⁰ (式中のR⁹はR⁸と同義であり；R¹⁰はR^Bと同義であり；W及びXは前記と同じ意味をもつ)である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

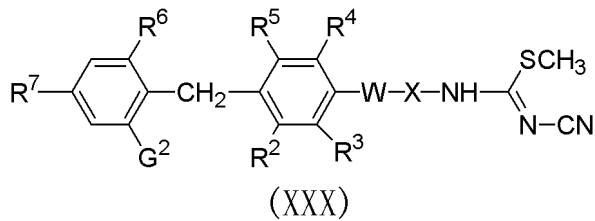
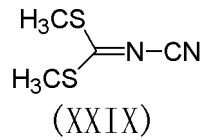
【0085】

【化47】



10

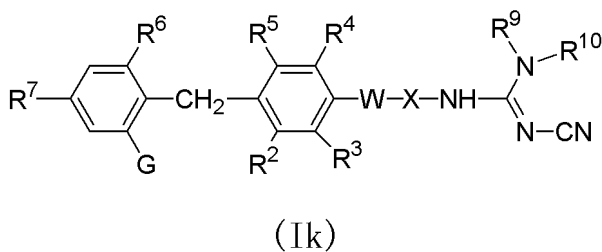
工程 7 - 1



20

工程 7 - 2

- 1) $\begin{matrix} R^B \\ | \\ NH \\ | \\ R^8 \end{matrix}$ (XXVIII)
R⁸ 又はその塩
- 2) 加水分解



30

【0086】

(式中のR²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^B、G、G²、WおよびXは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及びノ又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

40

【0087】

工程 7 - 1

前記一般式(XI)で表される化合物を不活性溶媒中、前記式(XXIX)で表されるイソチオ尿素化試薬と縮合させることにより、前記一般式(XXX)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料

50

物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0088】

工程7-2

前記一般式(XXX)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式(XXVII)で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ik)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

10

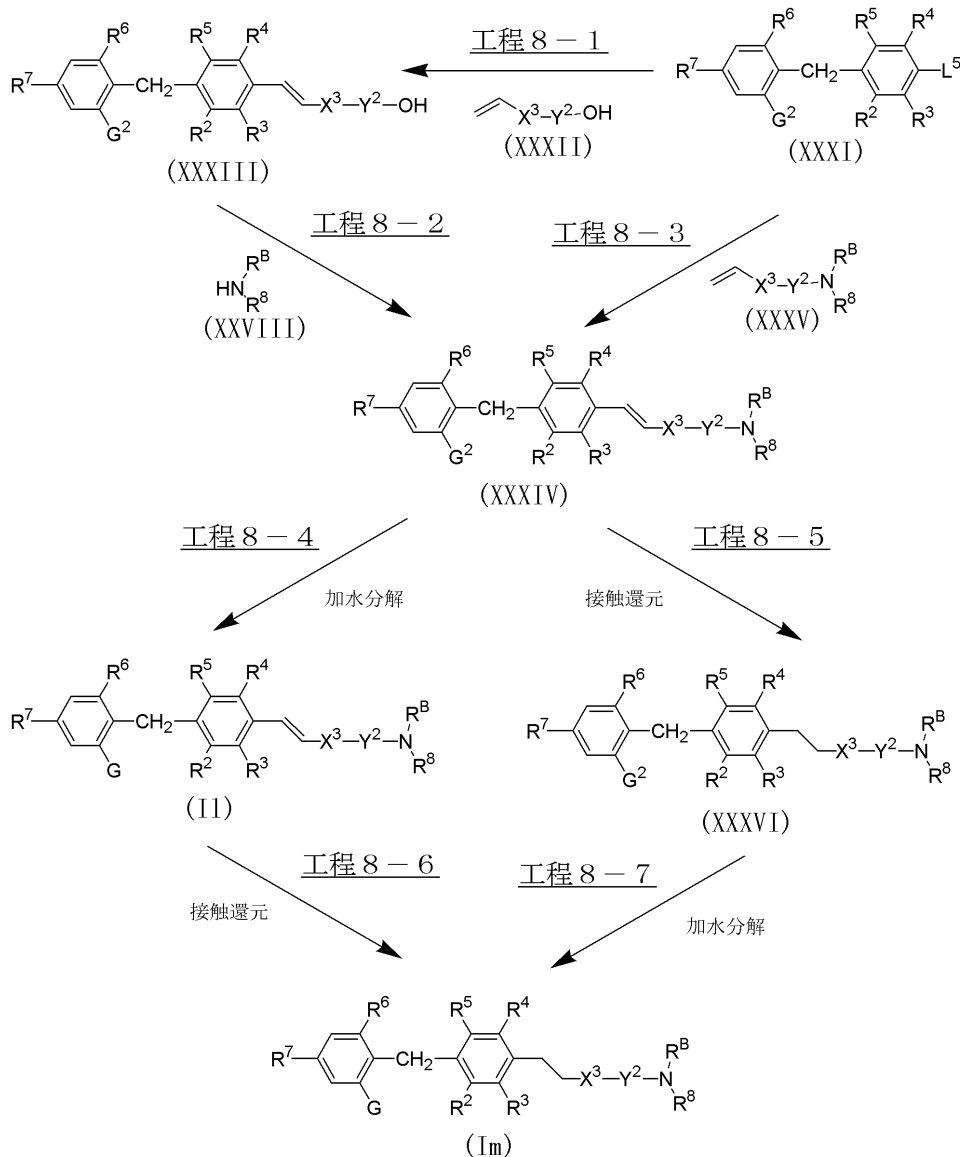
【0089】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 R^1 が $-CH_2CH_2-X^3-Y^2-N(R^8)R^B$ 又は $-CH=CH-X^3-Y^2-N(R^8)R^B$ (式中の X^3 は単結合又は C_{1-4} アルキレン基であり； Y^2 はカルボニル基又はスルホニル基であり； R^8 および R^B は前記と同じ意味をもつ)である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

20

【0090】

【化 4 8】



10

20

30

【0091】

(式中の L^5 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^B 、 G 、 G^2 、 X^3 および Y^2 は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0092】

工程 8 - 1

前記一般式 (XXXI) で表されるベンジルフェノール誘導体を前記一般式 (XXXI) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ピストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に Heck 反応を行うことにより、前記一般式 (XXXIII) で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常

40

50

1時間～2日間である。

【0093】

工程8-2

前記一般式(XXXIII)で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式(XXVII)で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式(XXXIV)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

10

【0094】

工程8-3

前記一般式(XXXI)で表されるベンジルフェノール誘導体を前記一般式(XXXV)で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にHecK反応を行うことにより、前記一般式(XXXIV)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

20

【0095】

工程8-4

前記一般式(XXXIV)で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(II)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げる事ができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

30

【0096】

工程8-5

前記一般式(XXXIV)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式(XXXVI)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

40

【0097】

工程8-6

前記一般式(II)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式(Im)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質

50

や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

【0098】

工程 8 - 7

前記一般式 (X X X V I) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I m) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

10

【0099】

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び/又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

【0100】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0101】

本発明の前記一般式 (I) で表されるベンジルフェノール誘導体は、常法により、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

20

【0102】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

30

【0103】

本発明の前記一般式 (I) で表されるベンジルフェノール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス(Z)体の化合物及びトランス(E)体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

【0104】

本発明の前記一般式 (I) で表されるベンジルフェノール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

40

【0105】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される 1 以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇ア

50

ルコキシカルボニル)基等を挙げることができる。C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された前記C₂₋₇アシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいう。また、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

【0106】

本発明の前記一般式(I)で表されるベンジルフェノール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を發揮した。このように、本発明の前記一般式(I)で表されるベンジルフェノール誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を發現し、グルコースやガラクトースの吸収を阻害又は遅延させることにより血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び/又は血中ガラクトース値を低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるベンジルフェノール誘導体、その薬理的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常(IGT)者又は空腹時血糖異常(IFG)者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤、更にはガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

【0107】

また、本発明の化合物は、SGLT1活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation end products)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、

10

20

30

40

50

プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

10

【0108】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

【0109】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

20

【0110】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理的に許容される塩を含む。

【0111】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン(isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 / アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン(bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

30

40

【0112】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の

50

- グルコシダーゼ阻害薬、A Z M - 1 2 7等の - アミラーゼ阻害薬等のS G L T 1 活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【 0 1 1 3 】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

10

【 0 1 1 4 】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1 - ブチル - 3 - メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またR O - 2 8 - 1 6 7 5等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

20

【 0 1 1 5 】

S G L T 2 活性阻害薬としては、T - 1 0 9 5を始め、特開平10 - 2 3 7 0 8 9号公報、特開2001 - 2 8 8 1 7 8号公報、W O 0 1 / 1 6 1 4 7公報、W O 0 1 / 2 7 1 2 8公報、W O 0 1 / 6 8 6 6 0公報、W O 0 1 / 7 4 8 3 4公報、W O 0 1 / 7 4 8 3 5公報、W O 0 2 / 2 8 8 7 2公報、W O 0 2 / 3 6 6 0 2公報、W O 0 2 / 4 4 1 9 2公報、W O 0 2 / 5 3 5 7 3公報等記載の化合物等が挙げられる。S G L T 2 活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

30

【 0 1 1 6 】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【 0 1 1 7 】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、B A Y - 2 7 - 9 9 5 5、N N C - 9 2 - 1 6 8 7等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、T E R - 1 7 4 1 1、L - 7 8 3 2 8 1、K R X - 6 1 3等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼI I 阻害薬としては、U C L - 1 3 9 7等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼI V 阻害薬としては、N V P - D P P 7 2 8 A、T S L - 2 2 5、P - 3 2 / 9 8等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬としては、P T P - 1 1 2、O C - 8 6 8 3 9、P N U - 1 7 7 4 9 6等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、N N - 4 2 0 1、C P - 3 6 8 2 9 6等が挙げられ、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬としては、R - 1 3 2 9 1 7等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、A Z D - 7 5 4 5等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、F R - 2 2 5 6 5 9等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体としては、エキセンジン - 4 (e x e n d i n - 4)、C J C - 1 1 3 1等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニストとし

40

50

ては、AZM - 134、LY - 315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬及びグルカゴン様ペプチド - 1 は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0118】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN - 138、BAL - ARI8、ZD - 5522、ADN - 311、GP - 1447、IDD - 598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL - 1567、イミレスタット (imirestat)、M - 16209、TAT、AD - 5467、ゾボルレスタット、AS - 3201、NZ - 314、SG - 210、JTT - 811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0119】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB - 9195、ALT - 946、ALT - 711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0120】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY - 333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0121】

- アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF - B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI - 5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST - 261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド及びY - 128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ピスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

【0122】

ヒドロキシメチルグルタルилコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC - 45355、SQ - 33600、CP - 83101、BB - 476、L - 669262、S - 2468、DMP - 565、U - 20685、BAY - x - 2678、BAY - 10 - 2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (co

10

20

30

40

50

lestolone)、ダルバスタチン(dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン(crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン(bervastatin)等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0123】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0124】

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-03425A、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0125】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ(avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ(eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ(lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ(eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0126】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、A

10

20

30

40

50

TL - 962、AZM - 131、RED - 103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、TAK - 475、SDZ - 268 - 198、BMS - 188494、A - 87049、RPR - 101821、ZD - 9720、RPR - 107393、ER - 27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT - 102 - 279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S - 8921、SD - 5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU - 107368E、SC - 795、JTT - 705、CP - 529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リボ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【0127】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト(特に5HT_{2C}-アゴニスト)、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト(特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト)、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イソトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロピオン、GW - 320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM - 992等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER - 230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H₃-ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT - 2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY - 355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR - 146131、SSR - 125180、BP - 3.200、A - 71623、FPL - 15849、GI - 248573、GW - 7178、GI - 181771、GW - 7854、A - 71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、S

10

20

30

40

50

R - 1 2 0 8 1 9 - A、PD - 1 6 0 1 7 0、NGD - 9 5 - 1、BI BP - 3 2 2 6、1 2 2 9 - U - 9 1、CGP - 7 1 6 8 3、BIBO - 3 3 0 4、CP - 6 7 1 9 0 6 - 0 1、J - 1 1 5 8 1 4 等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【 0 1 2 8 】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ペナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

10

【 0 1 2 9 】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL - 1 0 0 2 4 0、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW - 6 6 0 5 1 1 X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA - 7 0 6 0、E - 4 0 3 0、SLV - 3 0 6、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

20

【 0 1 3 0 】

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP - 3 1 7 4、L - 1 5 8 8 0 9、EXP - 3 3 1 2、オルメサルタン、タソサルタン、KT - 3 - 6 7 1、GA - 0 1 1 3、RU - 6 4 2 7 6、EMD - 9 0 4 2 3、BR - 9 7 0 1 等が挙げられる。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【 0 1 3 1 】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS - 3 1 4 4 7、CGS - 3 5 0 6 6、SM - 1 9 7 1 2 等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L - 7 4 9 8 0 5、TBC - 3 2 1 4、BMS - 1 8 2 8 7 4、BQ - 6 1 0、TA - 0 2 0 1、SB - 2 1 5 3 5 5、PD - 1 8 0 9 8 8、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS - 1 9 3 8 8 4、ダルセンタン (darusentan)、TBC - 3 7 1 1、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J - 1 0 4 1 3 2、YM - 5 9 8、S - 0 1 3 9、SB - 2 3 4 5 5 1、RPR - 1 1 8 0 3 1 A、ATZ - 1 9 9 3、RO - 6 1 - 1 7 9 0、ABT - 5 4 6、エンラセンタン、BMS - 2 0 7 9 4 0 等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

30

40

【 0 1 3 2 】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU - 、PNU - 8 0 8 7 3 A、イソソルピド、D - マンニトール、D - ソルピトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR - 1 7 9 5 4 4、OPC - 3 1 2 6 0、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の

50

処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0133】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ポピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン(moxonidine)、ロフェキシジン(lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

10

20

【0134】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

【0135】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

30

【0136】

例えば、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ

40

50

- 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 α - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2 活性阻害薬、 β - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

【0137】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第 WO 99 / 10010 号パンフレット、国際公開第 WO 99 / 26606 号パンフレット、特開 2001 - 2567 号公報）も含まれる。

【0138】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組

合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

【0139】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

10

【発明の効果】

【0140】

本発明の前記一般式(I)で表されるベンジルフエノール誘導体、その薬理的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づきグルコースやガラクトース吸収を遅延させることにより血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び/又は血中ガラクトース値を低下させることができ、例えば、食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症が起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0141】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【実施例】

【0142】

参考例1

3,5-ジメトキシ-2-(4-ニトロベンゾイル)トルエン

30

3,5-ジメトキシトルエン(8g)と4-ニトロベンゾイルクロリド(10.7g)の塩化メチレン(150mL)溶液に氷冷下塩化アルミニウム(7.36g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に氷水を加えた後、混合物を1mol/L塩酸中に注ぎ、有機層を分取した。有機層を1mol/L塩酸、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサンで処理し、析出した結晶を濾取後、減圧下乾燥することにより標記化合物(8.72g)を得た。

【0143】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:

2.19 (3H, s), 3.6 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.36 (1H, d, J=1.9Hz), 6.43 (1H, d, J=1.9Hz), 7.92 (2H, d, J=9.2Hz), 8.26 (2H, d, J=9.2Hz)

40

【0144】

参考例2

5-ヒドロキシ-3-メチル-2-(4-ニトロベンゾイル)フェノール

3,5-ジメトキシ-2-(4-ニトロベンゾイル)トルエン(8.65g)の塩化メチレン(140mL)溶液に氷冷下三臭化ホウ素(6.79mL)を加え、40℃に昇温し15時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、有機層を分取した。有機層を1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1~3/1)で精製して標記化合物(6.3

50

g)を得た。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.85 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.2-6.3 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.7-7.8 (2H, m), 8.25-8.4 (2H, m), 10.98 (1H, s)

【0146】

参考例3

5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) フェノール
5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンゾイル) フェノール (1 . 6 5 g)
およびトリエチルアミン (2 . 1 mL) のテトラヒドロフラン (2 0 mL) 溶液に氷冷
下クロロギ酸メチル (1 . 0 3 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより3, 5 - ジメトキシカルボニルオキシ - 2 - (4 - ニトロベンゾイル) トルエン (2 . 3 7 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (2 0 mL) - 水 (2 0 mL) に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (9 2 1 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 6 2 g) を得た。

【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

2.23 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.1 (2H, s), 5.1-5.25 (1H, brs), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.3 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.1 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$)

【0148】

参考例4

5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド
5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) フェノール (1 g) および 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (2 . 0 2 g) の塩化メチレン (3 0 mL) 溶液に氷冷下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0 . 2 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 3 / 2) で精製して標記化合物 (1 . 9 3 g) を得た。

【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.75 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.8-4.05 (5 H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.24 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 6.1Hz), 5.05-5.2 (2H, m), 5.2-5.35 (2H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.1 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

【0150】

実施例1

2 - (4 - アミノベンジル) - 5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド
5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0 . 6 1 g) の酢酸エチル (7 mL) 溶液に10%パラジウム炭素粉末 (0 . 2 g) を加え、水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0 . 5 8 g) を得た。

【 0 1 5 1 】

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.67 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.5 (2H, brs), 3.73 (1H, d, J=15.4Hz), 3.8-3.95 (4H, m), 3.97 (1H, d, J=15.4Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=11.9Hz, 6.0Hz), 5.0-5.2 (2H, m), 5.2-5.35 (2H, m), 6.5-6.6 (2H, m), 6.75-6.85 (4H, m)

【 0 1 5 2 】

実施例 2

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 4 - [3 - (3 - ピリジルメチル) ウレイド] ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド

10

2 - (4 - アミノベンジル) - 5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.25 g) およびピリジン (0.043 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (90 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に 3 - アミノメチルピリジン (0.045 mL) およびトリエチルアミン (0.11 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をメタノール (8 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.39 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) および VARIAN 社製 BOND ELUT - SCX (溶出溶媒 : メタノール) で順次精製することにより標記化合物 (0.17 g) を得た。

20

【 0 1 5 3 】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

2.11 (3H, s), 3.3-3.5 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=15.4Hz), 4.41 (2H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=2.2Hz), 6.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.04 (2H, d, J=8.7Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7Hz), 7.4 (1H, dd, J=7.8Hz, 5.1 Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.45-8.55 (1H, m)

【 0 1 5 4 】

実施例 3

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ウレイドベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

30

3 - アミノメチルピリジンの代わりにアンモニア (2 mol / L メタノール溶液) を用いて実施例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 5 5 】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

2.1 (3H, s), 3.35-3.5 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=15.3Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=2.1Hz), 6.55 (1H, d, J=2.1Hz), 7.04 (2H, d, J=8.5Hz), 7.1-7.2 (2H, m)

【 0 1 5 6 】

実施例 4

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - { 4 - [3 - (2 - ピリジルメチル) ウレイド] ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド

40

3 - アミノメチルピリジンの代わりに 2 - アミノメチルピリジンを用いて実施例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 5 7 】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

2.11 (3H, s), 3.3-3.5 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=15.5Hz), 4.48 (2H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=2.4Hz), 6.57 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (2H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.9Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

【 0 1 5 8 】

50

実施例 5

5 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) ウレイド] ベンジル } - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

3 - アミノメチルピリジンの代わりに 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジルアミンを用いて実施例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 5 9 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

2.11 (3H, s), 3.3-3.5 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.95 (5H, m), 4.07 (1H, d, J=15.2Hz), 4.26 (2H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=2.3Hz), 6.56 (1H, d, J=2.3Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.9 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.20 (2H, m)

10

【 0 1 6 0 】

実施例 6

2 - (4 - { 3 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] ウレイド } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

3 - アミノメチルピリジンの代わりに L - チロシンアミド塩酸塩を用いて上記と実施例 2 の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 6 1 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

2.11 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J=13.8Hz, 7.7Hz), 3.01 (1H, dd, J=13.8Hz, 6.1Hz), 3.3-3.5 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.06 (1H, d, J=15.5Hz), 4.45 (1H, dd, J=7.7Hz, 6.1Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=2.3Hz), 6.56 (1H, d, J=2.3Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.15 (4H, m)

20

【 0 1 6 2 】

参考例 5

N - スルファモイルエチレンジアミン塩酸塩

N - ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン塩酸塩 (1 g) の塩化メチレン (1 0 m L) 懸濁液にトリエチルアミン (1 . 5 m L) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。混合物に N - ベンジルオキシカルボニルスルファモイルクロリド (1 . 4 1 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および 2 m o l / L 塩酸を順次加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 3 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して N - ベンジルオキシカルボニル - N ' - [2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル] スルファミド (1 . 2 g) を得た。得られた N - ベンジルオキシカルボニル - N ' - [2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル] スルファミド (0 . 6 1 g) をメタノール (5 m L) に溶解し、 2 m o l / L 塩酸 (0 . 7 5 m L) および 1 0 % パラジウム炭素粉末 (0 . 6 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0 . 2 6 g) を得た。

30

【 0 1 6 3 】

¹H - NMR (D M S O - d₆) p p m :

2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 6.69 (2H, brs), 6.8 (1H, t, J=5.8Hz), 8.02 (3H, brs)

40

【 0 1 6 4 】

参考例 6

2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド

N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 . 8 m L) のアセトニトリル (6 0 m L) 溶液に氷冷下、塩化ホスホリル (2 1 . 4 m L) のアセトニトリル (6 0 m L) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 3 , 5 - ジヒドロキシトルエン (2 4 . 8 g) のアセトニトリル (6 0 m L) 溶液を - 2 0 ~ - 1 5 で滴下し、同温で 1 時間攪拌した後、

50

室温に昇温し1時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸(300 mL)を加え、50 で1時間攪拌した後、室温まで放冷した。混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、合わせた抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテルで処理し、析出した結晶を濾取、減圧下乾燥することにより標記化合物(22.9 g)を得た。

【0165】

¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm:

2.45 (3H, s), 6.12 (1H, d, J=2.3Hz), 6.15-6.25 (1H, m), 10.06 (1H, s), 10.66 (1H, s), 12.05 (1H, s)

【0166】

参考例7

2,4-ジベンジルオキシ-6-メチルベンズアルデヒド

2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(18.3 g)、ベンジルブロミド(31.4 mL)および炭酸カリウム(49.8 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200 mL)懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテルで処理し、析出した結晶を濾取、減圧下乾燥することにより標記化合物(31 g)を得た。

【0167】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

2.59 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=2.1Hz), 6.48 (1H, d, J=2.1Hz), 7.3-7.45 (10H, m), 10.59 (1H, s)

【0168】

参考例8

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド

2,4-ジベンジルオキシ-6-メチルベンズアルデヒド(26.6 g)および臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体(20.7 g)のトルエン(175 mL)-ジエチルエーテル(25 mL)懸濁液を70 で一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、室温で10分間攪拌後、混合物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで処理し、析出した結晶を濾取、減圧下乾燥することにより標記化合物(15.4 g)を得た。

【0169】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

2.53 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.3-6.4 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m), 10.09 (1H, s), 12.44 (1H, s)

【0170】

参考例9

1-(4-プロモフェニル)-1-(4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)メタノール

1,4-ジブromoベンゼン(21.2 g)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液に-78、アルゴン雰囲気下にn-ブチルリチウム(2.46 mol/L n-ヘキサン溶液、30.5 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(7.27 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで処理し、析出した結晶を濾取、減圧下乾燥することにより標記化合物(10.8 g)を得た。

【0171】

10

20

30

40

50

^1H -NMR (CDCl₃) ppm:

2.14 (3H, s), 2.92 (1H, d, J=2.7Hz), 5.01 (2H, s), 6.09 (1H, d, J=2.7Hz), 6.38 (1H, d, J=2.5Hz), 6.43 (1H, d, J=2.5Hz), 7.15-7.5 (9H, m), 8.3 (1H, s)

【0172】

参考例 10

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - プロモベンジル) - 3 - メチルフェノール

1 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニル) メタノール (10.8 g) およびヨウ化ナトリウム (24.3 g) のアセトニトリル (260 mL) 溶液に氷冷下トリメチルシリルクロリド (20.6 mL) を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標記化合物 (5.4 g) を得た。

10

【0173】

^1H -NMR (CDCl₃) ppm:

2.2 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.61 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=2.3Hz), 6.47 (1H, d, J=2.3Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.3-7.5 (7H, m)

【0174】

参考例 11

2 - (4 - プロモベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - プロモベンジル) - 3 - メチルフェノール (4.98 g) および 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (7.69 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.98 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/3) で精製して 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - プロモベンジル) - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (9.1 g) を得た。得られた 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - プロモベンジル) - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (8.56 g) のジメチルスルフィド (24 mL) - 塩化メチレン (24 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (15.1 mL) を加え、35 で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/2 ~ 2/3) で精製することにより標記化合物 (5.54 g) を得た。

20

30

【0175】

^1H -NMR (CDCl₃) ppm:

1.65 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.74 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=16.1Hz), 4.18 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.5Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.0Hz, 6.0Hz), 4.82 (1H, s), 5.04 (1H, d, J=7.4Hz), 5.1-5.15 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=2.4Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85-6.9 (2H, m), 7.3-7.35 (2H, m)

【0176】

参考例 12

2 - { 4 - { (E) - 2 - カルボキシビニル } ベンジル } - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

40

50

2 - (4 - プロモベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (5.5 g) およびアクリル酸 (1.8 mL) のアセトニトリル (65 mL) 溶液にトリエチルアミン (6.1 mL)、酢酸パラジウム (II) (0.2 g) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (0.54 g) を加え、遮光下一晩加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を 1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 50/1 ~ 30/1 ~ 10/1) で精製して標記化合物 (4.96 g) を得た。

【0177】

^1H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.6 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=16.2Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.6Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.6Hz), 5.0-5.2 (2H, m), 5.24 (1H, d, J=7.8Hz), 5.3-5.4 (1H, m), 6.35-6.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.6Hz)

【0178】

実施例 7

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - {4 - [(E) - 2 - (2 - ピリジルメチルカルバモイル) ビニル] ベンジル} フェニル - D - グルコピラノシド

2 - {4 - [(E) - 2 - カルボキシビニル] ベンジル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (35 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 2 - アミノメチルピリジン (7 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (22 mg) およびトリエチルアミン (0.024 mL) を加え、室温で 4 日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 20/1) で精製して 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - {4 - [(E) - 2 - (2 - ピリジルメチルカルバモイル) ビニル] ベンジル} フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (26 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (18 mg) を得た。

【0179】

^1H - NMR (CD₃OD) ppm:

2.11 (3H, s), 3.3-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=15.9Hz), 4.16 (1H, d, J=15.9Hz), 4.6 (2H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=2.4Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.62 (1H, d, J=15.8Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=15.8Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m)

【0180】

実施例 8

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - {(E) - 2 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピルカルバモイル] ビニル} ベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

2 - アミノメチルピリジンの代わりに N - (3 - アミノプロピル) モルホリンを用いて実施例 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0181】

^1H - NMR (CD₃OD) ppm:

10

20

30

40

50

1.7-1.85 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.3-2.55 (6H, m), 3.25-3.5 (6H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=15.8Hz), 4.15 (1H, d, J=15.8Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=2.1Hz), 6.5 (1H, d, J=15.8Hz), 6.58 (1H, d, J=2.1Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=15.8Hz)

【 0 1 8 2 】

実施例 9

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - { (E) - 2 - [2 - (スルファモイルアミノ) エチルカルバモイル } ビニル } ベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド
2 - アミノメチルピリジンの代わりに N - スルファモイルエチレンジアミン塩酸塩を用いて実施例 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

10

【 0 1 8 3 】

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

2.1 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.2Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.46 (2H, t, J=6.2Hz), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 4.6Hz), 3.89 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.5Hz), 3.96 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.16 (1H, d, J=15.8Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=2.6Hz), 6.53 (1H, d, J=15.7Hz), 6.58 (1H, d, J=2.6Hz), 7.15-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.48 (1 H, d, J=15.7Hz)

【 0 1 8 4 】

参考例 1 3

4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド
4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド (1 2 . 1 g) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 7 . 4 m L) の塩化メチレン (1 2 0 m L) 溶液に氷冷下クロロメチルメチルエーテル (5 . 7 m L) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を n - ヘキサンで処理し、析出した結晶を濾取後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1 1 . 8 g) を得た。

20

【 0 1 8 5 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

2.58 (3H, s), 3.5 (3H, s), 5.1 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.45-6.5 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=2.3Hz), 7.3-7.45 (5H, m), 10.52 (1H, s)

30

【 0 1 8 6 】

参考例 1 4

1 - [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニル) メタノール
ベンジル 3 - プロモプロピルエーテル (4 . 5 8 g)、4 - プロモフェノール (3 . 8 1 g)、炭酸セシウム (9 . 7 7 g) およびヨウ化ナトリウム (0 . 3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m L) 混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 1 - プロモベンゼン (6 . 0 8 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) に溶解し、- 7 8 アルゴン雰囲気下 n - ブチルリチウム (2 . 6 6 m o l / L n - ヘキサン溶液、6 . 2 m L) を加え同温で 1 時間撹拌した。反応混合物に 4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド (3 . 1 5 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 溶液を加え、氷冷下 1 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を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 4 ~ 1 / 3 ~ 1 / 2) で精製して標記化合物 (5 g) を得た。

40

50

【 0 1 8 7 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

2.0-2.1 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.2 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=6.2Hz), 3.79 (1H, d, J=10.8Hz), 4.05 (2H, t, J=6.3Hz), 4.51 (2H, s), 4.95 (1H, d, J=6.7Hz), 5.01 (1H, d, J=6.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=10.8Hz), 6.53 (1H, d, J=2.2Hz), 6.67 (1H, d, J=2.2Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 7.25-7.45 (10H, m)

【 0 1 8 8 】

参考例 1 5

4 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェノール

1 - [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニル) メタノール (5 g) のメタノール (3 0 m L) - テトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素粉末 (1 g) を加え、水素雰囲気下室温で 2 0 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 2 / 3) で精製して標記化合物 (2 . 5 7 g) を得た。

10

【 0 1 8 9 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.75 (1H, t, J=5.4Hz), 1.95-2.05 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=5.9Hz), 4.58 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.3Hz), 6.53 (1H, d, J=2.3Hz), 6.75-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

20

【 0 1 9 0 】

参考例 1 6

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メチルフェノール

4 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェノール (2 . 5 6 g) および炭酸カリウム (1 . 6 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m L) 混合物にベンジルプロミド (1 . 1 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (3 0 m L) - メタノール (5 m L) に溶解し、濃塩酸 (0 . 6 m L) を加え、5 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2 ~ 2 / 3) で精製して標記化合物 (1 . 4 5 g) を得た。

30

【 0 1 9 1 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.75 (1H, t, J=5.4Hz), 2.0-2.05 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=5.9Hz), 4.66 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.4Hz), 6.47 (1H, d, J=2.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m)

40

【 0 1 9 2 】

参考例 1 7

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [3 - (t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) プロポキシ] ベンジル } - 3 - メチルフェノール

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メチルフェノール (1 . 4 2 g) およびイミダゾール (0 . 7 7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 溶液に t e r t - ブチルジフェニルシリルクロリド (2 . 0 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸

50

エチル = 8 / 1 ~ 4 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 5 3 g) を得た。

【 0 1 9 3 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.03 (9H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.92 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.68 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.3-7.45 (11H, m), 7.6-7.65 (4H, m)

【 0 1 9 4 】

参考例 1 8

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド 10

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [3 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) プロポキシ] ベンジル } - 3 - メチルフェノール (1 . 5 g) および 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - - D - グルコピラノース (1 . 4 4 g) の塩化メチレン (1 5 m L) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0 . 3 1 m L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (2 5 m L) に溶解し、テトラ (n - ブチル) アンモニウムフルオリド (0 . 9 5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 2 / 3 ~ 1 / 2) で精製して標記化合物 (1 . 3 5 g) を得た。 20

【 0 1 9 5 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.65 (3H, s), 1.8 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 1.95-2.05 (11H, m), 2.14 (3H, s), 3.75 (1H, d, 15.7Hz), 3.8-3.85 (3H, m), 3.96 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 4.06 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.1-4.15 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 5.9Hz), 5.0-5.05 (3H, m), 5.1-5.15 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.7-6.8 (2H, m), 6.9-6.95 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m) 30

【 0 1 9 6 】

参考例 1 9

2 - [4 - (3 - アジドプロポキシ) ベンジル] - 5 - ベンジルオキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 5 g) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 m L) の塩化メチレン (5 m L) 溶液にメタンシルホニルクロリド (0 . 0 6 m L) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を 0 . 5 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に溶解し、ナトリウムアジド (9 2 m g) を加え、1 0 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製して標記化合物 (0 . 4 6 g) を得た。 40

【 0 1 9 7 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.63 (3H, s), 1.95-2.05 (11H, m), 2.14 (3H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, 15.7Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.21 (1H, dd, 50

J=12.2Hz, 6.0Hz), 4.95-5.05 (3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.56 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.7-6.75 (2H, m), 6.9-6.95 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m)

【0198】

実施例10

2 - [4 - (3 - アミノプロポキシ) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル
- D - グルコピラノシド

2 - [4 - (3 - アジドプロポキシ) ベンジル] - 5 - ベンジルオキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.1 g) のメタノール (5 mL) - テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.03 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を VARIAN社製 BOND ELUT - SCX (溶出溶媒 : メタノール) で精製することにより 2 - [4 - (3 - アジドプロポキシ) ベンジル] - 5 - ベンジルオキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド (76 mg) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (61 mg) を得た。

10

【0199】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.85-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.0Hz), 3.35-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.2Hz), 4.04 (1H, d, J=15.5Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 6.3 (1H, d, J=2.1Hz), 6.53 (1H, d, J=2.1Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

20

【0200】

実施例11

2 - [4 - (3 - アミノプロポキシ) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル
2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

2 - [4 - (3 - アジドプロポキシ) ベンジル] - 5 - ベンジルオキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (35 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (28 mg) を得た。

30

【0201】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.62 (3H, s), 1.85-1.95 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.8 (2H, t, J=7.0Hz), 3.71 (1H, d, J=15.8Hz), 3.92 (1H, d, J=15.8Hz), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 4.0-4.05 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.5Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.2 (1H, d, J=7.9Hz), 5.3-5.35 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=2.2Hz), 6.54 (1H, d, J=2.2Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.85-6.9 (2H, m)

【0202】

実施例12

2 - (4 - { 3 - [2 - シアノ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) グアニジノ] プロポキシ } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

2 - [4 - (3 - アミノプロポキシ) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.29 g) の2-プロパノール (3 mL) 懸濁液に S, S' - ジメチル - N - シアノジチオイミノ炭酸エステル (90 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 塩化メチレン / メタノール = 20 / 1) で精製して 2 - (4 - { 3 - [N' - (シアノ) - S - (メチル) イソチオウレイド] プロポキシ } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.25 g) を得た

40

50

。得られた 2 - (4 - { 3 - [N ' - (シアノ) - S - (メチル) イソチオウレイド] プロポキシ } ベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0 . 1 2 g) のメタノール (1 m L) 溶液に 2 - アミノエタノール (1 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製することにより標記化合物 (6 3 m g) を得た。

【 0 2 0 3 】

^1H - NMR (CD_3OD) p p m :

1.95-2.05 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.25-3.45 (8H, m), 3.6 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$, 4.9Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.8-4.9 (1H, m), 6.32 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

10

【 0 2 0 4 】

参考例 2 0

1 - (4 - エチルフェニル) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニル) メタノール

4 - ブロモ - 1 - エチルベンゼン (1 . 1 1 g) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液に、 - 7 8 アルゴン雰囲気下 n - ブチルリチウム (2 . 6 6 m o l / L n - ヘキサン溶液、 2 m L) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド (0 . 8 6 g) のテトラヒドロフラン (3 m L) 溶液を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 2 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 1 5 g) を得た。

20

【 0 2 0 5 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.19 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.33 (3H, s), 2.6 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.76 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.02 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (5H, m)

30

【 0 2 0 6 】

参考例 2 1

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェノール

1 - [4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニル) メタノールの代わりに 1 - (4 - エチルフェニル) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニル) メタノールを用いて参考例 1 5 と同様の方法で合成した。

【 0 2 0 7 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.19 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.18 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.55 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.0-7.1 (4H, m)

40

【 0 2 0 8 】

参考例 2 2

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - ベンジルオキシ - 3 - メチルフェノール

4 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンジル] - 3 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェノールの代わりに 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - メトキシメトキシ - 5 - メチルフェノールを用いて参考例 1 6 と同様の方法で合成した。

【 0 2 0 9 】

50

^1H -NMR (CDCl₃) ppm :

1.2 (3H, t, J=7.6Hz), 2.25 (3H, s), 2.6 (2H, q, J=7.6Hz), 3.94 (2H, s), 4.63 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.2Hz), 6.48 (1H, d, J=2.2Hz), 7.05-7.1 (4H, m), 7.3-7.45 (5H, m)

【0210】

実施例13

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル-D-ガラクトピラノシド

2-(4-エチルベンジル)-5-ベンジルオキシ-3-メチルフェノール(0.35g)および1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル-D-ガラクトピラノース(1.64g)の塩化メチレン(6mL)溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.53mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(15mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=15/1)で精製して5-ベンジルオキシ-2-(4-エチルベンジル)-3-メチルフェニル-D-ガラクトピラノシド(0.1g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELLPAKUG120ODS, 5 μ L, 120 \times 20 \times 50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=75/25~20/80)で精製することにより標記化合物(5mg)を得た。

【0211】

^1H -NMR (CD₃OD) ppm :

1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.09 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.53 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.3Hz), 3.6-3.65 (1H, m), 3.7-3.8 (3H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.1 (1H, d, J=15.6Hz), 4.78 (1H, d, J=7.7Hz), 6.32 (1H, d, J=2.0Hz), 6.59 (1H, d, J=2.0Hz), 7.0-7.05 (4H, m)

【0212】

参考例23

2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.63g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.21g)、トリエチルアミン(1.76mL)および28%アンモニア水溶液(2mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5mol/L塩酸、水、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド(0.26g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物(0.11g)を得た。

【0213】

^1H -NMR (DMSO-d₆) ppm :

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

【0214】

参考例24

10

20

30

40

50

3 - アミノプロピオンアミド

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸 (33.5 g) のテトラヒドロフラン (75 mL) 懸濁液に、1, 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾール (31.6 g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に28%アンモニア水溶液 (150 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水、1 mol / L 塩酸、水およびジエチルエーテルで順次洗浄後、減圧下乾燥して3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド (31.8 g) を得た。得られた3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド (0.11 g)、10%パラジウム炭素粉末 (25 mg) およびメタノール (3 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標記化合物 (43 mg) を得た。

10

【0215】

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :
2.39 (2H, t, J=6.6Hz), 2.91 (2H, t, J=6.6Hz)

【0216】

参考例 25

(S) - 2 - (3 - アミノプロピオニルアミノ) - 3 - ベンジルオキシプロピオンアミド (S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸 (5 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、1, 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾール (3.57 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に28%アンモニア水溶液 (25 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、1 mol / L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に4 mol / L 塩酸 (1, 4 - ジオキサン溶液、25 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して (S) - 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシプロピオンアミド塩酸塩 (3.8 g) を得た。3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸 (2.23 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に (S) - 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシプロピオンアミド塩酸塩 (2.54 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.62 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (3.83 g) およびトリエチルアミン (5.6 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1 mol / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体残渣を n - ヘキサンで扱い濾取し、減圧下乾燥して (S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオニルアミノ]プロピオンアミド (3.35 g) を得た。得られた (S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオニルアミノ]プロピオンアミド (0.11 g) のメタノール (3 mL) 懸濁液に10%パラジウム炭素粉末 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して標記化合物 (75 mg) を得た。

20

30

40

【0217】

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :
2.35-2.5 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.7 (1H, dd, J=9.8Hz, 4.5Hz), 3.78 (1H, dd, J=9.8Hz, 5.8Hz), 4.5-4.65 (3H, m), 7.2-7.4 (5H, m)

【0218】

参考例 26

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (4.06 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.15 g) およびベンジルブロミド (2.85 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中

50

に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサンで扱い濾取し、結晶を減圧下乾燥することにより2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル(4.44g)を得た。得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル(4.44g)に4mol/L塩酸(1,4-ジオキサン溶液、15mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1時間攪拌した。不溶物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物(3.4g)を得た。

【0219】

¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm:

1.49(6H, s), 5.25(2H, s), 7.3-7.45(5H, m), 8.54(3H, brs)

【0220】

参考例27

4-ニトロ-3-フェノキシフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(4.71g)の塩化メチレン(60mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.5mL)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下混合物にクロロメチルメチルエーテル(3.42mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和クエン酸水溶液、水、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)、フェノール(3.11g)および炭酸カリウム(4.98g)を加え、140℃で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフラン(30mL)、水(3mL)および濃塩酸(3mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物(6.3g)を得た。

【0221】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

6.34(1H, d, J=2.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 2.5Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.03(1H, d, J=9.1Hz)

【0222】

参考例28

4-プロモ-3-フェノキシフェノール

4-ニトロ-3-フェノキシフェノール(6.27g)の塩化メチレン(50mL)懸濁液にトリエチルアミン(5.67mL)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下混合物にピバロイルクロリド(4.34mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。固体残渣をn-ヘキサンに懸濁して濾取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して1-プロモ-2-フェノキシ-4-ピバロイルオキシベンゼン(5.5g)を得た。これをメタノール(15mL)-テトラヒドロフラン(10mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(3g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール(20mL)-48%臭化水素酸(15mL)に溶解後、氷冷下亜硝酸ナトリウム(1.26g)の水(5mL)溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した。臭化第一銅(1.69g)の48%臭化水素酸(10mL)懸濁液に氷冷下上記反応混合物を加え、同温で30分間攪拌後、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を1mol/L塩酸(3回)、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ

10

20

30

40

50

シウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(35 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、10 mL)を加え50 で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に2 mol/L塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~4/1)で精製することにより標記化合物(2.81 g)を得た。

【0223】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

5.11 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=2.8Hz), 6.52 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.8Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.7Hz)

10

【0224】

参考例29

1-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシ-6-メチルフェニル)-1-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-フェノキシフェニル]メタノール

4-プロモフェノールの代わりに4-プロモ-3-フェノキシフェノールを用いて参考例14と同様の方法で標記化合物を得た。

【0225】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

1.95-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=6.1Hz), 3.78 (1H, d, J=9.5Hz), 3.95 (2H, t, J=6.4Hz), 4.48 (2H, s), 4.95 (1H, d, J=11.4Hz), 4.98 (1H, d, J=11.4Hz), 5.02 (1H, d, J=6.6Hz), 5.1 (1H, d, J=6.6Hz), 6.27 (1H, d, J=9.5Hz), 6.36 (1H, d, J=2.2Hz), 6.38 (1H, d, J=2.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.63 (1H, d, J=2.5Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.45 (13H, m)

20

【0226】

参考例30

5-ベンジルオキシ-2-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-フェノキシベンジル]-3-メチル-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン

1-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシ-6-メチルフェニル)-1-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-フェノキシフェニル]メタノール(2.31 g)の塩化メチレン(37 mL)溶液に50 でトリエチルシラン(2.97 mL)および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(1.18 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~5/1)で精製することにより標記化合物(1.65 g)を得た。

30

【0227】

¹H-NMR(CDC1₃) ppm:

1.95-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.6 (2H, t, J=6.1Hz), 3.88 (2H, s), 3.96 (2H, t, J=6.3Hz), 4.48 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.45-6.55 (3H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.1 (3H, m), 7.2-7.5 (12H, m)

40

【0228】

参考例31

5-ベンジルオキシ-2-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-フェノキシベンジル]-3-メチルフェノール

5-ベンジルオキシ-2-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-フェノキシベンジル]-3-メチル-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン(1.55 g)のテトラヒドロフラン(7 mL)溶液にメタノール(1 mL)および濃塩酸(0.54 mL)を加え、50 で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶

50

媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1）で精製することにより標記化合物（0.54 g）を得た。

【0229】

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=6.1Hz), 3.86 (2H, s), 3.95 (2H, t, J=6.3Hz), 4.48 (2H, s), 5.0 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=2.5Hz), 6.43 (1H, d, J=2.6Hz), 6.45 (1H, d, J=2.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.45 (12H, m)

【0230】

参考例 3 2

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル (0.52 g) および 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (0.55 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.059 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1）で精製して 5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.66 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (130 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.18 g) およびベンジルプロミド (0.14 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 2）で精製することにより標記化合物 (0.45 g) を得た。

【0231】

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.65-1.75 (4H, m), 1.9-2.05 (11H, m), 2.1 (3H, s), 3.7-3.85 (4H, m), 3.9 (1H, d, J=16.9Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.09 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.5Hz), 4.95-5.05 (3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 5.15-5.25 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=2.6Hz), 6.49 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.55-6.65 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.3-7.45 (7H, m)

【0232】

実施例 1 4

2 - (4 - { 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.45 g) およびトリエチルアミン (0.13 mL) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.065 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を 0.5 mol / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O

10

20

30

40

50

- アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 4 8 g) を得た。得られた 5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [3 - (メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 1 7 g) をメタノール (2 . 5 m L) - アセトニトリル (2 . 5 m L) 混合溶媒に溶解し、 3 - アミノプロピオンアミド (4 3 m g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、 5 5 で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 8 / 1 ~ 6 / 1) で精製することにより 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - { 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - 10
メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (6 0 m g) を得た。得られた 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - { 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - 20
メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (2 5 m g) をテトラヒドロフラン (2 m L) に溶解し、 1 0 % パラジウム炭素粉末 (2 5 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して 2 - (4 - { 3 - [2 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - 20
メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (2 1 m g) を得た。これをメタノール (2 m L) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0 . 0 1 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製することにより標記化合物 (1 2 m g) を得た。

【 0 2 3 3 】

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1.85-1.95 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.8Hz), 2.72 (2H, t, J=7.0Hz), 2.81 (2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-4.0 (5H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=1.7Hz), 6.42 (1H, d, J=2.2Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=8.9Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m)

【 0 2 3 4 】

実施例 1 5

2 - (4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロポキシ } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

3 - アミノプロピオンアミドの代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 1 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 3 5 】

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1.36 (6H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.82 (1H, d, J=7.4Hz), 6.33 (1H, d, J=2.2Hz), 6.43 (1H, d, J=2.5Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=9.0Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m)

【 0 2 3 6 】

実施例 1 6

2 - [4 - (3 - { 2 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] エチルアミノ } プロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 4 5 g) およびトリエチルアミン (0 . 1 3 m L) の塩化メチレン (6 m L) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (0 . 0 6 5 m L) を加え、室温で 1 時間攪

10

20

30

40

50

拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより5-ベンジルオキシ-2-〔4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]-2-フェノキシベンジル]-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(0.48g)を得た。得られた5-ベンジルオキシ-2-〔4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]-2-フェノキシベンジル]-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(0.1g)をメタノール(1.5mL)-アセトニトリル(1.5mL)混合溶媒に溶解し、(S)-2-(3-アミノプロピオニルアミノ)-3-ベンジルオキシプロピオンアミド(76mg)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、55 で二日間
 10

攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1~8/1)で精製することにより5-ベンジルオキシ-2-[4-(3-{2-[(S)-2-ベンジルオキシ-1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]エチルアミノ}プロポキシ)-2-フェノキシベンジル]-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(42mg)を得た。これをテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(40mg)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。水素雰囲気下(0.35MPa)室温でさらに8時間攪拌した。不溶物を濾去し、
 20

濾液を減圧下濃縮して2-[4-(3-{2-[(S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチルカルバモイル]エチルアミノ}プロポキシ)-2-フェノキシベンジル]-5-ヒドロキシ-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(30mg)を得た。これをメタノール(2mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(0.01mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)および逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μm, 120, 20×50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90)で順次精製することにより標記化合物(5mg)を得た。
 30

【0237】

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:
 1.85-1.95 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.0Hz), 2.87 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-4.0 (8H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.75-4.9 (1H, m), 6.3-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=2.2Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=8.6Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m)
 30

【0238】

参考例33

5-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-フェノキシベンジル]-3-メチルフェノール
 40

4-プロモ-3-フェノキシフェノール(2.81g)およびイミダゾール(1.08g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液にtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(3.0mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン~n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製して4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-フェノキシプロモベンゼン(5.1g)を得た。これをテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、-78 アルゴン雰囲気下n-ブチルリチウム(2.44 mol/L n-ヘキサン溶液、3.9mL)を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(1g)のテ
 50

トラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、氷冷下 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 ~ 4/1) で精製して 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニル) - 1 - [4 - (tert - ブチルジフェニルオキシ) - 2 - フェノキシフェニル] メタノール (1.77 g) を得た。これを塩化メチレン (25 mL) に溶解し、-50 でトリエチルシラン (2.1 mL) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.84 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え 30 分間攪拌後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 ~ 4/1) で精製して標記化合物 (1.1 g) を得た。

10

【0239】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.04 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.28 (1H, d, J=2.5Hz), 6.34 (1H, d, J=2.5Hz), 6.41 (1H, d, J=2.5Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.7-6.85 (3H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.45 (11H, m), 7.55-7.65 (4H, m)

【0240】

20

参考例 34

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルベンジル] - 3 - メチルフェノール

4 - ブロモ - 3 - フェノキシフェノールの代わりに 4 - ブロモ - 3 - メチルフェノールを用いて参考例 33 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0241】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.07 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.58 (1H, s), 5.0 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=2.4Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.42 (1H, d, J=8.4Hz), 6.46 (1H, d, J=2.4Hz), 6.68 (1H, d, J=2.6Hz), 7.3-7.45 (11H, m), 7.65-7.75 (4H, m)

30

【0242】

参考例 35

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 3 - メチルフェノール (1.1 g) および 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (1 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.1 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1) で精製して 5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (1.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、テトラ (n-ブチル) アンモニウムフルオリド (0.47 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/2 ~ 1/1) で精製し

40

50

て標記化合物 (1 . 1 5 g) を得た。

【 0 2 4 3 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.67 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.7-3.85 (2H, m), 3.91 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.63 (1H, s), 4.95-5.15 (4H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 6.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.39 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.53 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.0-7.15 (3H, m), 7.3-7.45 (7H, m)

【 0 2 4 4 】

参考例 3 6

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - フェノキシベンジル] - 3 - メチルフェノールの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - [4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルベンジル] - 3 - メチルフェノールを用いて参考例 3 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 4 5 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.41 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.55 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.75-3.85 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.2 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.48 (1H, s), 4.9-5.15 (4H, m), 5.15-5.25 (2H, m), 6.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.55-6.7 (3H, m), 7.3-7.5 (5H, m)

【 0 2 4 6 】

参考例 3 7

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 5 2 g) およびピリジン (0 . 5 m L) の塩化メチレン (5 m L) 溶液に氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 1 4 m L) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 . 5 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 3 / 2) で精製して標記化合物 (0 . 5 3 g) を得た。

【 0 2 4 7 】

^1H - NMR (CDCl_3) p p m :

1.63 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$), 4.1-4.15 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.95-5.15 (4H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.8 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3-7.45 (7H, m)

【 0 2 4 8 】

参考例 3 8

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに

10

20

30

40

50

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて参考例 37 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 4 9 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.38 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.6 (1H, d, J=16.9Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=16.9Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.9Hz), 4.98 (1H, d, J=7.7Hz), 5.0-5.1 (3H, m), 5.15-5.25 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=2.4Hz), 6.6 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.07 (1H, d, J=2.5Hz), 7.3-7.5 (5H, m)

10

【 0 2 5 0 】

参考例 39

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 5 3 g)、3 - プテン酸 (0 . 1 m L)、トリエチルアミン (0 . 4 2 m L)、酢酸パラジウム (I I) (1 4 m g) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (3 7 m g) のアセトニトリル (5 m L) 混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を 0 . 5 m o l / L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 2) で精製して標記化合物 (0 . 2 6 g) を得た。

20

【 0 2 5 1 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.62 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.2-3.25 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.97 (1H, d, J=17.4Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.6Hz), 4.95-5.15 (4H, m), 5.15-5.3 (2H, m), 6.05-6.15 (1H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=2.4Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=1.6Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.3-7.5 (7H, m)

30

【 0 2 5 2 】

参考例 40

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて参考例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

【 0 2 5 3 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.34 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.25 (2H, d, J=7.0Hz), 3.61 (1H, d, J=17.3Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=17.3Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 4.9-5.1 (4H, m), 5.1-5.25 (2H, m), 6.1-6.25 (1H, m), 6.35-6.45 (2H, m), 6.55-6.65 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.25-7.5 (5H, m)

50

【 0 2 5 4 】

実施例 17

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 2 6 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L)

溶液に 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (8 1 m g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 2 m g) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 1 2 g) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 m L) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を 1 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 2 / 3) で精製し、5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - { (1 E) - 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロパ - 1 - エニル } - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (0 . 2 2 g) を得た。これをメタノール (4 m L) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (5 0 m g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0 . 1 8 g) を得た。

10

20

【 0 2 5 5 】

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \quad \text{ppm} :$

1.42 (6H, s), 1.57 (3H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (2H, t, J=7.4Hz), 2.52 (2H, t, J=7.7Hz), 3.71 (1H, d, J=16.9Hz), 3.87 (1H, d, J=16.9Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2 Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.8Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=8.2Hz), 5.33 (1H, t, J=9.5Hz), 6.38 (1H, d, J=1.9Hz), 6.53 (1H, d, J=1.9Hz), 6.56 (1H, d, J=7.8Hz), 6.71 (1H, d, J=1.4Hz), 6.81 (1H, dd, J=7.8Hz, 1.4Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m)

30

【 0 2 5 6 】

実施例 18

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 ,

3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて実施例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

【 0 2 5 7 】

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \quad \text{ppm} :$

1.29 (3H, s), 1.46 (6H, s), 1.75-1.9 (2H, m), 1.93 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (2H, t, J=7.2Hz), 2.33 (3H, s), 2.51 (2H, t, J=7.7Hz), 3.58 (1H, d, J=16.8Hz), 3.88 (1H, d, J=16.8Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.4Hz), 5.0-5.2 (3H, m), 5.3 (1H, t, J=9.5Hz), 6.25-6.35 (1H, m), 6.4-6.45 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m)

【 0 2 5 8 】

50

参考例 4 1

2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - ヒドロキシフェノール
 4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸 (2 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (3 滴) の 1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 懸濁液に塩化チオニル (0.75 mL) を加え、70 で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、レゾルシノール (1.22 g) および塩化アルミニウム (1.24 g) を加え、60 で 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 mol / L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1 ~ 5 / 1) で精製して標記化合物 (2.38 g) を得た。

10

【0259】

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.28 (3H, s), 5.85-6.35 (2H, m), 6.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.5 (2H, m), 12.58 (1H, s)

【0260】

参考例 4 2

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェノール
 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - ヒドロキシフェノール (2.02 g) および炭酸カリウム (1.91 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液にベンジルブロミド (1.64 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 12 / 1) で精製して 1, 5 - ジベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) ベンゼン (1.95 g) を得た。得られた 1, 5 - ジベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) ベンゼン (1.85 g) および二臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体 (0.98 g) のジエチルエーテル (1.9 mL) - トルエン (14 mL) 懸濁液を 75 で一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol / L 塩酸を加え、室温で 30 分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol / L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 5 / 1) で精製して 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) フェノール (1.45 g) を得た。得られた 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾイル) フェノール (0.67 g) およびトリエチルアミン (0.28 mL) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、氷冷下クロロギ酸メチル (0.15 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (4.5 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.26 g) の水 (4.5 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して標記化合物 (0.59 g) を得た。

20

30

40

【0261】

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.26 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.68 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2.5Hz), 6.5 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.8 (1H, d, J=8.3Hz), 6.9 (1H, d, J=8.1Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.3-7.45 (6H, m)

【0262】

参考例 4 3

50

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェニル 2 , 3 , 4 ,
6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシカルボニルオキシ - 3 - メチル - 2 - (4 - ニトロベンジル) フェノールの
代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェノールを用
いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 6 3 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.2 (3H, s), 3.7 (1H, d,
J=16.4Hz), 3.76 (1H, d, J=16.4Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.7
Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 4.95-5.15 (4H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.58 (1
H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.65-6.8 (3H, m), 7.2 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.25-7.4
5 (6H, m)

10

【 0 2 6 4 】

参考例 4 4

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2
- メチルベンジル } フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコ
ピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 - フェノキシ
ベンジル) - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グ
ルコピラノシドの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルベンジル
) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用い
て参考例 3 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

【 0 2 6 5 】

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.8 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.2 (3H, s), 3.27 (2H, d,
J=7.1Hz), 3.7-3.9 (3H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.9Hz), 4.9
5-5.2 (4H, m), 5.2-5.35 (2H, m), 6.15-6.3 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=16.0Hz), 6.56
(1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.2 (2H
, m), 7.25-7.45 (5H, m)

【 0 2 6 6 】

実施例 1 9

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } -
2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチ
ル - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2
- フェノキシベンジル } - 3 - メチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル
- D - グルコピラノシドの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [(1 E) - 3
- カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルベンジル } フェニル 2 , 3 , 4 , 6 -
テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて実施例 1 7 と同様の方法で標
記化合物を得た。

40

【 0 2 6 7 】

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1.45 (6H, s), 1.72 (3H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3
H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.55 (2H, t, J=7.6Hz), 3.66 (1H, d, J=16.2Hz), 3.7-3.8 (1
H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.4Hz), 5.0-5.2 (2H, m), 5.24
(1H, d, J=8.0Hz), 5.37 (1H, t, J=9.4Hz), 6.4 (1H, dd, J=8.2Hz, 3.1Hz), 6.6-6.7 (2
H, m), 6.73 (1H, d, J=8.1Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.0 (1H, m)

【 0 2 6 8 】

実施例 2 0

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン

50

- 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド
 2 - (4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (81 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン (14 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (16 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (38 mg) およびトリエチルアミン (0.07 mL) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1 ~ 8/1) で精製し、5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (42 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.01 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (25 mg) を得た。

10

【0269】

20

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.4 (6H, s), 1.75-1.9 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.14 (2H, t, J=7.5Hz), 2.3-2.65 (8H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 3.98 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.82 (1H, d, J=7.2Hz), 6.33 (1H, d, J=1.9Hz), 6.55 (1H, d, J=1.8Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m)

【0270】

実施例 21

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - メチルベンジル) - 3 - メチルフェニル - D - グルコピラノシド
 2 - (4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - (4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて実施例 20 と同様の方法で標記化合物を得た。

30

【0271】

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.6 (8H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=16.9Hz), 4.77 (1H, d, J=7.6Hz), 6.38 (1H, d, J=2.0Hz), 6.5 (1H, d, J=8.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.0Hz), 6.78 (1H, d, J=8.0Hz), 6.97 (1H, s)

40

【0272】

実施例 22

5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - {3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - メチルベンジル)フェニル - D - グルコピラノシド
 2 - (4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テ

50

トラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて実施例 2 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 7 3 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.25 (5H, m), 2.4-2.55 (6H, m), 2.57 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35-3.5 (4H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.4Hz), 6.6 (1H, d, J=8.1Hz), 6.66 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85-7.0 (3H, m)

10

【 0 2 7 4 】

実施例 2 3

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - フェノキシ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル}プロピル)ベンジル]フェニル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (8 1 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液に 1 - (ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン (2 4 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 6 m g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (3 8 m g) およびトリエチルアミン (0 . 0 7 m L) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 ~ 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、2 - (4 - { 3 - [1 - { [4 - (ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド (5 2 m g) を得た。これをメタノール (2 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素粉末 (2 5 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (2 m L) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0 . 0 1 m L) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製して標記化合物 (2 1 m g) を得た。

20

30

【 0 2 7 5 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

1.4 (6H, s), 1.75-1.9 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.14 (2H, t, J=7.8Hz), 2.54 (2H, t, J=7.4Hz), 2.7 (4H, brs), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.75 (5H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 3.98 (1H, d, J=16.4Hz), 4.82 (1H, d, J=7.1Hz), 6.33 (1H, d, J=1.7Hz), 6.55 (1H, d, J=1.8Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.25-7.4 (2H, m)

40

【 0 2 7 6 】

実施例 2 4

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル}プロピル)ベンジル]フェニル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 -

50

ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて実施例 2 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 7 7 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 3.98 (1H, d, J=16.8Hz), 4.77 (1H, d, J=7.9Hz), 6.38 (1H, d, J=2.3Hz), 6.5 (1H, d, J=7.7Hz), 6.58 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=7.7Hz), 6.96 (1H, s)

【 0 2 7 8 】

実施例 2 5

5 - ヒドロキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - フェノキシベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - (4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて実施例 2 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 2 7 9 】

¹H - NMR (C D₃O D) p p m :

1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.25 (5H, m), 2.57 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.8 (4H, m), 3.35-3.75 (9H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.85-4.9 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.59 (1H, d, J=8.3Hz), 6.66 (1H, d, J=2.2Hz), 6.85-7.0 (3H, m)

【 0 2 8 0 】

試験例 1

ヒト S G L T 1 活性阻害作用確認試験

1) ヒト S G L T 1 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総 RNA (O r i g e n e) を、オリゴ d T をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 c D N A ライブラリーを作成した。この c D N A ライブラリーを鋳型として、H e d i g e r らにより報告されたヒト S G L T 1 (A C C E S S I O N : M 2 4 8 4 7) の 1 番から 2 0 0 5 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p c D N A 3 . 1 (-) (I n v i t r o g e n) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した D N A の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【 0 2 8 1 】

2) ヒト S G L T 1 安定発現株の樹立

ヒト S G L T 1 発現ベクターを S c a I で消化して直鎖状 D N A とした後、C H O - K 1 細胞にリポフェクション法 (E f f e c t e n e T r a n s f e c t i o n R e a g e n t : Q I A G E N) にて導入した。1 m g / m L G 4 1 8 (L I F E T E C N O L O G I E S) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル - - D - グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択して C S 1 - 5 - 1 1 D とし、以後、2 0 0 μ g / m L の G 4 1 8 存在下で培養した。

【 0 2 8 2 】

3) メチル - - D - グルコピラノシド (- M G) 取り込み阻害活性の測定

9 6 穴プレートに C S 1 - 5 - 1 1 D を 3 × 1 0⁴ 個 / 穴で播種し、2 日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (1 4 0 m M 塩化ナトリウム、2 m M 塩化カリウム、1 m M 塩化カルシウム、1 m M 塩化マグネシウム、1 0 m M 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 m M トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 p H 7 . 4) には、非放射ラベル体 (S i g m a) と ¹⁴C ラベル体 (A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h) の - M G 混合

10

20

30

40

50

物を最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM - MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液(- MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 µL加え、37 °Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴あたり75 µLずつ加え37 °Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴あたり180 µLの洗浄用緩衝液(10 mM非ラベル体 - MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴あたり75 µLの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 µLのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル - D - グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル - D - グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC₅₀値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

10

【0283】

【表1】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例2	139
実施例3	114
実施例9	52

20

【0284】

試験例2

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

30

1) 糖尿病モデルラットの作製

8週齢のラットにニコチンアミド(230 mg/kg)を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン(85 mg/kg)を尾静脈注射した。投与1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷(2 g/kg)試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が300 mg/dL以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

【0285】

2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水に溶解した薬物(1 mg/kg)を、対照群には蒸留水のみを経口投与した。薬物投与直後に、17.25 kcal/kgの液体飼料(オリエンタル酵母工業: No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合)を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースBテストワコー(和光純薬)にて定量した。薬物投与直前(0時間)および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表2の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

40

【0286】

【表 2】

試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)		
	0 時間	0.5 時間	1 時間
対照群	122 ± 6	258 ± 32	260 ± 35
実施例 9	125 ± 8	147 ± 7	167 ± 15

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	43/00 1 2 3

(72)発明者 伊佐治 正幸
長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第01/074835(WO,A1)
国際公開第02/064606(WO,A1)
国際公開第02/044192(WO,A1)
国際公開第02/028872(WO,A1)
国際公開第01/068660(WO,A1)
国際公開第01/074834(WO,A1)
Carbohydrate Research, 1985年, 142, 333-337
Diabetes, 1999年, 48, 1794-1800

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 H 1 5 / 2 0 3
A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 4 ~ 7 0 6
A 6 1 K 9 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 3 / 0 4 ~ 1 0
A 6 1 P 9 / 0 4 ~ 1 2
A 6 1 P 1 9 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)