

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-117651

(P2006-117651A)

(43) 公開日 平成18年5月11日(2006.5.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7064 (2006.01)	A 6 1 K 31/7064	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-275500 (P2005-275500)	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成17年9月22日 (2005.9.22)	(74) 代理人	100115406 弁理士 佐島 宗一
(31) 優先権主張番号	特願2004-279657 (P2004-279657)	(72) 発明者	柿沼 浩行 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平成16年9月27日 (2004.9.27)	(72) 発明者	佐藤 正和 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	天田 英明 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

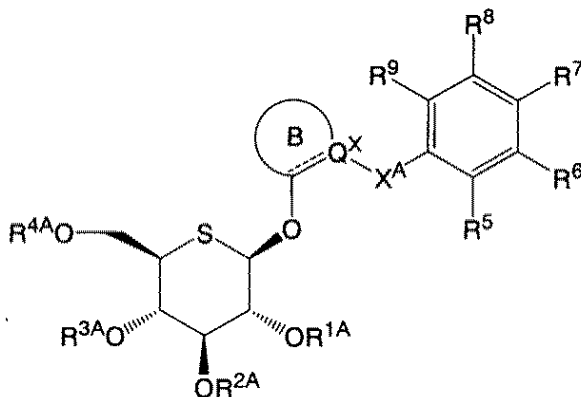
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SGLT2の活性阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す医薬の提供。

【解決手段】下記式で表される5-チオ-D-グルコピラノシド化合物若しくは塩又はそれらの水和物。



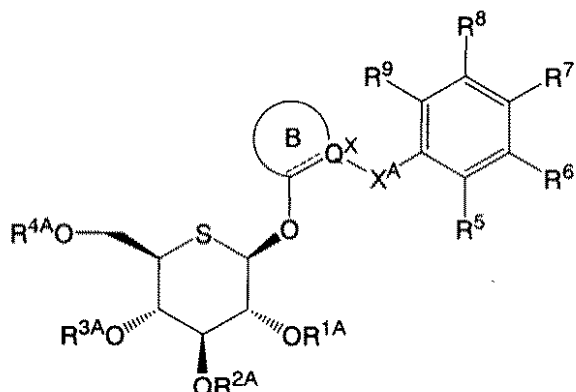
[式中、Bは、ヘテロアール基であり、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}及びR^{4A}は同一又は異なってH、C₂₋₁₀アシル基、C₇₋₁₀アラルキル基等であり、Q^xはN又はCであり、X^Aは-(CH₂)_n-、-CO(CH₂)_n-等である。R⁵~R⁹は同一又は異なってH；ハロゲン；

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式で表される 5 - チオ - - D - グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【化 1】



10

[式中、

B で示される環は、任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリアル環であり、
 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 及び R^{4A} は同一又は異なって水素原子、 C_{2-10} アシル基、 C_{7-10} アラルキル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-10} アシル基又は C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルコキシカルボニル基であり、

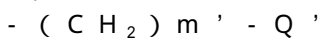
20

Q^X は N 又は C であり、

X^A は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-NHCO(CH_2)_n-$ (n は 0 ~ 3 の整数である)、 $-COCH=CH-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ である。但し、 Q^X が N である場合には、 X^A は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-C(OH)(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ (n は 0 ~ 3 の整数である。) 又は $-COCH=CH-$ である。

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；式

30



{ 式中、 m' は、0 ~ 4 の整数であり、 Q' は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{2-10} アシルオキシ基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； C_{2-10} アシルアミノ基； C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノ基； N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基；カルバモイル基； N -(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基；若しくは N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基である。} で示される基；又は

1 ~ 4 個の置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基、アリアル基、 C_{7-10} アラルキル基、アリアルオキシ基、 C_{7-10} アラルキルオキシ基、 C_{7-10} アラルキルアミノ基、ヘテロアリアル基若しくは 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基である (ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される) 。]

40

【請求項 2】

X^A が $-(CH_2)_n-$ 又は $-CO(CH_2)_n-$ (n は 0 - 3 の整数である) である請求項 1 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 3】

X^A が $-CH_2-$ 又は $-CO-$ である請求項 1 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容

50

される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

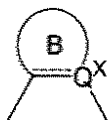
【請求項 4】

X^A が $-CH_2-$ である請求項 1 に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 5】

式

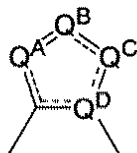
【化 2】



10

で表される部分が、式

【化 3】



[式中、 $Q^A \sim Q^D$ において、いずれか 1 つ以上が窒素原子であり、その他が独立して $C-Z^Y$ である、但し、 Q^D が C である場合、環内窒素原子のいずれか 1 つは Z^X で置換されることができ

20

る) (ここで、 Z^X は、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アシル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、「ハロゲン原子； C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基； C_{2-10} アシルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノ基； N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基； N -(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基；及び N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基」からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは C_{7-10} アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 Z^Y は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、「ハロゲン原子；水酸基；及び C_{1-6} アルコキシ基」からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、カルボキシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)] で表される基である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

30

【請求項 6】

式

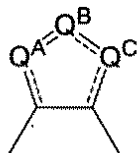
【化 4】



40

で表される部分が、式

【化 5】



50

[式中、 Q^A がNであって、 Q^B がN - Z^1 であるとき、若しくは Q^A がN - Z^2 であって、 Q^B がNであるとき、 Q^C はC - Z^3 であり、又は Q^B がNであって、 Q^C がN - Z^4 であるとき、若しくは Q^B がN - Z^5 であって、 Q^C がNであるとき、 Q^A はC - Z^6 である

(ここで、 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及び Z^5 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アシル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、「ハロゲン原子； C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基； C_{2-10} アシルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノ基；N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基；N-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基；及びN,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基」からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは C_{7-10} アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 Z^3 及び Z^6 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、「ハロゲン原子；水酸基；及び C_{1-6} アルコキシ基」からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、カルボキシ基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)]で表されるピラゾール基である請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

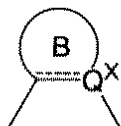
10

【請求項7】

式

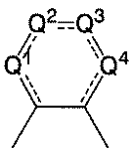
20

【化6】



で表される部分が、式

【化7】



30

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、C - Z^7 (式中、 Z^7 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。) で表される基である。]で表されるピリジル基である請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

40

【請求項8】

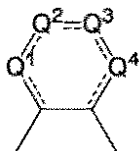
式

【化8】



で表される部分が、式

【化 9】



[式中、 Q^1 及び Q^3 がNであるとき、 Q^2 及び Q^4 は、独立して、 $C - Z^8$ であるか、又は Q^2 及び Q^4 がNであるとき、 Q^1 及び Q^3 が独立して、 $C - Z^9$ （式中、 Z^8 及び Z^9 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基である。]で表されるピリミジル基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

10

【請求項 9】

式

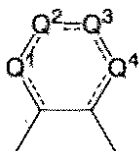
【化 10】



20

で表される部分が、式

【化 11】



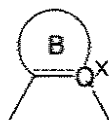
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 Q^1 及び Q^2 、 Q^2 及び Q^3 、又は Q^3 及び Q^4 がNであり、その他が $C - Z^{10}$ （式中、 Z^{10} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基である。]で表されるピリダジニル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

30

【請求項 10】

式

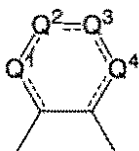
【化 12】



40

で表される部分が、

【化 13】



[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 Q^1 及び Q^4 がNであり、その他が $C - Z^{11}$ （式中、 Z^{11} は、

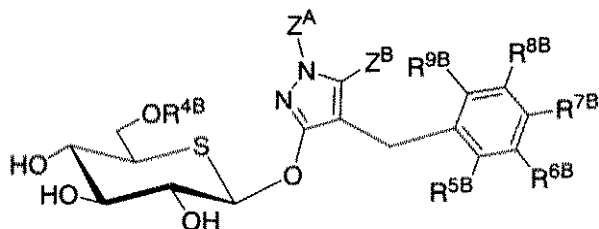
50

独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基ある。]で表されるピラジニル基である請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項11】

下記式で表される5-チオ- -D-グルコピラノシド化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

【化14】



(式中、 Z^A は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ベンジル基、 C_{2-10} アシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基であり、 Z^B は C_{1-6} アルキル基又はハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキルチオ基であり、 R^{4B} は水素原子、 C_{2-10} アシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)

【請求項12】

ナトリウム依存性グルコース供輸送体2の活性阻害剤である請求項1~11のいずれか1項記載の医薬。

【請求項13】

糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項1~12のいずれか1項記載の医薬。

【請求項14】

請求項1~13のいずれか1項に記載の医薬、並びにPPAR α アゴニスト；PPAR β/δ アゴニスト；PPAR γ アゴニスト；及びPPAR α/δ アゴニストからなる群から選択されるインスリン感受性増強薬、グリコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤を組み合わせる医薬。

【請求項15】

請求項1~13のいずれか1項に記載の医薬、並びに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、スクアレン合成酵素阻害薬、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、低比重リポタンパク受容体促進薬、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剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤を組み合わせる医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腎臓に特異的に存在しているグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体2(SGLT2)の活性を阻害する5-チオ- -D-グルコピラノシド化合物を有効成分とする医薬、特に糖尿病治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ピグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ピグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された（非特許文献1、2）。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）によることが明らかとなった（非特許文献3）。 10

【0003】

この様な背景から、SGLT2阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている（特許文献1～10等）。

【0004】

また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた（特許文献11～13 20）。

しかしながら、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した5-チオグルコースの誘導体に関しては、-選択的グリコシル化の化学合成法がなかったため、5-チオ-D-グルコピラノシド化合物に関する報告例は一切ない。したがって、5-チオ-D-グルコピラノシド誘導体のSGLT2阻害作用に関する報告もない。

【0005】

【非特許文献1】J. Clin. Invest., 第80巻, 1037項, 1987年

【非特許文献2】J. Clin. Invest., 第87巻, 1510項, 1987年

【非特許文献3】J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年

【特許文献1】ヨーロッパ特許公開EP0850948号 30

【特許文献2】国際特許公開W00168660号

【特許文献3】国際特許公開W00116147号

【特許文献4】国際特許公開W00174834号

【特許文献5】国際特許公開W00174835号

【特許文献6】国際特許公開W00253573号

【特許文献7】国際特許公開W00268439号

【特許文献8】国際特許公開W00268440号

【特許文献9】国際特許公開W00236602号

【特許文献10】国際特許公開W00288157号

【特許文献11】米国特許US20010041674号 40

【特許文献12】国際特許公開W00127128号

【特許文献13】国際特許公開W00283066号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す医薬を提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、5-チオ-D-グ 50

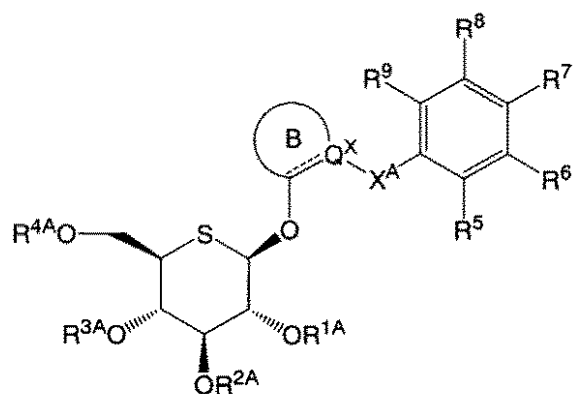
ルコピラノシドを選択的に合成できる方法を発見して、その方法によりヘテロアリアル5-チオ-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を合成し、これらの化合物がSGLT2阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、下記式(I)

【0009】

【化1】



(I)

10

【0010】

[式中、

20

Bで示される環は、任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリアル環であり、
R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}及びR^{4A}は同一又は異なって水素原子、C₂₋₁₀アシル基、C₇₋₁₀アラルキル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシC₂₋₁₀アシル基又はC₁₋₆アルコキシC₂₋₆アルコキシカルボニル基であり、

Q^XはN又はCであり、

X^Aは-(CH₂)_n-、-CO(CH₂)_n-、-C(OH)(CH₂)_n-、-O-(CH₂)_n-、-CONH(CH₂)_n-、-NHCO(CH₂)_n- (nは0~3の整数である)、-COCH=CH-、-S-又は-NH-である。但し、Q^XがNである場合には、X^Aは-(CH₂)_n-、-CO(CH₂)_n-、-C(OH)(CH₂)_n-、-CONH(CH₂)_n- (nは0~3の整数である。)又は-COCH=CH-である。

30

【0011】

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は同一又は異なって水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基；式

- (CH₂)_{m'} - Q'

{式中、m'は、0~4の整数であり、Q'は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₂₋₁₀アシルオキシ基；C₂₋₁₀アシル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₁₋₆アルキルスルフィニル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；-NHC(=O)H；C₂₋₁₀アシルアミノ基；C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノ基；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基；カルバモイル基；N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基；若しくはN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基である。}で示される基；又は

40

1~4個の置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキルオキシ基、アリアル基、C₇₋₁₀アラルキル基、アリアルオキシ基、C₇₋₁₀アラルキルオキシ基、C₇₋₁₀アラルキルアミノ基、ヘテロアリアル基若しくは4~6員ヘテロシクロアルキル基である(ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される。)で表される5-チオ-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬である。

50

【0012】

他の本発明は、ナトリウム依存性グルコース共輸送体2の活性阻害剤である前記の医薬である。

【0013】

他の本発明は、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である前記の医薬である。

【0014】

他の本発明は、前記の医薬、並びにPPAR アゴニスト；PPAR / アゴニスト；PPAR アゴニスト；及びPPAR / / アゴニストからなる群から選択されるインスリン感受性増強薬、グリコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤を組み合わせる医薬である。

10

【0015】

他の本発明は、前記の医薬、並びに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、スクアレン合成酵素阻害薬、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、低比重リポタンパク受容体促進薬、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剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤を組み合わせる医薬である。

【0016】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

20

本発明において、「C_{x-y}」とは、その後続く基がx~y個の炭素原子を有することを示す。

「ヘテロアリアル環」とは、O、S及びNから選択された1つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環であり、その環系に5~10原子を有する前記芳香族複素環が好ましい。例えば、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、チアジアゾリル環、イミダゾリル環、フリル環、チエニル環、オキサゾリル環、イソオキサゾリル環、ピロリル環、(1,2,3)-及び(1,2,4)-トリアゾリル環、テトラゾリル環、ピリジル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、ピリダジニル環、トリアジニル環、ピラニル環、オキサジアゾリル環、フラザニル環、キノリル環、イソキノリル環、ベンゾフラニル環、イソベンゾフラニル環、インドリル環、イソインドリル環、インダゾリル環、ベンズイミダゾリル環、ベンズトリアゾリル環、ベンゾオキサゾリル環、ベンゾチアゾリル環、ベンゾ[b]チオフェニル環、ベンゾチアジアゾリル環、フタラジニル環、ナフチリジニル環、キノキサリニル環、キナゾリニル環、シノリニル環等が挙げられる。

30

【0017】

また、「ヘテロアリアル環」には、芳香族複素環基が部分的に飽和された、単環を有する縮合環も含まれる。例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル環、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾトリアゾリル環、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾオキサゾリル環、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾチアゾリル環、ベンゾ[1,3]オキサチオリル環、ベンゾ[1,3]ジオキソリル環、2H-クロメニル環等が挙げられる。

40

【0018】

部分的に飽和された縮合複素環は、=Oで置換されることができる。その例としては、2-オキソ-1,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、3-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダゾリル環、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル環、2-オキソ-3H-ベンゾチアゾリル環、2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオリル環、2-オキソ-ベンゾ[1,3]ジオキソリル環、2-オキソ-クロメニル環等が挙げられる。

【0019】

B環における置換されてもよい「任意の置換基」は、例えば、=O；ハロゲン原子；水酸基；-NH₃⁺；-N(CH₃)₃⁺；-BH₃⁻；-O⁻；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上（例えば、1~6個、好ましくは、1~4個）の置換基で置換されても

50

よい C_{1-6} アルキル基 ; 式

- (C H₂)_m - Q

{式中、mは、0 ~ 4の整数(好ましくはmは0である)であり、Qは、ホルミル基 ; アミノ基 ; ニトロ基 ; シアノ基 ; カルボキシ基 ; スルホン酸基 ; ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ; C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基 ; C_{2-10} アシルオキシ基 ; C_{2-10} アシル基 ; C_{2-6} アルコキシカルボニル基 ; C_{1-6} アルキルチオ基 ; C_{1-6} アルキルスルフィニル基 ; C_{1-6} アルキルスルホニル基 ; - N H C (= O) H ; C_{2-10} アシルアミノ基 ; C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 ; C_{1-6} アルキルアミノ基 ; N, N - ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基 ; カルバモイル基 ; N - (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル基 ; 若しくは N, N - ジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル基である}で示される基 ; 又は

10

1 ~ 4個の置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基、アリール基、 C_{7-10} アラルキル基、アリールオキシ基、 C_{7-10} アラルキルオキシ基、 C_{7-10} アラルキルアミノ基、ヘテロアリール基若しくは4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル基 {ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-10} アシル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、N - (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル基及びN, N - ジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル基からなる群から選択される(好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される。)}等が挙げられる。

20

【0020】

「 C_{1-6} アルコキシ C_{2-10} アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の C_{1-6} アルコキシ基と C_{2-10} アシル基との複合した形態を有している。好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルカノイル基が挙げられる。

「 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の C_{1-6} アルコキシ基と C_{2-6} アルコキシカルボニル基との複合した形態を有している。

「 C_{2-10} アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2 ~ 10個の脂肪族アシル基(好ましくは、 C_{2-6} アルカノイル基である)及び芳香族アシル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

30

【0021】

「 C_{7-10} アラルキル基」とは、炭素原子数7 ~ 10個のアリールアルキル基をいい、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基が挙げられる。

「 C_{1-6} アルコキシ基」は、炭素原子を1 ~ 6個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。 C_{1-4} アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、tert - ブトキシ基などが挙げられる。

【0022】

「 C_{2-6} アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の C_{1-5} アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基が好ましい。

40

【0023】

「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素原子を1 ~ 6個有する直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、tert - ブチル基、sec - ブチル基、n - ペンチル基、tert - アミル基、3 - メチルブチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

【0024】

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。

50

「ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換された C_{1-6} アルキル基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロブチル基、1,3-ジフルオロプロパ-2-イル基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基が好ましい。

【0025】

「水酸基で置換された C_{1-6} アルキル基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）の水酸基によって置換されたアルキル基を示し、好ましくは、1個の水酸基によって置換された C_{1-6} アルキル基であるヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、より好ましくは、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基である。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基（1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基等）、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。

10

【0026】

「ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルコキシ基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基、1,1,1-トリフルオロプロポキシ基、1,1,1-トリフルオロブトキシ基等が挙げられる。中でも、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基が好ましい。

20

【0027】

「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基」は、例えば、メトキシメトキシ基等が挙げられる。

「 C_{2-10} アシルオキシ基」とは、 C_{2-10} アシル基と-O-が複合した形態を有しており、好ましくは、 C_{2-6} アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ基）、ベンゾイルオキシ基である。

「 C_{1-6} アルキルチオ基」は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基（-S-）が複合した形態を有しており、 C_{1-4} アルキルチオ基が好ましい。 C_{1-6} アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。

30

「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」は C_{1-6} アルキル基とスルフィニル基（-SO-）が複合した形態を有しており、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基が好ましい。

「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」は C_{1-6} アルキル基とスルホニル基（-SO₂-）が複合した形態を有しており、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基が好ましい。

【0028】

「 C_{2-10} アシルアミノ基」は C_{2-10} アシル基とアミノ基が複合した形態を有しており、アセチルアミノ基が好ましい。

「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基」は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メタンスルホニルアミノ基やエタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

40

「 C_{1-6} アルキルアミノ基」は、 C_{1-6} アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メチルアミノ基やエチルアミノ基等が挙げられる。

【0029】

「N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基」は、2個の C_{1-6} アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基等が挙げられる。

「N-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基」は、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N-(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニル基であり、N-メチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基」は、N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)ア

50

ミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N, N - ジ(C₁₋₄アルキル)アミノカルボニル基であり、N, N - ジメチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0030】

- (CH₂)_m - Q 及び - (CH₂)_{m'} - Q' において、m 及び m' が 1 以上の整数である場合の例を以下に挙げる。

Q 及び Q' が C₁₋₆アルコキシ基である場合は、メトキシメチル基等が挙げられる。

Q 及び Q' がアミノ基である場合は、アミノメチル基等が挙げられる。

Q 及び Q' が C₂₋₁₀アシルオキシ基である場合は、アセチルオキシメチル基、ベンゾイルオキシエチル基等が挙げられる。

10

Q 及び Q' が C₂₋₁₀アシルアミノ基である場合は、アセチルアミノメチル基等が挙げられる。

Q 及び Q' が N, N - ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基である場合は、N, N - ジメチルアミノメチル基等が挙げられる。

【0031】

「C₃₋₇シクロアルキル基」は、炭素原子を 3 ~ 7 個有する環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。中でも、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましい。

「ハロゲン原子で置換された C₃₋₇シクロアルキル基」は、その基上の水素原子が 1 個以上（例えば、1 ~ 6 個、好ましくは、1 ~ 4 個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換された C₃₋₇シクロアルキル基を示す。

20

「C₃₋₇シクロアルキルオキシ基」とは、C₃₋₇シクロアルキル基と - O - が複合した形態を有しており、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基等が挙げられる。

【0032】

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基（1 - ナフチル基、2 - ナフチル基を含む）等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

「アリールオキシ基」とは、アリール基と - O - が複合した形態を有しており、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基等が挙げられる。

「C₇₋₁₀アラルキルオキシ基」は、C₇₋₁₀アラルキル基と - O - が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基等が挙げられる。

30

「C₇₋₁₀アラルキルアミノ基」は、C₇₋₁₀アラルキル基と - NH - が複合した形態を有しており、例えば、ベンジリアミノ基、フェニルエチリアミノ基等が挙げられる。

「4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に少なくとも 1 個のヘテロ原子（酸素原子、窒素原子又は硫黄原子）を含有する 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基をいい、例えば、環内に一つ以上の窒素原子を有し、また一つ以上の酸素原子、硫黄原子が存在してもよい環状アミノ基などが挙げられる。例えば、モルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1 - ピロリジニル基などが挙げられる。

置換されたヘテロシクロアルキル基の例としては、C₁₋₆アルキル基で置換されたヘテロシクロアルキル基が挙げられる。

【0033】

40

また、「製薬学的に許容される塩」とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N - アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸

50

塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩等を挙げることができる。

【発明の効果】

【0034】

本発明により、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す医薬を提供することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

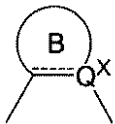
【0035】

本発明に係る化合物の好ましい態様を以下に挙げる。

式

【0036】

【化2】



【0037】

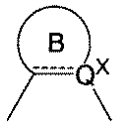
で表されるヘテロアリアル環は、好ましくは、置換されてもよい5又は6員の芳香族複素環であり、より好ましくは、置換されてもよい環構成原子として窒素を有する芳香族複素環である。「環構成原子として窒素を有する芳香族複素環」の例としては、ピロリル環、ピラゾリル環、イミダゾリル環、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル環、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル環、テトラゾリル環、ピリジル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、ピリダジニル環等が挙げられる。

【0038】

式

【0039】

【化3】

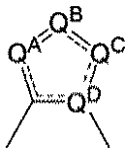


【0040】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示される。

【0041】

【化4】



【0042】

[式中、 $Q^A \sim Q^D$ において、いずれか1つ以上が窒素原子であり、その他が独立してC-Z^Yである、但し、 Q^D がCである場合、環内窒素原子のいずれか1つはZ^Xで置換されることができる(ここで、Z^Xは、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₁₀アシル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、「ハロゲン原子；C₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；C₂₋₁₀アシル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₁₋₆アルキルスルフィニル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；C₂₋₁₀アシルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノ基；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基；N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基；及びN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基」から

10

20

30

40

50

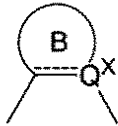
なる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは C_{7-10} アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 Z^Y は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、「ハロゲン原子；水酸基；及び C_{1-6} アルコキシ基」からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、カルボキシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)]

【 0 0 4 3 】

式

【 0 0 4 4 】

【 化 5 】

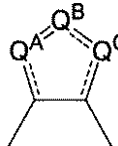


【 0 0 4 5 】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示されるピラゾール環である。

【 0 0 4 6 】

【 化 6 】



【 0 0 4 7 】

[式中、 Q^A が N であって、 Q^B が $-N-Z^1$ であるとき、若しくは Q^A が $N-Z^2$ であって、 Q^B が N であるとき、 Q^C は $C-Z^3$ であり、又は Q^B が N であって、 Q^C が $N-Z^4$ であるとき、若しくは Q^B が $N-Z^5$ であって、 Q^C が N であるとき、 Q^A は $C-Z^6$ である

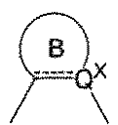
(ここで、 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及び Z^5 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-10} アシル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、「ハロゲン原子； C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基； C_{2-10} アシルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノ基；N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基；N-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基；及び N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基」からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは C_{7-10} アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 Z^3 及び Z^6 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、「ハロゲン原子；水酸基；及び C_{1-6} アルコキシ基」からなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、カルボキシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)]

【 0 0 4 8 】

式

【 0 0 4 9 】

【 化 7 】



【 0 0 5 0 】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示されるピリジル環である。

【 0 0 5 1 】

10

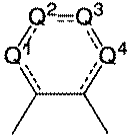
20

30

40

50

【化 8】



【0052】

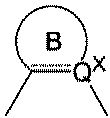
[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、 $C - Z^7$ (式中、 Z^7 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基である。]

【0053】

式

【0054】

【化 9】

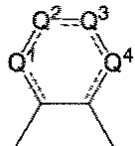


【0055】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示されるピリミジル環である。

【0056】

【化 10】



【0057】

[式中、 Q^1 及び Q^3 がNであるとき、 Q^2 及び Q^4 は、独立して、 $C - Z^8$ であるか、又は Q^2 及び Q^4 がNであるとき、 Q^1 及び Q^3 が独立して、 $C - Z^9$ (式中、 Z^8 及び Z^9 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基である。]

【0058】

式

【0059】

【化 11】



【0060】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示されるピリダジニル環である。

【0061】

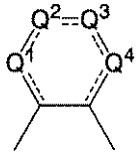
10

20

30

40

【化 1 2】



【0062】

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 Q^1 及び Q^2 、 Q^2 及び Q^3 、又は Q^3 及び Q^4 がNであり、その他がC - Z^{10} (式中、 Z^{10} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基である。]

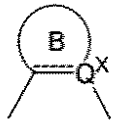
10

【0063】

式

【0064】

【化 1 3】



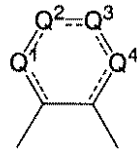
20

【0065】

で表される環の他の好ましい態様は、下式で示されるピラジニル環である。

【0066】

【化 1 4】



【0067】

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 Q^1 及び Q^4 がNであり、その他がC - Z^{11} (式中、 Z^{11} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、N, N - ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-10} アシルアミノ基、 C_{2-10} アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基である。)で表される基ある。]

30

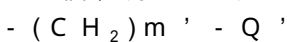
【0068】

X_A の好ましい例は、 $-(CH_2)_n-$ 及び $-CO(CH_2)_n-$ (n は0 - 3の整数である)であり、より好ましくは、 $-CH_2-$ 及び $-CO-$ であり、さらに好ましくは、 $-CH_2-$ である。

【0069】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 の好ましい例は、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上(例えば、1 - 6個、好ましくは、1 - 4個)で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；式

40



{ 式中、 m' は、0 - 4の整数(より好ましくは、 m' は0である)であり、 Q' は、カルボキシ基； C_{2-10} アシルオキシ基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基}；又は

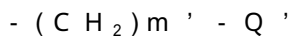
1 - 4個の置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基、アリール基、 C_{7-10} アラルキル基、アリールオキシ基、 C_{7-10} アラルキルオキシ基

50

若しくはヘテロアリール基（ここで置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される。）である。

【0070】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 のより好ましい例は、水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；式



{式中、 m' は、0～4の整数（より好ましくは、 m' は0である）であり、 Q' は、カルボキシ基； C_{2-10} アシルオキシ基； C_{2-10} アシル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基である。}；又は

「ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基」からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{7-10} アラルキルオキシ基若しくはヘテロアリール基である。

【0071】

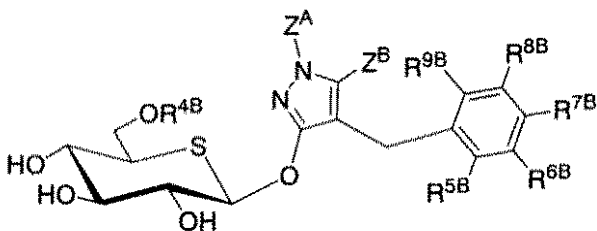
さらに好ましくは、 R^7 のみが上記の好ましい例又はより好ましい例から選択される置換基であり、他の R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 は、水素原子；ハロゲン原子；又は1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基である。

【0072】

また、本発明に係る好ましい化合物として、下記式で表される5-チオ-D-グルコピラノシド化合物を挙げることができる。

【0073】

【化15】



【0074】

(式中、 Z^A は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ベンジル基、 C_{2-10} アシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基であり、 Z^B は C_{1-6} アルキル基又はハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキルチオ基であり、 R^{4B} は水素原子、 C_{2-10} アシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である。)

【0075】

さらに、以下に挙げるいずれかの具体的な化合物が好ましい。

4'-[(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシド(化合物1)

4'-[(4'-エチルベンジル)-5'-メチル]-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシド(化合物2)

4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシド(化合物3)

4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシド(化合物4)

4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-

10

20

30

40

50

- イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 5)
 4' - [(2' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル - 1' H -
 ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 6)
 【0076】
 1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メチルフェニル)メチル] - 5' - メ
 チル - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 7)
 1' - エトキシカルボニル - 4' - [(4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル
 - ピラゾール - 3' - イル 6 - O - エトキシカルボニル - 5 - チオ - - D - グルコピ
 ラノシド (化合物 8)
 4' - (4' - メチルチオベンジル) - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 10
 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 9)
 4' - (4' - メタンスルホニルベンジル) - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' -
 イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 10)
 【0077】
 1' - エトキシカルボニル - 4' - [(4' - エチルフェニル)メチル] - 5' - メチル -
 ピラゾール - 3' - イル 6 - O - エトキシカルボニル - 5 - チオ - - D - グルコピラ
 ノシド (化合物 11)
 4' - (4' - シクロプロピルベンジル) - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' -
 イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 12)
 4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - トリフルオロメチル - 1 20
 ' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 13)
 1' - シクロブチル - 4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - トリフルオロメチル -
 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 14)
 4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - (1', 3' - ジフルオロ - 2' - プロピル) -
 5' - トリフルオロメチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グル
 コピラノシド (化合物 15)
 1' - ベンジル - 4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - トリフルオロメチル - 1'
 H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 16)
 【0078】
 4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - イソプロピル - 1' H - ピラゾール - 3' - イ 30
 ル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 17)
 4' - [(2' - ベンジルオキシフェニル)メチル] - 5' - イソプロピル - 1' H - ピラ
 ゴール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 18)
 1' - (4' - メチルフェニル) - 4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - メチル - 1'
 H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 19)
 4' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラ
 ノシド (化合物 20)
 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 2' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラ
 ノシド (化合物 21)
 2' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラ 40
 ノシド (化合物 22)
 3' - (4' - エチルベンジル) - 1' H - ピラジン - 2' - イル 5 - チオ - - D -
 グルコピラノシド (化合物 23)
 5' - (エチルベンジル) - 2', 6' - ジメチル - 3' H - ピリミジン - 4' - イル 5
 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 24)
 3' - (4' - エチルベンジル) - 4', 6' - ジメチルピリジン - 2' - イル 5 - チオ
 - - D - グルコピラノシド (化合物 25)
 【0079】
 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 4' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラ
 ノシド (化合物 26)

4' - (4' - シクロプロピルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 27)

4' - (4' - イソプロピルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 28)

4' - (4' - メトキシベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 29)

4' - [4' - (1' - ヒドロキシ - 1' - メチル - エチル)ベンジル]ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 30)

4' - (4' - メトキシカルボニルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 31)

【0080】

4' - [4' - (2' - ヒドロキシエチル)ベンジル]ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 32)

4' - (3' - フルオロ - 4' - メトキシベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 33)

3' - (4' - メトキシベンジル)ピリジン - 2' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 34)

4' - (2' - フルオロ - 4' - メトキシベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 35) 6' - (N - アセチルアミノ) - 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 2' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 36)

4' - (4' - ピラゾール - 1' - イルベンジル)ピリジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 37)

4' - (4' - エチルベンジル) - ピリダジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (化合物 38)

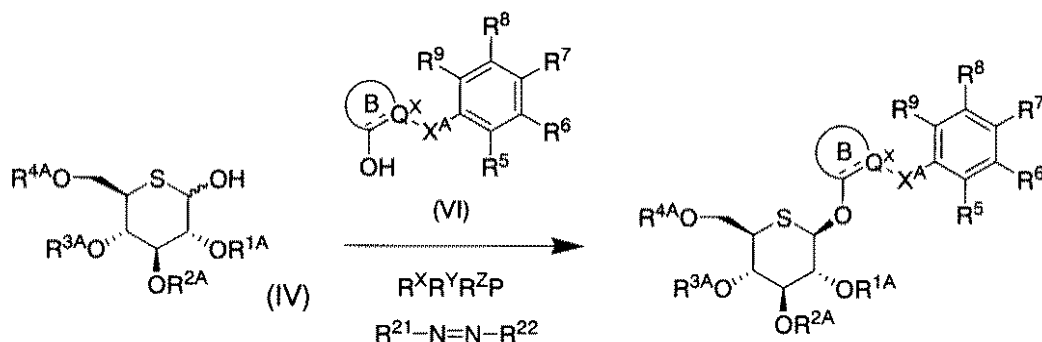
【0081】

本発明に係る化合物の製造方法を以下に説明する。

下記スキームにより、式(IV)の5 - チオ - D - グルコピラノシド化合物と式(VI)のヘテロアリールアルコールとを、 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類及び $R^{21} - N = N - R^{22}$ で示されるアゾ試薬を用いる光延反応 (Org. Reactions, 第42巻, 第335項) 条件下で反応させることによってヘテロアリール 5 - チオ - - D - グルコピラノシド化合物を製造することができる。

【0082】

【化16】



【0083】

さらに、必要に応じて糖水酸基等の保護基の脱保護を行うか、あるいは必要に応じてプロドラッグ化を行い本発明化合物を製造することができる。

「ヘテロアリールアルコール」とは、ヘテロアリールにOH基が置換された化合物であり、ケト - エノール互変異性体のケト型も包含する。

【0084】

10

20

30

40

50

「 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類」において、 $R^X \sim R^Z$ は同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル基、トリル基）、ピリジル基、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基）である。ホスフィン類の好ましい例としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリトリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等が挙げられる。中でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。

【0085】

「 $R^{21} - N = N - R^{22}$ で示されるアゾ試薬」において、 R^{21} 及び R^{22} は同一又は異なって、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基、*N,N*-ジ C_{1-4} アルキルアミノカルボニル基、又はピペリジノカルボニル基を示す。アゾ試薬の好ましい例としては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート、1,1'-アゾビス(*N,N*-ジメチルホルムアミド)や1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどが挙げられる。

10

【0086】

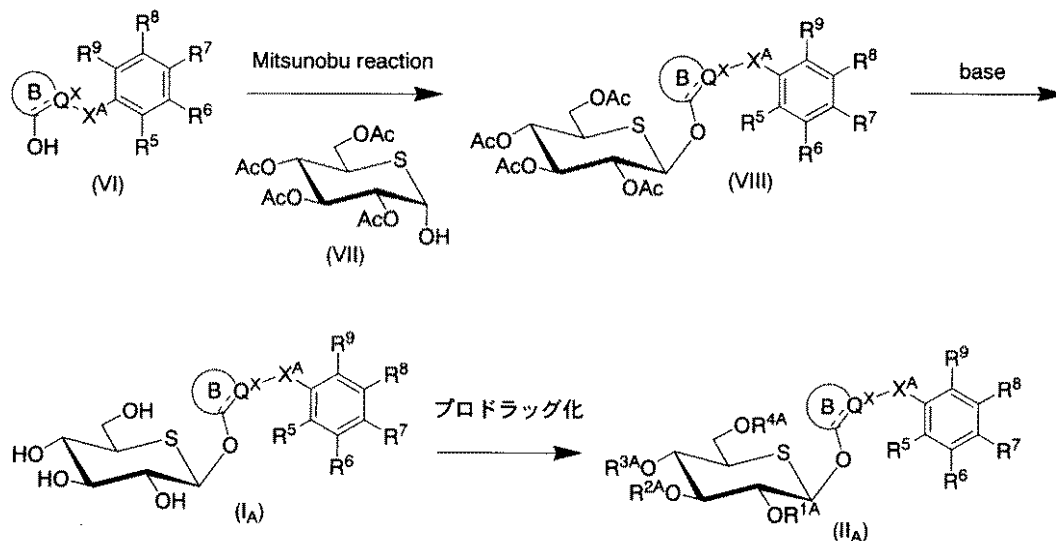
反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンであり、より好ましくはトルエンである。

20

反応温度は - 20 から室温が好ましい。

【0087】

【化17】



30

【0088】

式(VI)のヘテロアリールアルコールと糖水酸基を保護基(例えば、アセチル基等のアシル基)で保護した5-チオグルコース(VII)とを上述した条件の光延反応によって、5-チオ-D-グルコシド化合物(VIII)を選択的に製造することができる。その後、化合物(VIII)の糖水酸基等の保護基(例えば、アセチル基等のアシル基)を除去する又は以下に説明するように反応収率をあげるために導入した置換基を除去する若しくは他の置換基に変換することによって、化合物(I_A)を得、その後、任意にプロドラッグ化することによって、化合物(II_A)を得ることができる。

40

【0089】

保護基の除去は、水酸基の保護基の場合、例えば以下のような条件を用いておこなうことができる。水酸基の保護基がアシル基である場合においては、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等

50

の塩基を用いることができる。また、保護基がアセタール基である場合においては、塩酸、酢酸、p - トルエンスルホン酸 1 水和物等を用いることができる。また、保護基がシリル基である場合においては、n-Bu₄NF、フッ化水素 - ピリジン等を用いることができる。保護基がアラルキル基である場合においては、Pd活性炭 - 水素等を用いることができる。

【0090】

上記保護基の除去反応に適切な溶媒はメタノール、エタノール、含水メタノール等である。

【0091】

プロドラッグ化は、適切な溶媒(コリジン、ピリジン、N, N - ジメチルホルムアミド等)中にて、酸無水物、クロロギ酸エステルなどの試薬を用いて、グリコシドの水酸基及びヘテロアリール基(例えば、ピラゾールの場合、1位の窒素)のプロドラッグ化を行い、本発明化合物(II_A)(ここで、R^{1A-4A}はプロドラッグを構成する基を示す)を製造することができる。

10

【0092】

「プロドラッグを構成する基」とは、C₂₋₁₀アシル基{例えば、C₂₋₈アルカノイル基(好ましくは、C₂₋₆アルカノイル基)又はベンゾイル基}、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルコキシC₂₋₁₀アシル基(好ましくは、C₁₋₆アルコキシC₂₋₆アルカノイル基)、C₁₋₆アルコキシC₂₋₆アルコキシカルボニル基等のプロドラッグとして一般的に利用できる水酸基又は窒素の保護基を挙げることができる。

また、反応条件を調節することによって、R^{4A}のみがプロドラッグを構成する基とすることができる。この場合、R^{4A}としては、C₂₋₆アルカノイル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基などが挙げられる。

20

【0093】

ピラゾリルの環を形成するN原子上への置換基の導入は、ピラゾリル 5 - チオ - D - グルコシドに、Z¹J (Z¹は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN - Hの水素をZ¹で置換することによって行うことができる。この反応の好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N - ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、tert - ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0 ~ 室温、好ましくは室温にて2 ~ 24時間反応する。

30

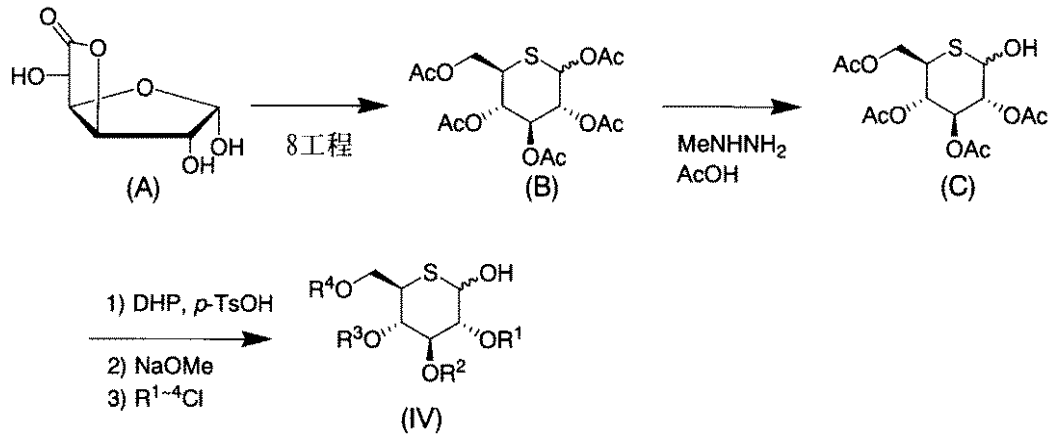
本反応に用いる出発原料は、市販品を用いても、又は下記のように合成してもよい。

【0094】

5 - チオ - D - グルコピラノース(IV)は、例えば以下のようにして製造することができる。

【0095】

【化18】



10

【0096】

ペンタ-O-アセテート化合物 (B) (Tetrahedron Lett., 第22巻, 5061項, 1981年、J. Org. Chem., 第31巻, 1514項, 1966年) は、D-グルコフラノ-3,6-ラクトン (A) から8工程で合成することができる。

【0097】

次に、化合物 (B) を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタノール等) 中でヒドラジンアセテート (Tetrahedron Lett., 第33巻, 7675項, 1992年)、又はベンジルアミン、好ましくはメチルヒドラジンと酢酸の1:1混合物と作用させ、選択的に1位アセチル基を脱保護し化合物 (C) を製造することができる。

20

反応温度は室温から80で、反応時間は20分から24時間である。

【0098】

また、化合物 (C) の1位水酸基を保護した (例えば、テトラヒドロピラニル基で保護) 後に、アセチル基を除去し、例えばC₂₋₆アルカノイルクロリド又はベンゾイルクロリドを塩基性条件にて作用させる場合には、5-チオ-D-グルコピラノース化合物 (IV) の中で、R¹、R²、R³及びR⁴が同一又は異なって、C₂₋₆アルカノイル基又はベンゾイル基である化合物に誘導することができる (Chem. Lett., 626項, 2002年)。

【0099】

アグリコンに相当する、式 (VI) のヘテロアリアルアルコールは、次の文献を参考に合成することができる: 国際特許公開W00116147、W00268439、W00253573、W00268440、W00288157、W00298893、W00236602、W00300712、W00320737。

30

【0100】

グルコシル化されるヘテロアリアルアルコールに電子求引基が置換された化合物又はヘテロアリアルアルコールのアルコール酸性度が高い化合物を用いることによって、高い収率でグルコシル化反応を行うことができる。

これは、ヘテロアリアルアルコールのアルコール酸性度が、本発明のグルコシル化反応の収率に影響しているからである。

【0101】

具体的には、ヘテロアリアルアルコールの

40

【0102】

【化19】



【0103】

部分が1~4個の電子求引基で置換されたヘテロアリアル基が挙げられる。高い収率で反応を行うためには、酸性度の指標となるヘテロアリアルアルコールのpK_a (2.5、1気

50

圧)が約1.1以下であることが好ましく、ヘテロアリアルアルコールの pK_a が約9以下であることがより好ましい。

【0104】

ヘテロアリアルアルコールのアルコール酸性度が高い化合物とは、例えば、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール等の酸素原子又は硫黄原子1個と窒素原子1個以上を含むヘテロ環が挙げられる。

【0105】

ここで、「電子求引基」とは、水素原子と比べて、結合原子側から電子を引きつけやすい置換基をいい、誘起効果やメソメリー効果(又は共鳴効果)などの置換基効果の総和として電子を引きつけることを意味している。電子求引基は、ヘテロアリアルアルコールの pK_a を約1.1以下とするような基が好ましく、 pK_a を約9以下とするような基がより好ましい。

10

【0106】

電子求引基として代表的なものは、 $=O$ 、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、スルホン酸基、 $-^+NH_3$ 、 $-^+N(CH_3)_3$ 、 $-BH_3^-$ 、 $-O^-$ 、ハロゲン原子(好ましくはフッ素原子、塩素原子)で置換された C_{1-6} アルキル基(例えば、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_2CH_2F)_2$ 、 $-CCl_3$)、 C_{2-10} アシル基(例えば、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$ (Ph:フェニル基を意味する))又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基(例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、 $-SO_2CH_3$)及びハロゲン原子が挙げられる。

20

【0107】

好ましい電子求引基の種類及び置換位置は置換されるヘテロアリアル基によって任意に選択される。

例えば、ピラゾール基の場合、環を構成するN原子上に置換基が置換される場合には、 C_{2-10} アシル基(例えば、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$)、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基(例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$)などが好ましい。これらの基はグルコシル化反応後に加水分解によって容易に除去できるので、N無置換ピラゾール基を有する化合物を高収率に得るために導入する置換基として好都合である。

【0108】

ピリジル基の場合には、環を構成するN原子上に $-BH_3^-$ 、 $-O^-$ などを導入してピリジニウム塩を形成することも、上記と同様な理由によりピリジル基を有する化合物を高収率に得るために好都合である。

30

【0109】

また、ヘテロアリアルアルコールが部分的に飽和された縮合複素環基(例えば、2-オキソ-1,3-ジヒドロ-1H-インドリル基、3-オキソ-1,2-ジヒドロ-1H-インダゾリル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル基、2-オキソ-3H-ベンゾチアゾリル基、2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオリル基、2-オキソ-ベンゾ[1,3]ジオキサリル基、2-オキソ-クロメニル基等)の場合、 $=O$ で置換されると高収率でグリコシル化することができる。

【0110】

グルコシル化されるヘテロアリアル基に電子求引基を導入し、グルコシル化反応を行い、その後、接触水素添加、加水分解、脱炭酸などによって電子求引基を除去するか又は当業者に周知の方法(例えば、還元)を用いて他の置換基に変換することによって目的のヘテロアリアル 5-チオ- β -D-アルドヘキソピラノシド化合物を高収率に得ることができる。

40

【0111】

例えば、ピラゾールの環を構成するN原子上にアセチル基等の電子吸引基を導入した原料を用いて、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。その後、アセチル基等を加水分解することで、N無置換のピラゾリル 5-チオ- β -D-グルコピラノシド化合物をより効率よく製造することができる。

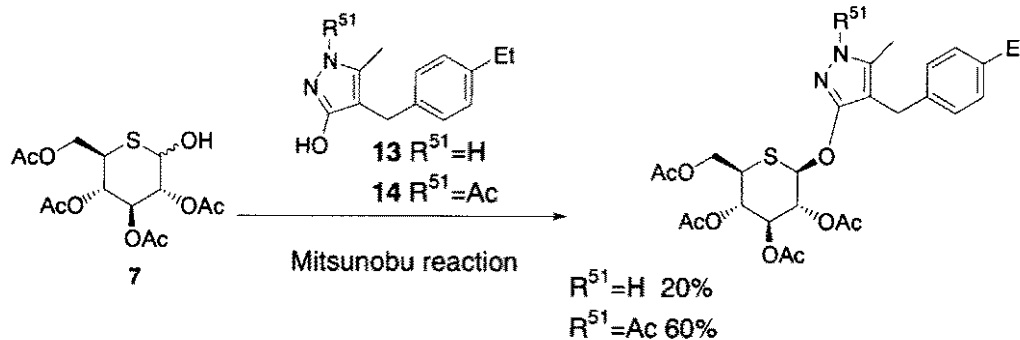
50

【0112】

具体的には、1,2-ジヒドロ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(13)の代わりにそのN-アセチル化合物(14)を用いると、グルコシル化反応の収率が3倍に向上した。

【0113】

【化20】



10

【0114】

また、ピリジン環を構成するN原子上に -BH₃ を導入した原料を用いて、グルコシル化反応を行うと副反応を抑えることができる。その後、-BH₃ を加水分解することで、ピリジン 5-チオ - D-グルコピラノシド化合物を効率よく製造することができる。

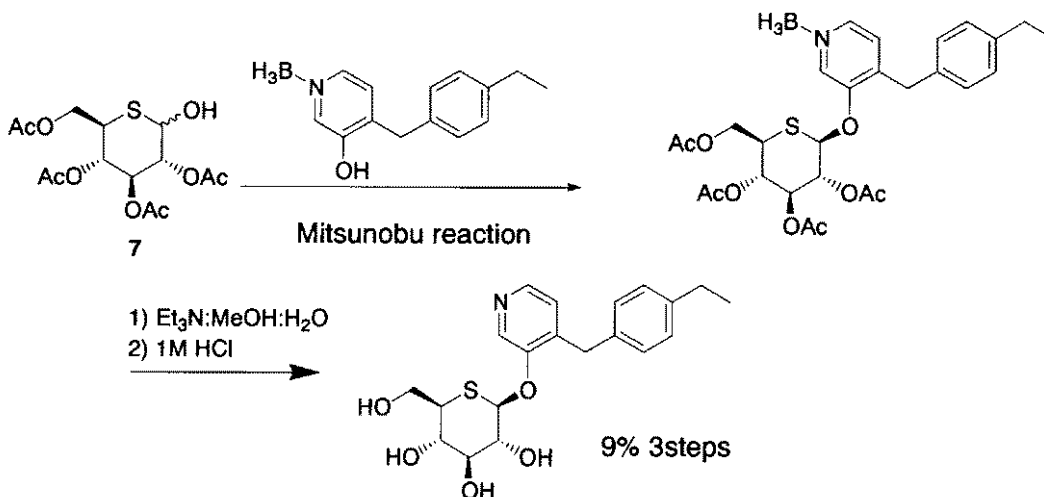
20

【0115】

具体的には、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジニウムボランを用いると、光延反応時に起こる糖のアシル転移等の副反応が抑えられることを確認している。

【0116】

【化21】



30

【0117】

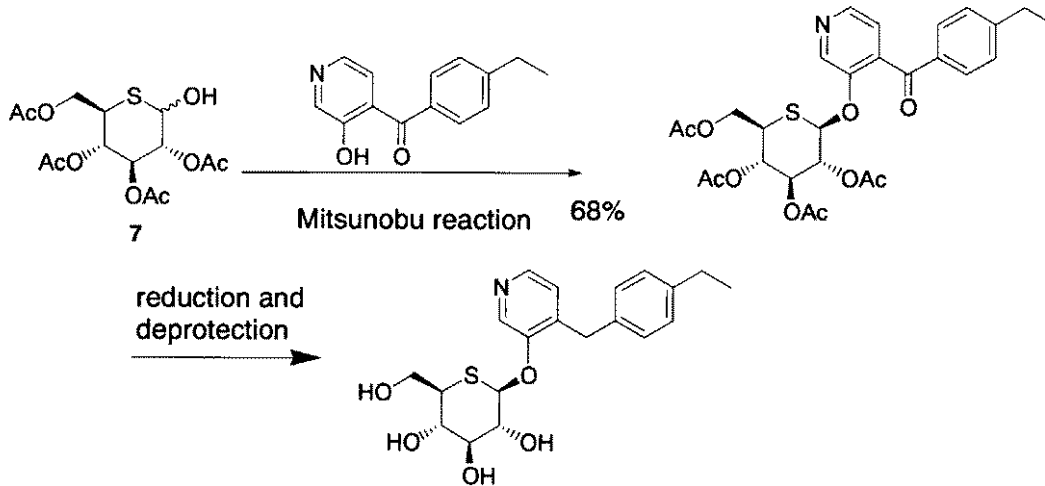
また、ベンゾイル基を有するヘテロアリアルアルコールを原料に用いて、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。その後、ベンゾイル基をベンジル基に変換することにより、より効率よくベンジル置換ヘテロアリアル 5-チオ - D-グルコピラノシド化合物を得ることもできる。

40

具体的には、ベンゾイル基を有するピリジン化合物を用いてグルコシル化した後に、ベンゾイル基のカルボニル部分を還元することで高収率にベンジル置換ピリジン 5-チオ - D-グルコピラノシド化合物を得ることができる。

【0118】

【化22】



10

【0119】

本発明に係る化合物の製造方法に用いる式(IV)の出発化合物の製造例の1例を以下に説明する。

【0120】

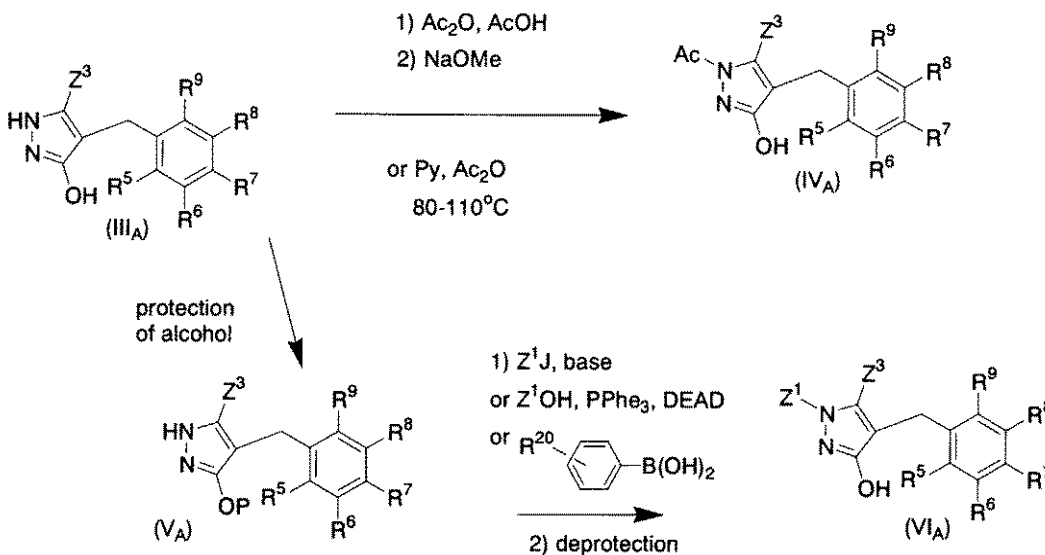
4-ベンジル-3-ヒドロキシピラゾール化合物

20

ピラゾール環を構成するN原子上に置換基を有する化合物は、式(III_A)化合物から以下のように製造することができる。

【0121】

【化23】



30

【0122】

40

(式中のPはベンジル基又はtert-ブチルジメチルシリル基等の保護基を表し、Jはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、R²⁰は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、C₂₋₁₀アシル基、C₂₋₆アルコシカルボニル基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₁₀アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基又はN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基を意味し、Z¹は水素原子以外の前記の意味であり、その他の記号Z³、R⁵~R⁹は前記と同じ意味を持つ)。

【0123】

ピラゾール化合物(III_A)はJ. Med. Chem., 第39巻, 3920項, 1996年又は国際特許W001

50

16147号、W00253573号、W00268439号、W00268440号、W00236602号、W00288157号明細書を参考に合成することができる。

(A)ピラゾール(III_A)をN-、O-ジアシル化(上記例ではジアセチル化)(無水酢酸-酢酸、ピリジン-無水酢酸)した後に、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等)中でナトリウムメトキシド又は炭酸カリウム等を作用させ、O-アシル基(上記例ではアセチル基)を選択的に脱保護し化合物(IV_A)を製造することができる。又は、ピリジン溶媒中にて無水酢酸を1当量用いることで選択的に化合物(III_A)のN-アシル化(上記例ではアセチル化)を行い、化合物(IV_A)を製造することができる。このときの反応温度は、80 - 110 が好ましい。

【0124】

10

(B)

(1)又は、ピラゾール(III_A)の水酸基を保護基P(例えば、ベンジル基、又はtert-ブチルジメチルシリル基等)で保護して化合物(V_A)とする。

【0125】

(2)次に、化合物(V_A)にZ¹J(Z¹は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ¹で置換する。この反応に好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0 ~ 室温、好ましくは室温にて2 ~ 24時間反応する。

20

【0126】

(2')又は、化合物(V_A)に対応する種々のアルコール(Z¹OH)を用いて、ホスフィン類とアゾ試薬の存在下で光延反応(Org. Reactions, 第42巻, 第335項)を行うことによってピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ¹で置換することもできる。ここでの光延反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンである。ホスフィン類としてトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-t-ブチルホスフィン、トリトリルフォスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等を用いることができる。中でもトリフェニルホスフィンが好ましい。アゾ試薬としてジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。反応温度は-20 から室温が好ましい。

30

【0127】

(2'')又は、化合物(V_A)に、フェニルボロン酸誘導体を、適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等)中でCu(OAc)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂又はPd(PPh₃)₄等を触媒として用い、ピリジン及びモレキュラーシブス4Aの存在下又は非存在下にて反応させることでピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をフェニル基で置換することもできる。

40

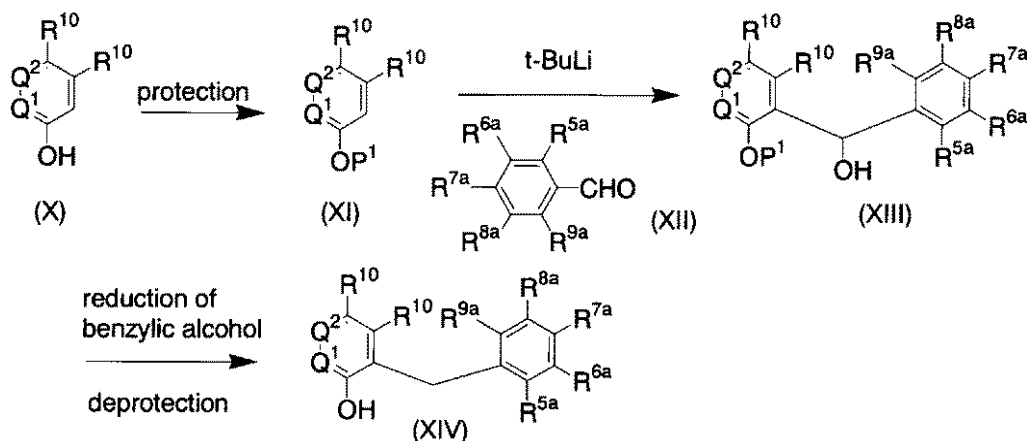
【0128】

(3)続いて、保護基Pを通常の方法で脱保護し中間体(VI_A)を製造することができる。

3-ベンジル-2-ヒドロキシピリジン又は4-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン及び3-ヒドロキシピリダジン化合物

【0129】

【化 2 4】



10

【0130】

[式中、 Q^1 及び Q^2 のいずれか1つがNであり、その他が-C-Z⁷であるか又は Q^1 及び Q^2 の両方がNである (Z⁷は水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子である)、R¹⁰の好ましい基は水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子であり、

R^{5a} ~ R^{9a}において好ましい基は水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上の置換基 (例えば1 - 6個、好ましくは1 - 4個) の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基；式

20

- (CH₂)_{m'} - Q'

{ 式中、m' は、0 - 4の整数であり、Q' は、アミノ基；カルボキシル基；ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₂₋₁₀アシルオキシ基；C₂₋₁₀アシル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₁₋₆アルキルスルフィニル基；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；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基である}；又は

1 - 4個の置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基；C₃₋₇シクロアルキルオキシ基；C₇₋₁₀アラルキル基；C₇₋₁₀アラルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；ヘテロアリール基若しくは4 - 6員ヘテロシクロアルキル基 (ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される。) である。]

30

【0131】

(1) 化合物(X)の水酸基を保護基P¹ (例えば、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基等) で保護して化合物(XI)とする。

【0132】

(2) 次に、化合物(XI)を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジド (LTMP) 又はメチルリチウム (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を -78 ~ -20 にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させ、化合物(XIII)を得ることができる。縮合時の反応温度は -78 ~ 20 であり、反応時間は0.5 ~ 6時間である。

40

【0133】

(3) 次に、化合物(XIII)のベンジル位のアルコールをパラジウム活性炭又は水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物(XIV)を製造することができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。又は、化合物(XIII)のベンジル位のアルコールをトリエチルシラン-BF₃OEt₂やトリエチルシラン-トリフルオロ酢酸又はPh₂SiHCl-InCl₃ (J. Org. Chem., 第66巻、7741項, 2001年) 等を用いることで還元

50

することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、-30 ~ 100 である。

【0134】

(4)次に、保護基 P¹ を通常の方法で脱保護し中間体 (XIV) を製造することができる。化合物と保護基の組み合わせによっては、P¹ の脱保護を先に行ってからベンジル位アルコールの還元反応を行うこともできる。

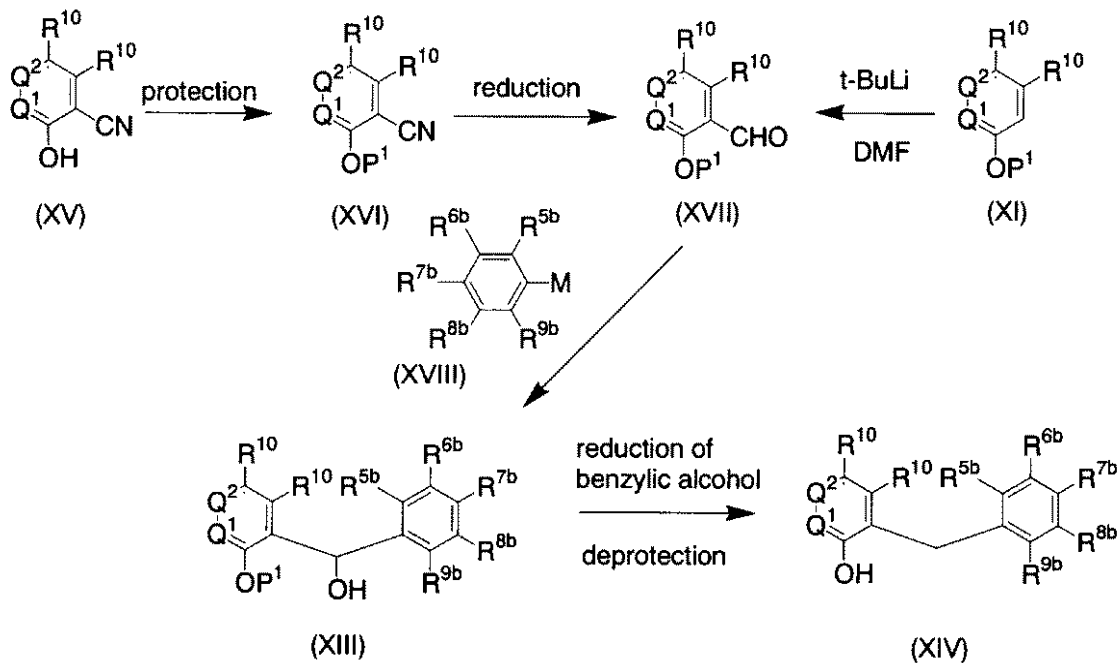
【0135】

上記の式 (XIV) 化合物は、下記式に示す方法によっても製造することができる。

10

【0136】

【化25】



20

30

【0137】

[式中、MはLi、MgBr、MgCl、MgIを示し、

R^{5b} ~ R^{9b}において好ましい基は水素原子；式

- (CH₂)_{m'} - Q'

{ 式中、m' は、0 - 4 の整数であり、Q' は、カルボキシル基；C₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₁₋₆アルキルスルフィニル基；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；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基；N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基である }；又は 1 ~ 4 個の置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基；C₃₋₇シクロアルキルオキシ基；C₇₋₁₀アラルキル基；C₇₋₁₀アラルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；ヘテロアリール基若しくは4 - 6員ヘテロシクロアルキル基(ここで、置換基は、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される)である。]

40

【0138】

(1)化合物 (XV) の水酸基を保護基 P¹ (メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基等) で保護して化合物 (XVI) とする。次に、化合物 (XVI) を適当な溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を -78 ~ 20 にて作用させ、化合物 (XVII) を得ることができる。

【0139】

(1')又は、化合物 (XI) を適当な溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、

50

tert - ブチルリチウム、LDA、LTMP又はメシチルリチウム(2,4,6 - トリメチルフェニルリチウム)を - 78 ~ - 20 にて作用させた後に、N, N - ジメチルホルムアミドを加え、化合物(XVII)を得ることができる。この時の反応温度は - 78 ~ - 20、好ましくは - 78 ~ - 30 であり、反応時間は0.5 ~ 6時間である。

【0140】

(2)次に、化合物(XVII)を適当な溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中に化合物(XVIII)を作用させることで、化合物(XIII)を得ることができる。

【0141】

(3)次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護及び還元を行い化合物(XIV)を製造することができる。

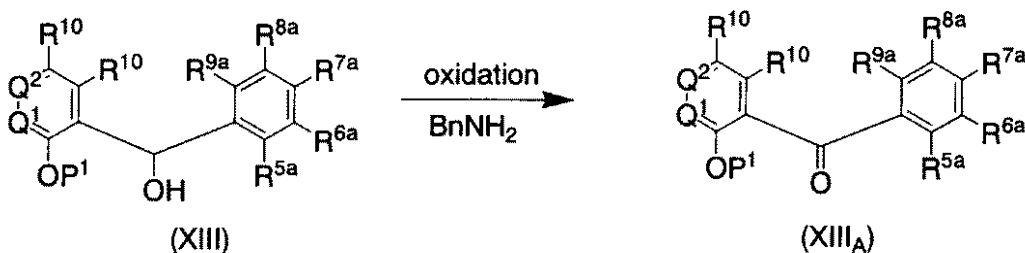
10

【0142】

ピリジン環を構成するC原子上にアミノ基、アミノアルキル基又はアミノアシル基を有する化合物は、式(XIII)化合物(ここでは、 Q^1 及び Q^2 のいずれか1つがNであり、その他が - C - Z⁷、Z⁷はハロゲン原子である)から以下のように製造することができる。

【0143】

【化26】

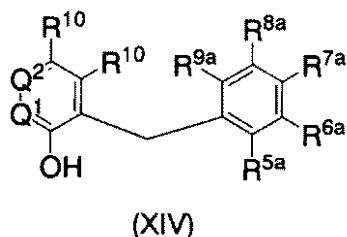


20

1) reduction

2) acylation or alkylation
of amino group

3) deprotection of P¹



30

【0144】

[式中、P¹はメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基等の保護基であり、その他の記号は前記と同意義である。]

【0145】

(1)化合物(XIII)をDess-Martin periodine、o - イオドキシベンゾイックアシド(IBX)、二酸化マンガン(J. Chem. Soc., 1094項, 1952年)等で酸化しケトンを得ることができる。この時の溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等を挙げることができ、反応温度は0 ~ 加熱還流である。次に、上記で得たケトンに炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下にてベンジルアミンを作用させて化合物(XIII_A)を得ることができる。(ここで、 Q^1 及び Q^2 のいずれか1つがNであり、その他が - C - NH B_nである。)この反応時に用いる溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等又は、無溶媒下でも反応できる。

40

【0146】

(2)次に、パラジウム活性炭又は水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物(XIII_A)のベンジル位を還元すると共に - C - NH B_nのB_nを除去しアミノ基(-C - NH₂)に変換できる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができ

50

る。

【0147】

(3)次に、上記で得られたアミノ化合物に、無水酢酸又はC₂₋₁₀アシルクロリドを、ピリジン、コリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下作用させN-C₂₋₁₀アシル化することができる。

【0148】

又は、上記アミノ化合物に、C₁₋₆アルキルハライドを、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中にて炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下作用させ、C₁₋₆アルキルアミノ誘導体又はN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ誘導体を得ることができる。若しくは、上記アミノ化合物に、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、パラホルムアルデヒドとNaBH₃CNを作用させメチルアミノ誘導体あるいはN,N-ジメチルアミノ誘導体を得ることができる。

10

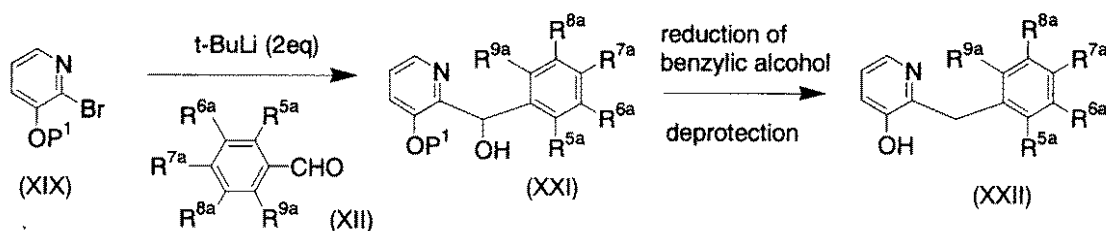
【0149】

(4)最後に、保護基P¹を通常の方法で除去し中間体(XIV)を製造することができる。

2-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン化合物

【0150】

【化27】



20

【0151】

(式中、記号は前記と同意義である。)

化合物(XIX)に、適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)2当量のt-ブチルリチウムを-78 ~ -20にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させ、化合物(XXI)を得ることができる。縮合時の反応温度は-78 ~ 20であり、反応時間は0.5~6時間である。次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護及び還元を行い化合物(XXII)を製造することができる。

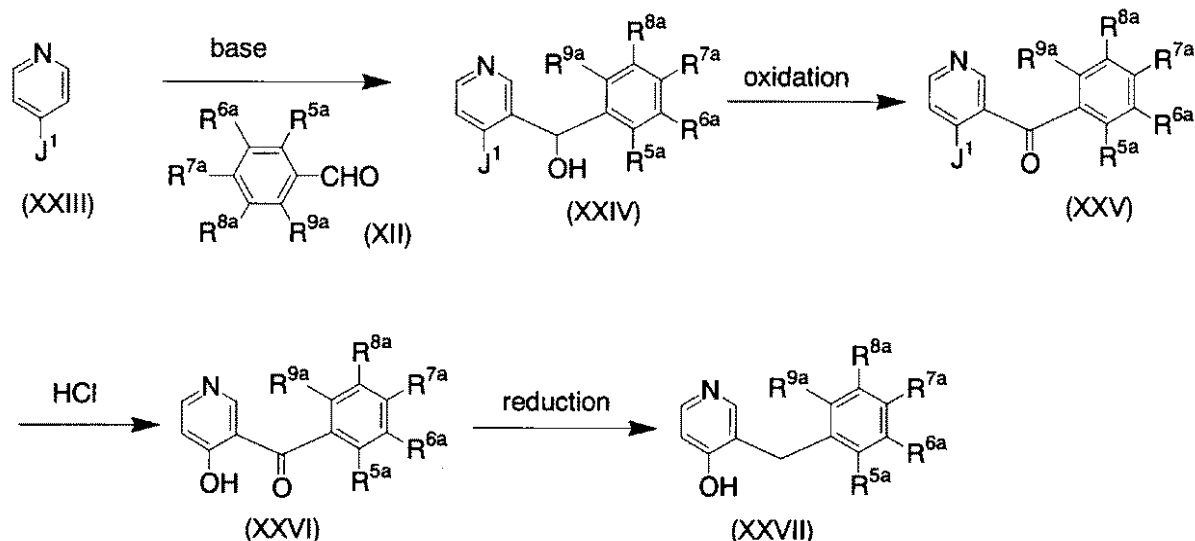
30

【0152】

3-ベンジル-4-ヒドロキシピリジン化合物

【0153】

【化 2 8】



10

【 0 1 5 4】

(式中 J¹ はハロゲン原子であり、その他の記号は前記と同意義である。)

(1) 化合物(XXIII)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、LDAなどの塩基を加え - 78 ~ - 20 にて作用させることで、J¹ に対してオルト位を選択的にリチオ化(lithiation)する(J. Heterocyclic. Chem., 第25巻、81項、1988年)。得られた化合物と化合物(XII)とを縮合させ、化合物(XXIV)を得ることができる。縮合時の反応温度は - 78 ~ 20 であり、反応時間は0.5~1時間である。

20

【 0 1 5 5】

(2) 次に、化合物(XXIV)をDess-Martin periodine、IBX、二酸化マンガン(J. Chem. Soc., 1094項、1952年)等で酸化し化合物(XXV)を得ることができる。

【 0 1 5 6】

(3) 次に、化合物(XXV)を3M塩酸を用いて加熱還流することで、化合物(XXVI)を得ることができる。反応時間は6~12時間である。

(4) 次に、ベンゾイル基をパラジウム活性炭又は水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより、化合物(XXVII)を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。又は、ベンゾイル基をトリエチルシラン - BF₃OEt₂ やトリエチルシラン - トリフルオロ酢酸又は Ph₂SiHCl - InCl₃ (J. Org. Chem., 第66巻、7741項、2001年)等を用いることで還元することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、-30 ~ 100 である。

30

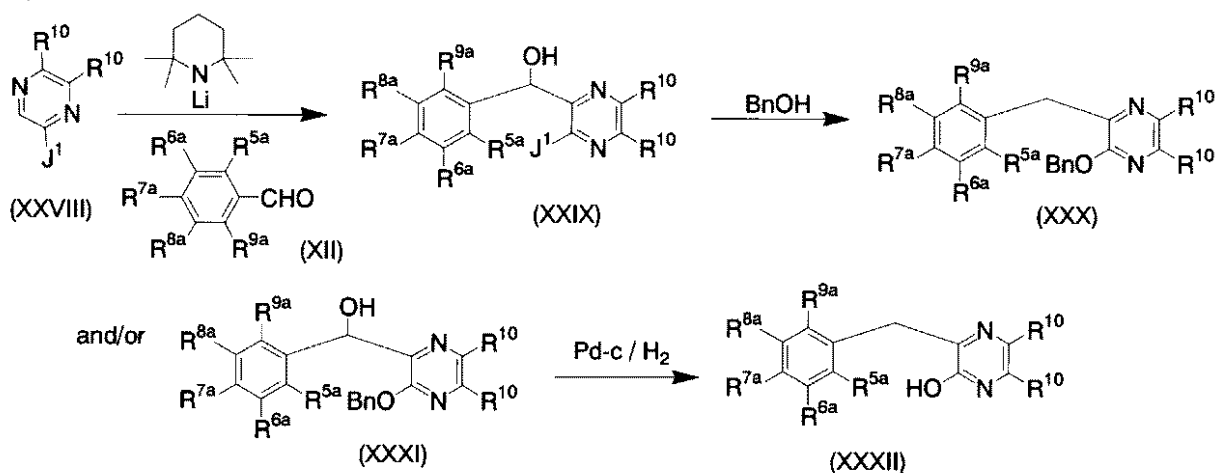
【 0 1 5 7】

ピラジン化合物

【 0 1 5 8】

40

【化29】



10

【0159】

(式中の記号は前記と同意義である。)

(1) 化合物(XXVIII)に適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、LTMPを $-78 \sim -20$ にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させることで化合物(XXIX)を得ることができる。縮合時の反応温度は $-78 \sim -20$ であり、反応時間は0.5~6時間である。

20

【0160】

(2) 次に、化合物(XXIX)とベンジルアルコールを適当な溶媒中(ベンゼン、トルエン等)、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミンの存在下、塩基(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等)を用いて反応させることにより、化合物(XXX)又は(XXXI)あるいはそれらの混合物を得ることができる。この時の反応温度は室温~120であり、好ましくは加熱還流条件である。

【0161】

(3) 次に、化合物(XXX)又は(XXXI)あるいはそれらの混合物をパラジウム活性炭又は水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物(XXXII)を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。

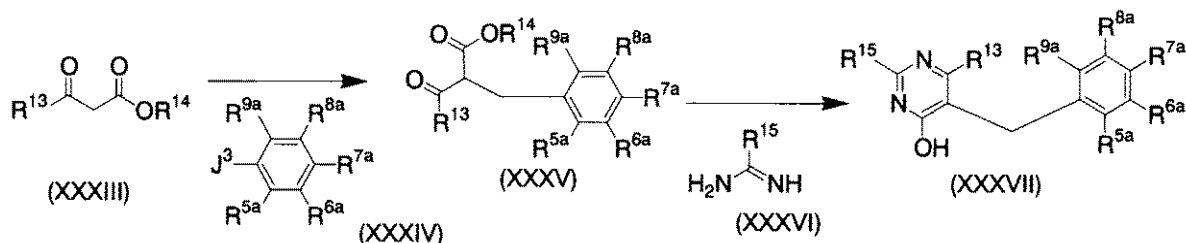
30

【0162】

5-ベンジル-4-ヒドロキシピリミジン化合物

【0163】

【化30】



40

【0164】

(式中、 R^{13} 、 R^{14} は C_{1-6} アルキル基であり、 R^{15} は C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基であり、 J^3 はハロゲン原子で置換されたメチル基、メシルオキシメチル基、トシルオキシメチル基、ホルミル基であり、その他の記号は前記と同意義である。)

【0165】

(1) 化合物(XXXIII)を溶媒中(テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、 N,N -ジメチルホルムアミド等)、水酸化ナトリウム、 $tert$ -ブトキシカリウム

50

等の塩基の存在下、化合物 (XXXIV、 $J^3 =$ ハロゲン原子で置換されたメチル基、メシロキシメチル基、トシロキシメチル基) と縮合し、化合物 (XXXV) を得ることができる。縮合時の反応温度は $0 \sim 20$ である。又は、化合物 (XXXIII) を溶媒中 (アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等)、トリメチルシリルクロリドとNaIの存在下、化合物 (XXXIV、 $J^3 =$ ホルミル基) と縮合し、化合物 (XXXV) を得ることができる。縮合時の反応温度は $0 \sim 20$ である。

【0166】

(2)次に、化合物 (XXXV) と化合物 (XXXVI) (又は塩酸塩) を溶媒中 (メタノール、エタノール) NaOMe又はNaOEtの存在下又は非存在下にて反応することにより化合物 (XXXVII) を得ることができる (J. Chem. Soc., 357項, 1946年又はJ. Prakt. Chem., 第342巻、504項, 2000年参照)。反応温度は 20 から加熱還流である。

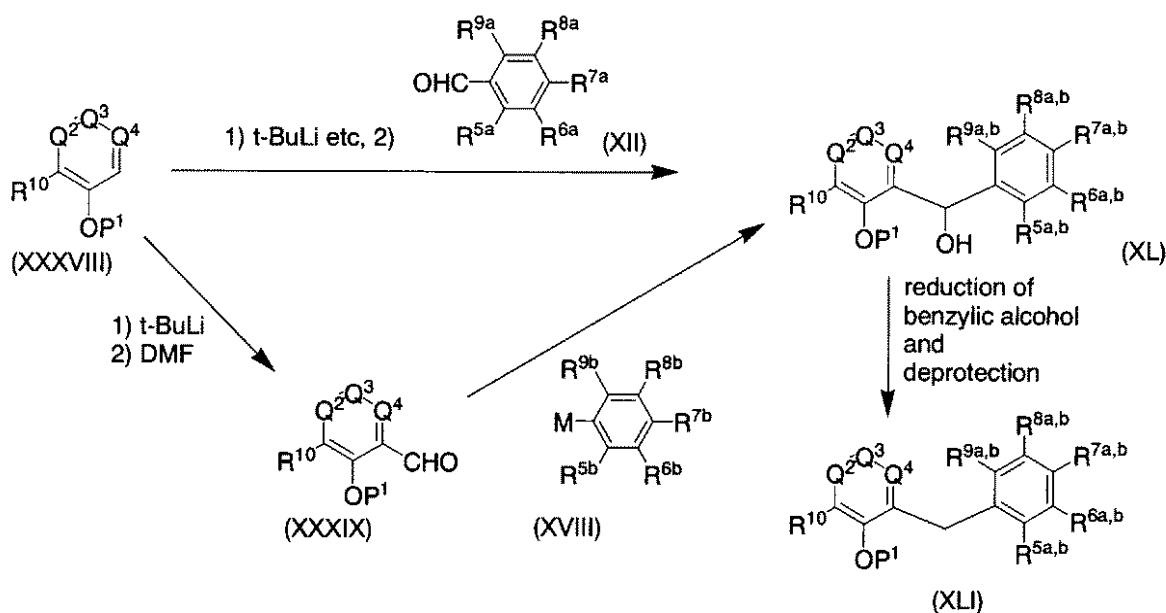
10

【0167】

3-ヒドロキシピリミジン、4(5)-ヒドロキシピリダジン化合物

【0168】

【化31】



20

30

【0169】

[式中、 $Q^2 \sim Q^4$ において、 Q^2 及び Q^3 若しくは Q^3 及び Q^4 がNであり、その他は - C - Z^{10} であるか、又は Q^2 及び Q^4 がNであり、 Q^3 は - C - Z^9 である (ここで Z^9 及び Z^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子である)。その他の記号は前記と同意義である。]。

【0170】

(1)化合物 (XXXVIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、LDA、LTMP又はメシチルリチウム (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を $-78 \sim -20$ にて作用させた後に、化合物 (XII) と縮合させることで、化合物 (XL) を得ることができる。縮合時の反応温度は $-78 \sim 20$ であり、反応時間は $0.5 \sim 6$ 時間である。

40

【0171】

(1')又は、化合物 (XXXVIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、LDA、LTMP又はメシチルリチウム (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を $-78 \sim -20$ にて作用させた後に、N,N-ジメチルホルムアミドを加え、化合物 (XXXIX) を得ることができる。この時の反応温度は $-78 \sim 20$ 、好ましくは $-78 \sim -30$ であり、反応時間は $0.5 \sim 6$ 時間である。

【0172】

次に、化合物 (XXXIX) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) に

50

て化合物(XVIII)を作用させることで、化合物(XL)を得ることができる。

【0173】

(2)次の工程は前記と同様な方法にて、化合物(XL)の脱保護及び還元を行い化合物(XLI)を製造することができる。

【0174】

本発明に係る化合物は、腎臓におけるグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体2(SGLT2)(J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年)を阻害することができる。

【0175】

本発明に係る化合物は、SGLT2の阻害によって、糖の再吸収を抑制し、余分な糖を体外に排泄することによって糖尿病を治療することができるので、すい臓の細胞に負荷を与えずに高血糖を是正し、またインスリン抵抗性を改善することができる。

したがって、本発明は、SGLT2の活性を阻害することで改善しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病、糖尿病関連疾患及び糖尿病合併症を予防又は治療するための医薬を提供する。

【0176】

ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。

ここで、「糖尿病関連疾患」とは、肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、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、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが挙げられる。

【0177】

ここで、「糖尿病合併症」は、急性合併症及び慢性合併症に分類される。

「急性合併症」には、高血糖(ケトアシドーシスなど)、感染症(皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など)などが挙げられる。

【0178】

「慢性合併症」には、細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など)、神経障害(感覚神経、運動神経、自律神経など)、足壊疽などが挙げられる。

主要な合併症は、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害である。

【0179】

また、本発明化合物はSGLT2活性阻害薬以外のことなった作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬等と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

【0180】

併用可能な「糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、インスリン感受性増強薬(PPAR α アゴニスト、PPAR β / δ アゴニスト、PPAR γ アゴニスト、PPAR α / β / δ アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、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促進薬、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、グリコー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、糖新生阻害薬、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、グルコキナーゼ活性化薬、D-カイロイノシトール、グリコー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、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、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、IKK阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-acetylated- β -linked-acid-dipeptide阻害薬、

10

20

30

40

50

ptidase阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体、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、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、TAK-428などが挙げられる。

【0181】

糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

「ビグアナイド薬」としてメトフォルミン塩酸、フェンフォルミン等が挙げられる。

「インスリン分泌促進薬」のうちスルホニルウレア系としては、例えばグリブリド(グリベンクラミド)、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド等が、非スルホニルウレア系としてはナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

10

「インスリン製剤」は、遺伝子組換えヒトインスリンと動物由来インスリンを含む。また、作用時間によって3種類に分類され、即効型(ヒトインスリン、ヒト中性インスリン)、中間型(インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒト中性インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒトインスリン亜鉛水性懸濁、インスリン亜鉛水性懸濁)、持続型(ヒト結晶性インスリン亜鉛懸濁)等が挙げられる。

「グリコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。

【0182】

「インスリン感受性増強薬」のうち、PPAR α アゴニストとしては、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等が、PPAR α / dualアゴニストとしては、MK-767(KRP-297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501等が、PPAR α アゴニストとしては、GW-501516等が挙げられる。

20

【0183】

「トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬」としてはUCL-139等が挙げられる。

「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」としてはNVP-DPP728A、LAF-237、P32/98、TSL-225等が挙げられる。

【0184】

「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、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット、リサレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

30

【0185】

「 α -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る。

【0186】

「ナトリウムチャンネルアンタゴニスト」としては、メキシレチン塩酸等が挙げられる。

「転写因子NF- κ B阻害薬」としては、dexamipotam等が挙げられる。

「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る。

「N-acetylated- β -linked-acid-dipeptidase阻害薬」としては、GPI-5693等が挙げられる。

「カルニチン誘導体」としては、カルニチン、レバセカルニン塩酸等が挙げられる。

40

【0187】

併用可能な「高脂血症治療薬、高血圧治療薬」としては、例えば、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、AMPK活性化薬、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剤、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、低比重リポタンパク受容体促進薬、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輸送蛋白阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、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

50

阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、 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、尿アルカリ化薬、食欲抑制薬、AGE阻害薬、アデイボネクチン受容体アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト等を挙げることができる。

【0188】

高脂血症治療薬、高血圧治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

「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」としては、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン等が挙げられる。

10

「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、ビニフィブラート等が挙げられる。

「スクアレン合成酵素阻害薬」としては、TAK-475、 β -ホスホノスルホネート誘導体(USP5712396)等が挙げられる。

【0189】

「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、CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129等が挙げられる。

「低比重リポタンパク受容体促進薬」としては、MD-700、LY-295427等が挙げられる。

「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剤(MTP阻害剤)」としては、USP5739135、USP5712279、USP5760246等に記載の化合物が挙げられる。

20

【0190】

「食欲抑制薬」としては、アドレナリン・ノルアドレナリン作動薬(Mazindol、エフェドリン等)、セロトニン作動薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、Fluvoxamine等)、アドレナリン・セロトニン作動薬(Sibutramine等)、メラノコルチン4受容体(MC4R)アゴニスト、 α -メラノサイト刺激ホルモン(α -MCH)、レプチン、cocaine-and amphetamine-regulated transcript(CART)等が挙げられる。

【0191】

「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、レポチロキシンナトリウム等が挙げられる。

30

「コレステロール吸収阻害薬」としては、エゼチミブ等が挙げられる。

【0192】

「リパーゼ阻害薬」としてはオルリスタット等が挙げられる。

「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る。

「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、ニコラジル等が挙げられる。

【0193】

「胆汁酸吸着薬」としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム等が挙げられる。

40

「アンジオテンシン変換酵素阻害薬」としては、カプトリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、シラザプリル等が挙げられる。

【0194】

「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、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン等が挙げられる。

「エンドセリン変換酵素阻害薬」としては、CGS-31447、CGS-35066等が挙げられる。

「エンドセリン受容体アンタゴニスト」としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874等が挙げられる。

【0195】

例えば、糖尿病等の治療において、本発明化合物とインスリン感受性増強薬(PPAR α

50

ゴニスト、PPAR / アゴニスト、PPAR アゴニスト、PPAR / / アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

【0196】

又は、本発明化合物と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、スクアレン合成酵素阻害薬、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、低比重リポタンパク受容体促進薬、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剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

10

【0197】

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。賦形剤、増量剤としては、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものを挙げるができる。

20

また、本発明化合物は、若しくは -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

【0198】

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、好ましくは0.1~1000mg/kg体重/日であり、より好ましくは0.1~200mg/kg体重/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【実施例】

30

【0199】

以下に、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

【0200】

参考例

本発明に係る化合物を製造するための中間体の製造例を参考例として示す。

参考例1

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの製造

1, 2 - ジヒドロ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (WO 0 1 1 6 1 4 7 にしたがって合成; 1.0g, 4.6mmol)、ベンジルアルコール (600mg, 5.5mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.46g, 5.5mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液, 5.1mmol) を氷冷下滴下した。室温にて終夜攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 75:25 ~ 70:30) にて精製し、無色粉末状の3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (550mg, 39%) を得た。

40

【0201】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 4H)

50

ESI $m/z=307(M+H)$

mp 80.0 - 83.0

【0202】

上記で得た 3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (200mg, 0.65mmol) 及び炭酸セシウム (1.06g, 3.25mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (4mL) 懸濁液に室温でイソプロピルアイオダイド (350mg, 2.06mmol) を滴下した。室温にて 1 3 時間攪拌した後に、さらに炭酸セシウム (1.06g, 3.25mmol) 及びイソプロピルアイオダイド (350mg, 2.06mmol) を加えた。室温でさらに 3 時間攪拌した後に、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、淡茶色油状の 3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (179mg, 79%) を得た。

10

【0203】

1H - NMR (300MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, $J = 7.6Hz$, 3H), 1.39 (d, $J = 6.5Hz$, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 7.6Hz$, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.20 - 4.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.00 - 7.12 (m, 4H), 7.22 - 7.42 (m, 5H)

ESI $m/z=371(M+Na)$

【0204】

上記で得た 3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (160mg, 0.46mmol) のメタノール (3mL) 溶液に室温で 20% 水酸化パラジウム / 炭素 (58mg) を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過した後に溶媒を減圧下留去して、無色粉末状の 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (109mg, 92%) を得た。

20

【0205】

1H - NMR (300MHz, $CDCl_3$): 1.21 (t, $J = 7.6Hz$, 3H), 1.39 (d, $J = 6.7Hz$, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 7.6Hz$, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0Hz$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0Hz$, 2H)

ESI $m/z=257(M-H)$

mp 164.0 - 169.0

30

【0206】

参考例 2

1 - アセチル - 4 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの製造

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (W00236602にしたがって合成; 4.11g, 0.0174mol)、無水酢酸 (41mL) 及び酢酸 (41mL) の混合物を 135 で 8 時間、室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮した後にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣にメタノール (400mL) と 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.37mL) を加え 20 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、無色粉末状の 1 - アセチル - 4 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (960mg, 20%) を得た。

40

【0207】

1H - NMR (300MHz, $CDCl_3$): 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 - 6.99 (m, 3H)

【0208】

参考例 3

1 - シクロブチル - 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールの製造

50

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (W O 0 2 0 8 8 1 5 7 にしたがって合成 ; 110mg, 0.286mmol)、シクロブタノール (45 μ L, 0.572mmol)、トリフェニルホスフィン (135mg, 0.515mmol) 及びテトラヒドロフラン (0.8mL) の混合物に、0 下で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、0.305mL, 0.572mmol) をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) にて精製し、1 - シクロブチル - 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (80mg, 64%) を得た。

【0209】

10

次に、上記で得た 1 - シクロブチル - 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (80mg, 0.182mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) の溶液に 1mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.2mL) を加えた。反応混合物を室温で30分攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (29mg, 31%) 無色結晶として得た。

【0210】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.20 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.69 - 1.90 (m, 2H), 2.30 - 2.40 (m, 2H), 2.54 - 2.68 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.72 (quint, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 10.97 (brs, 1H)

20

【0211】

参考例 4

4 - [(2 - ベンジルオキシフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの製造

2 - ベンジルオキシベンズアルデヒド (2.0g) のメタノール (20mL) 溶液に氷冷下にて NaBH_4 (356mg, 9.42mmol) を加え、1時間攪拌した。さらに、 NaBH_4 (49mg) を加え室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して2 - ベンジルオキシベンジルアルコール (2.1g) を無色油状物として得た。

【0212】

30

2 - ベンジルオキシベンジルアルコール (2.1g, 9.42mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に氷冷下にて、トリエチルアミン (1.38mL, 9.89mmol) とメタンシルホニルクロリド (0.766mL, 9.89mmol) を加え、室温にて30分攪拌した。不溶物をろ過した後に、ろ液を濃縮して (2 - ベンジルオキシフェニル)メチルメシレート (3.24g) を得た。メチルイソブチリルアセテート (1.43g, 9.89mmol) と水素化ナトリウム (60% oil; 396mg, 9.89mmol) とジメトキシエタン (10mL) の懸濁液に、(2 - ベンジルオキシフェニル)メチルメシレート (3.24g) のジメトキシエタン (10mL) 溶液を加え、70 にて一昼夜攪拌した。反応混合物に 0.5M HCl を加え、これを酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して油状物を得た。この油状物にトルエン (20mL) とヒドラジン 1 水和物 (317mg, 9.89mmol) を加え、混合物を3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後に、酢酸エチルで希釈し、これを水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 8 : 1) にて精製し、表題化合物 (750mg, 25%) 淡黄色アモルファスとして得た。

40

【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1.08 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 6H), 2.93 (quint, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.82 - 6.95 (m, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 7.31 - 7.50 (m, 5H)

ESI $m/z = 345(M+\text{Na})$

参考例 5

50

1 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの製造

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (249mg, 0.753mmol) のクロロホルム (5mL) 溶液に 4 - メチルフェニルボロン酸 (205mg, 1.51mmol) と $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (208mg, 1.15mmol)、モレキュラーシーブス 4 A (750mg)、ピリジン (0.122mL, 1.51mmol) を加えた。反応混合物を室温にて 15 時間攪拌し、不溶物をろ過した。そのろ液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール (50mg, 16%) を得た。次に、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - O - t - ブチルジメチルシリル - 5 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール (50mg, 0.158mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) の溶液に 1mol/L テトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液 (0.2mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (31mg, 64%) 無色結晶として得た。

10

【0214】

^1H - NMR (300MHz, CDCl_3): 1.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.29 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.22 - 7.25 (m, 4H)

ESI $m/z = 329(\text{M}+\text{Na})$

20

【0215】

参考例 6

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジンの製造

水素化ナトリウム (5.55g, 139mmol) をヘキサンで洗浄した後にジメトキシエタン (200ml) を加えた混合物に、3 - ヒドロキシピリジン (12.0g, 126mmol) を氷冷下 10 分間かけて加えた。10 分間攪拌した後、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド (25.2g, 151mmol) を氷冷下で 25 分間かけて加えた。室温で 14.5 時間攪拌した後、氷冷下で反応液に水を加えエ - テルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 67 : 33) にて精製し、3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (23.9g, 84%) を茶色油状物質として得た。

30

CI $m/z = 226(\text{M}^+)$

【0216】

次に、3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (23.0g, 102mmol) とテトラヒドロフラン (400ml) の混合物に - 70 で 1.47mol/L t - ブチルリチウム n - ペンタン溶液 (80ml, 118mmol) を 25 分間かけて滴下した。- 70 で 1 時間攪拌した後に 4 - エチルベンズアルデヒド (17.7g, 132mmol) のエ - テル溶液を 25 分間かけて加えた。- 70 で 2 時間及び室温で 2 時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエ - テルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、淡黄色粉末状の (4 - エチルフェニル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン - 4 - イル] - メタノール (20.1g, 55%) を得た。

40

ESI $m/z = 382(\text{M}+\text{Na})$

【0217】

次に、(4 - エチルフェニル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン - 4 - イル] - メタノール (20g, 55.6mmol)、テトラヒドロフラン (500ml) 及び水 (20ml) の混合物に p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (26.3g, 138mmol) を加えた。50 で 4 時間、室温で 15.5 時間、50 で 3 時間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタ

50

ノール = 10 : 1) にて精製し、淡黄色アモルファス状の(4 - エチルフェニル) - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - メタノール (10.9g, 86%)を得た。

ESI m/z = 230(M+H)

【0218】

次に、(4 - エチルフェニル) - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - メタノール(10.5g, 46.0mmol)及び酢酸(100ml)の混合物に5%パラジウム/炭素(5.0g)を加えて水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル)して無色粉末の表題化合物(3.91g, 40%)を得た。さらに母液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 20 : 1)にて精製し、淡茶色分末状の4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジン(4.55g, 46%)を得た。

10

ESI m/z = 214(M+Na)

【0219】

参考例7

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジニウムボランの製造

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジン(300mg, 1.41mmol)とテトラヒドロフラン(1.5mL)の懸濁液に窒素雰囲気下、0℃にて1Mボラン - テトラヒドロフランコンプレックス(7.2mL, 7.2mmol)を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を注意深く加え、室温にて1時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを加え、これを食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 50 : 50)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(200mg, 62%)を得た。

20

【0220】

¹H - NMR (200MHz, CDCl₃): 1.23 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.64 (q, J = 7.6Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 5H), 8.04 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)

ESI m/z = 250(M+Na), 226(M-H)

【0221】

参考例8

4 - (4 - シクロプロピルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジンの製造

3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(39.3g, 0.174mol)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に - 70℃で1.47mol/L t-ブチルリチウムn-ペンタン溶液(154ml, 0.227mol)を40分間かけて滴下した。- 70℃で1時間攪拌した後にN,N-ジメチルホルムアミド(40mL, 0.522mol)を30分間かけて加え、- 70℃で1.5時間攪拌した。- 20℃まで温めた後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 80 : 20)にて精製し、茶色油状の4 - ホルミル - 3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (24.5g, 58%)を得た。

30

【0222】

4 - シクロプロピルプロモベンゼン(WO0268439にしたがって合成; 2.5g, 0.0127mol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に - 70℃で1.58mol/L n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液(8.4ml, 0.0133mol)を8分間かけて滴下した。- 70℃で1時間攪拌した後に4 - ホルミル - 3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(4.2g, 0.0165mol)のテトラヒドロフラン溶液を5分間かけて加え、- 70℃で2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで温ため、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 50 : 50)にて精製し、茶色固体の(4 - シクロプロピルフェニル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン - 4 - イル] - メタノール(2.5g, 53%)を得た。

40

【0223】

50

次に、(4 - シクロプロピルフェニル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン - 4 - イル] - メタノール (2.4g, 6.46mmol) のクロロホルム (34mL) 溶液に Dess - Martin Periodine (3.0g, 7.10mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。さらに、Dess - Martin Periodine (0.3g, 0.710mmol) を加え、1.5時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.25g, 94%) を得た。

【0224】

次に、4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - [3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.25g, 6.06mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (56mL) に p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (3.46g, 18.2mmol) を加え、65 °C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色油状の4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヒドロキシピリジン (1.97g) を得た。

【0225】

続いて、テトラヒドロフラン (20mL) 中の4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヒドロキシピリジン (1.97g) にトリエチルアミン (1.69mL, 12.1mmol) とメチルクロロホルメート (859mg, 9.09mmol) を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して茶色油状の4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) を得た。次に、4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) のテトラヒドロフラン (40mL) - 水 (20mL) 溶液に氷冷下にてNaBH₄ (1.38g, 36.4mmol) を加え、室温にて36時間攪拌した。反応混合物を1M塩酸にてpH8.0に調整した後に、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、4 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 3 - ヒドロキシピリジン (270mg) を得た。

ESI m/z = 248 (M+Na)

【0226】

参考例 9

4 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジンの製造

3 - ヒドロキシピリジン (50.0g, 0.525mol)、テトラヒドロフラン (107mL) と N,N - ジメチルホルムアミド (285mL) の混合物に t - ブトキシカリウム (65g, 0.579mol) を - 15 °C にて加えた。25分後にクロロメチルメチルエーテル (44.4g, 0.552mol) を - 15 °C にてゆっくり加えた。反応温度を2時間かけて昇温し、反応混合物を濃縮した。得られた油状物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、3 - (メトキシメトキシ)ピリジン (54.7g, 75%) を得た。

【0227】

次に、3 - (メトキシメトキシ)ピリジン (10.0g, 71.9mmol) とジエチルエーテル (1000ml) の混合物に - 70 °C で1.47mol/L t - ブチルリチウム n - ペンタン溶液 (62ml, 86.2mmol) を25分間かけて滴下した。- 70 °C で1時間攪拌した後に4 - メトキシカルボニルベンズアルデヒド (14.0g, 90.5mmol) のジエチルエーテル溶液 (80mL) を30分間かけて加え、- 70 °C で1.5時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 80) にて精製し、黄色粉末状の(4 - メトキシカルボニルフェニル) - [3 - (メトキシメトキシ)ピリジン - 4 - イル] - メタノール (2.06g, 9.4%) を得た。

【0228】

10

20

30

40

50

次に、(4 - メトキシカルボニルフェニル) - [3 - (メトキシメトキシ)ピリジン - 4 - イル] - メタノール (2.06g, 6.79mmol)、メタノール(35mL)、濃塩酸(4.4mL)の混合物を 20 分間加熱還流した。室温に冷却した後に、反応液を濃縮した。残渣にメタノールと酢酸エチルを加え析出した結晶をろ過し、(4 - メトキシカルボニルフェニル) - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸 (1.87g, 81%)を得た。

【0229】

次に、(4 - メトキシカルボニルフェニル) - (3 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸 (1.87g, 5.50mmol)、メタノール(50ml)、10%パラジウム/炭素(0.94g)の混合物を水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣を飽和NaHCO₃水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた結晶をジエチルエーテルから再結晶し表題化合物(1.27g, 95%)を得た。

ESI m/z = 266(M+Na)

【0230】

参考例 10

4 - [4 - (2 - ベンゾイルオキシエチル)ベンジル] - 3 - ヒドロキシピリジンの製造
4 - プロモフェニルエチルアルコール(12g, 59.7mmol)、エチルジイソプロピルアミン(11.5g, 89.5mmol)とクロロホルム(200mL)の混合物に、クロロメチルメチルエーテル(7.2g, 89.5mmol)を0 にてゆっくり加えた。反応混合物を0 にて1時間、室温にて2.5時間攪拌し、水に注いだ。混合物をクロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮してプロモ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル)ベンゼン(15.1g)を得た。

【0231】

次に、プロモ - 4 - (2 - メトキシメトキシエチル)ベンゼン(12.0g, 49.0mmol)とテトラヒドロフラン(75ml)の混合物に、- 78 で1.58mol/L n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液(34ml, 53.7mmol)を10分間かけて滴下した。- 78 で1時間攪拌した後にN,N-ジメチルホルムアミド(11.4mL, 147mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を加え、- 78 で1.5時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20)にて精製し、4 - (2 - メトキシメトキシエチル)ベンズアルデヒド(7.0g, 74%)を得た。

【0232】

次に、4 - (2 - メトキシメトキシエチル)ベンズアルデヒド(8.2g, 42.1mmol)とメタノール(160mL)と水(6mL)と濃塩酸(4mL)混合物を60 で17.5時間攪拌した。室温に冷却した後に、反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、メタノールを減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50)にて精製し、4 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒド(6.3g)を得た。

【0233】

次に、4 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒド(6.3g, 42.2mmol)とクロロホルム(170mL)の混合物に、0 にてトリエチルアミン(5.1g, 50.6mmol)、ベンゾイルクロリド(7.1g, 50.6mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン(515mg, 4.2mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ後に、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1)にて精製し、4 - (2 - ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド(5.4g)を得た。

【0234】

次に、3 - (メトキシメトキシ)ピリジン(2.4g, 17.4mmol)とジエチルエーテル(240ml)

の混合物に - 70 で1.47mol/L tert-ブチルリチウムn-ペンタン溶液(15ml, 22.0mmol)を15分間かけて滴下した。 - 70 で1時間攪拌した後に4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド(5.35g, 21.0mmol)のジエチルエ-テル溶液を10分間かけて加え、 - 70 で1.5時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル=20:80)にて精製し、黄色粉末状の[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル]-[3-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-メタノール(2.2g, 32%)を得た。

【0235】

次に、[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル]-[3-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-メタノール(2.62g, 6.67mmol)とメタノール(34mL)のけんたく液に濃塩酸(4.3mL)を加え、反応混合物を100で10分攪拌した。室温に冷却した後に、反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ過し2.58gの黄色結晶を得た。この結晶(1.55g)、メタノール(40mL)、10%パラジウム/炭素(0.80g)の混合物を水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣を飽和NaHCO₃水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル=50:50~クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(0.37g)を得た。

【0236】

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃): 3.05 (t, J = 7.0Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.52 (t, J = 7.0Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.0Hz, 2H), 7.16 - 7.28 (m, 4H), 7.36 - 7.58 (m, 3H), 7.95 - 8.05 (m, 3H), 8.29 (s, 1H)

ESI m/z = 356(M+Na)

【0237】

参考例11

2-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

2-プロモ-3-ヒドロキシピリジン(15g, 0.0862mol)のクロロホルム(260mL)溶液に、0下にてエチルジイソプロピルアミン(18mL, 0.103mol)と2-(トリエチルシリル)エトキシメチルクロリド(16.7mL, 0.0948mol)を加えた。その混合物を室温で2時間攪拌した後に、水(50mL)を加え、析出した不溶物をろ過した。ろ液の有機層を分離後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、淡黄色油状の2-プロモ-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(20.3g, 77%)を得た。

【0238】

次に、2-プロモ-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(2.0g, 6.57mmol)のTHF(22mL)溶液に - 78 にて1.47M tert-ブチルリチウムのn-ペンタン溶液(9.6mL, 14.1mmol)をゆっくり滴下した。20分後、反応混合物に4-エチルベンズアルデヒド(1.0g, 7.45mmol)のTHF(5mL)溶液を滴下した。 - 78 にて10分攪拌した後に、室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール(0.89g, 38%)を得た。

【0239】

4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール(2.35g, 6.54mmol)のTHF-水(25:1; 60mL)溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物(2.8g, 16.4mmol)を加え、室温で20時間、つづいて40で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)を加え、酢酸

10

20

30

40

50

酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)にて精製し、4 - エチルフェニル - 3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イルメタノール(0.62g)を得た。

【0240】

4 - エチルフェニル - 3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イルメタノール(0.60g, 2.62mmol)、20%水酸化パラジウム/炭素(300mg)と酢酸(8mL)の混合物を水素雰囲気下にて76時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)にて精製し2 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジン(0.46g, 82%)を無色粉末として得た。

10

【0241】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.19 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 2.59 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 4.19 (s, 2H), 7.04 - 7.26 (m, 6H), 8.09 (m, 1H)

ESI $m/z=252(\text{M}+\text{Na})$

【0242】

参考例12

3 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ヒドロキシピリジンの製造

1.58M n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液(30.1mL, 0.0476mol)とTHF(125mL)の混合物に-20にて、ジイソプロピルアミン(6.67mL, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し25分間攪拌した。-78に冷却した後に、反応液に4 - クロロピリジン(5.4g, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下した。15分後、4 - エチルベンズアルデヒド(6.4g, 0.0477mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し、30分間攪拌した。室温まで温めた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)にて精製し、(4 - クロロピリジン - 3 - イル) - (4 - エチルフェニル)メタノール(8.4g, 71%)を淡黄色結晶として得た。

20

【0243】

次に、(4 - クロロピリジン - 3 - イル) - (4 - エチルフェニル)メタノール(3.2g, 0.0129mol)のクロロホルム(45mL)溶液に、Dess-Martin periodine(6.5g, 0.0154mol)を氷冷下にて加え、反応混合物を室温にて5時間攪拌した。析出した不溶物をろ過し、そのろ液を1M NaOH(40mL)、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNH型シリカゲルクロマトグラフィ - (酢酸エチル)にて精製し、4 - クロロ - 3 - (4 - エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)を黄色油状物質として得た。4 - クロロ - 3 - (4 - エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)と3M HCl(35mL)と30% H_2O_2 2滴の混合物を6.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後に、反応液を Na_2CO_3 にて中和した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄して淡黄色結晶の3 - (4 - エチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピリジン(2.9g, 2工程92%)を得た。

30

ESI $m/z=250(\text{M}+\text{Na})$

【0244】

次に、3 - (4 - エチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピリジン(2.69g, 0.0118mol)、20%水酸化パラジウム/炭素(530mg)とメタノール(60mL)の混合物を水素雰囲気下にて18時間攪拌した。20%水酸化パラジウム/炭素(300mg)追加し、6時間攪拌した後、さらに20%水酸化パラジウム/炭素(340mg)追加して15時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム:メタノール = 10:1)にて精製し3 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ヒドロキシピリジン(2.09g, 83%)を無色アモルファスとして得た。

40

【0245】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.19 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H), 2.59 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.05 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (m, 1H).

【0246】

50

参考例 1 3

3 - (4 - エチルベンジル) - 1 H - ピラジン - 2 - オンの製造

1.58M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(19.0mL, 0.0300mol)とTHF(50mL)の混合物に - 78 にて、2,2,6,6 - テトラメチルピペリジン(4.2g, 0.0300mol)を加え、0 に昇温し 20 分間攪拌した。再度、反応混合物を - 78 に冷やした後に、2 - クロロピラジン(2.5g, 0.0218mol)のTHF(5mL)溶液を滴下し、- 78 にて1時間攪拌した。反応混合物に4 - エチルベンズアルデヒド(3.3g, 0.0240mol)のTHF(5mL)溶液を滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸(10mL)とエタノール(5mL)を加えた。室温まで温めた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 2)にて精製し、(2 - クロロピラジン - 3 - イル) - (4 - エチルフェニル)メタノール(3.1g, 57%)を茶色油状として得た。

【0247】

次に、(2 - クロロピラジン - 3 - イル) - (4 - エチルフェニル)メタノール(3.1g, 0.0125mol)のトルエン(24mL)溶液に、KOH(2.8g, 0.050mol)、K₂CO₃(1.7g, 0.0125mol)、ベンジルアルコール(1.89g, 0.0175mol)及びトリス[2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル]アミン(0.40g, 0.00125mol)を加え、120 にて2時間攪拌した。室温まで冷やした後に、水を反応液に注ぎ、混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 87 : 13)にて精製し、2 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - エチルベンジル)ピラジン(420mg, 11%)を黄色油状として得た。

【0248】

次に、2 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - エチルベンジル)ピラジン(420mg, 1.38mmol)、10%パラジウム炭素(40mg)とエタノール(5mL)の混合物を水素雰囲気下にて18時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 2)にて精製し3 - (4 - エチルベンジル) - 1 H - ピラジン - 2 - オン(120mg, 40%)を黄色結晶として得た。

【0249】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.21 (t, J = 7.7Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.7Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 1H)

【0250】

参考例 1 4

5 - (エチルベンジル) - 2,6 - ジメチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンの製造

アセトアミジン塩酸(2.86g, 0.030mol)のメタノール(86mL)溶液に、0 にて25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(6.48mL, 0.030mol)を加え10分間攪拌した。析出した結晶をセライトを通してろ過し、得られたろ液に2 - (4 - エチルベンジル)アセト酢酸メチル(5.0g, 0.020mol)のメタノール(10mL)溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣に水を加え、混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を酢酸エチルで懸濁し、ろ過して無色粉末状の表題化合物(1.49g, 31%)を得た。

【0251】

¹H - NMR (300MHz, DMSO): 1.15 (t, J = 7.7Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (q, J = 7.7Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.06 (s, 4H)

【0252】

参考例 1 5

4 - (4 - エチルベンジル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

テトラヒドロフラン(500ml)に - 50 で1.58mol/L n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液(67.4ml, 107mmol)を加えた。この溶液に - 50 で2,2,6,6 - テトラメチルピペリジ

ンを加え、この混合物を0℃にて1時間攪拌した。次に、この混合物に3-クロロ-6-メトキシピリダジン(7.0g, 48.4mmol)のテトラヒドロフラン(180ml)溶液を20分間かけて加えた。40分間攪拌した後に、この混合物に4-エチルベンズアルデヒド(7.8g, 58.1mmol)のテトラヒドロフラン(140ml)溶液を加え、反応混合物を0℃にて2時間攪拌した。これに塩酸：エタノール：テトラヒドロフラン(1：4：5、100ml)を加え、室温まで昇温した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1~2：1)にて精製し、黄色油状の(4-エチルフェニル)-(3-クロロ-6-メトキシピリダジン-5-イル)-メタノールと(4-エチルフェニル)-(3-クロロ-6-メトキシピリダジン-4-イル)-メタノールの6：1混合物(10.7g, 79%)を得た。

10

【0253】

(4-エチルフェニル)-(3-クロロ-6-メトキシピリダジン-5-イル)-メタノールと(4-エチルフェニル)-(3-クロロ-6-メトキシピリダジン-4-イル)-メタノールの6：1混合物(10.7g)、5%パラジウム/炭素(5.4g)及び酢酸(80ml)の懸濁液を水素雰囲気下、室温22時間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：2~クロロホルム：メタノール=10：1)にて精製し、4-(4-エチルベンジル)-3-メトキシ-ピリダジン(2.88g)及び4-(4-エチルベンジル)-3-メトキシ-ピリダジン酢酸塩(3.32g)を得た。

20

【0254】

4-(4-エチルベンジル)-3-メトキシ-ピリダジン(2.11g, 9.24mmol)とクロロホルム(20ml)の混合物にトリメチルシリルヨード(1.45ml, 10.2mmol)を加え、この反応混合物を60℃にて25時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応液にメタノールを加えこれを濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)にて精製し、表題化合物を黄色粉末(1.36g, 69%)として得た。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1.22 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.63 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.66 (d, 2H), 10.7 (brs, 1H)
ESI $m/z = 237(\text{M}+\text{Na})$

30

【0256】

参考例16

4-(4-エチルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

ジメチルスルホキシド(15mL)中の*o*-イオドキシベンゾイックアシド(IBX)溶液に(4-エチルフェニル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール(参考例6にて合成; 3.0g, 8.34mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、反応混合物を室温で17.5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗った。そのろ液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して4-(4-エチルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(3.4g)を得た。

40

【0257】

次に、4-(4-エチルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン(3.4g)、*p*-トルエンスルホン酸1水和物(3.46g, 18.2mmol)及びテトラヒドロフラン(60mL)の混合物を、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50)にて精製し、表題化合物(1.57g, 83%)を得た。

ESI $m/z = 228(\text{M}+\text{H})$, 226($\text{M}-\text{H}$)

【0258】

50

参考例 17

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノースの製造

1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (34.0g, 0.0837mol) の N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (6.70mL, 0.125mol)、酢酸 (7.2mL, 0.125mol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (25mL) の混合物を氷冷下加えた。反応液を室温にて 2.5 時間攪拌した後に、反応液に 0.5M HCl (300mL) を氷冷下にて加え、これを酢酸エチル (250mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 (200mL)、飽和 NaHCO₃ 水 (100mL)、水 (100mL)、飽和食塩水 (100mL) の順で洗浄し、MgSO₄、活性炭 1 g を加えた。不溶物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテル (70mL) から結晶化し、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - グルコピラノース (26.9g, 88%) を無色結晶として得た。

10

【0259】

以下に、本発明に係る化合物の製造方法を実施例として示す。

実施例 1

4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (937mg, 2.6mmol)、1, 2 - ジヒドロ - 4 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (2.78g, 12.9mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.35g, 5.1mmol) のテトラヒドロフラン (14mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、5.1mmol) を室温で滴下した。室温にて 4 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50 ~ 35:65) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (292mg, 20%) を得た。

20

【0260】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 4.08 - 4.16 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 5.0 and 12.0Hz, 1H), 3.50 - 3.64 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 8.9 and 9.3Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 9.3 and 10.1Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.6 and 8.9Hz, 1H), 5.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 4H)

ESI m/z=561 (M-H)

30

【0261】

実施例 2

1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (629mg, 1.73mmol)、1 - アセチル - 4 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (960mg, 3.45mmol)、トリフェニルホスフィン (601mg, 2.29mmol) 及びテトラヒドロフラン (7.9mL) の混合物に、0 °C で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、2.04mL, 3.45mmol) をゆっくり滴下した。室温で 2 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 7:3) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (647mg, 60%) を得た。

40

【0262】

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.94 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 4.2 and 11.9Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4 and 11.9Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 9.4, 7.9Hz, 1H), 5.39 (t, J = 9.4Hz, 1H), 5.50 (t, J = 7.9Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.80 - 6.89 (m, 3H).

ESI m/z = 647 (M+Na)

50

mp 118.0 - 122.0

【 0 2 6 3 】

実施例 3

4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (200mg, 0.55mmol)、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (425mg, 1.36mmol) 及びトリフェニルホスフィン (288mg, 1.10mmol) のトルエン (5mL) 懸濁液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、478mg, 1.10mmol) を氷冷下滴下した。室温にて 1 3 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの粗生成物 (58mg) を得た。4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの粗生成物 (50mg) のメタノール (2mL) 溶液に室温でナトリウムメトキシド (18mg, 0.3mmol) を加えた。室温で 1 4 時間攪拌した後に溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム:メタノール = 5 0 : 1 ~ 2 5 : 1 ~ 2 0 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (11mg, 5%) を得た。

10

【 0 2 6 4 】

¹H - NMR (300MHz, MeOH-d₄): 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71 - 2.80 (m, 1H), 3.18 - 3.26 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70 - 3.78 (m, 2H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 4H)

ESI m/z=435(M-H)

mp 54.0 - 58.5

【 0 2 6 5 】

実施例 4

4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - トリフルオロメチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (237mg, 0.650mmol)、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (W00236602 にしたがって合成; 84mg, 0.269mmol) 及びトリフェニルホスフィン (170mg, 0.650mmol) のトルエン (2.3mL) 懸濁液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、33mg, 0.650mmol) を氷冷下滴下した。室温にて 1 5 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 7 0 : 3 0) にて精製し、4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - トリフルオロメチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (67mg, 38%) を得た。

30

40

【 0 2 6 6 】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, J = 7.7Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.5Hz, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.7Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.71 (brd, J = 0.93Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 4.0, 11.8Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.3, 11.8Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 8.3, 9.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.3, 9.9Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.3Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.08 (s, 4H)

ESI m/z = 681(M+Na)

【 0 2 6 7 】

実施例 5

50

1' - シクロブチル - 4' - (4' - エチルベンジル) - 5' - トリフルオロメチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (49mg, 0.134mmol)、1 - シクロブチル - 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (29mg, 0.0894mmol) 及びトリフェニルホスフィン (35mg, 0.134mmol) のテトラヒドロフラン (0.5mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、0.079mL, 0.134mmol) を氷冷下滴下した。室温にて15時間攪拌した後、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) にて精製し、表題化合物 (27mg, 45%) を得た。

10

【0268】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.26 - 2.39 (m, 2H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 4.15 (dd, J = 4.2, 11.9Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.4, 11.9Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 8.1, 9.1Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 9.1, 9.8Hz, 1H), 5.55 (t, J = 8.1Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.08 (s, 4H)

ESI m/z = 693(M+Na)

【0269】

実施例 6

4' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (1.5g, 4.12mmol)、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジン (2.63g, 12.3mmol)、トリフェニルホスフィン (2.16g, 8.24mmol) 及びトルエン (15mL) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、4.16g) をゆっくり滴下した。室温で21時間攪拌した後、反応液を濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 10:90) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50 ~ 40:60 ~ 30:70) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (477mg, 21%) を得た。

20

30

【0270】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 3.6 and 12.0Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 5.5 and 12.0Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 8.9 and 9.4Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 9.4Hz, 10.4Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 8.7 and 8.9Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2Hz, 2H), 8.22 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)

ESI m/z = 582(M+Na)

【0271】

実施例 7

4' - (4' - メトキシカルボニルベンジル)ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (1.57g, 4.32mmol)、4 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 3 - ヒドロキシピリジン (0.70g, 2.88mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.13g, 4.32mmol) のテトラヒドロフラン (7.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、2.17g, 4.32mmol) を0 で滴下した。室温にて15時間攪拌した後、反応液を濃縮して得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3) にて精製し、さらにNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3) にて2度精製し表題化合物 (323mg, 19%) を得た。

40

50

【 0 2 7 2 】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 3.6 and 11.8Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 5.4 and 11.8Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 8.7 and 9.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.3Hz, 10.4Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.60 (t, J = 8.7Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.24 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)

ESI m/z = 612(M+Na)

【 0 2 7 3 】

実施例 8

4'-[4'-(2'-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(2.13g, 5.85mmol)、4-[4-(2'-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]-3-ヒドロキシピリジン(1.30g, 3.90mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.53g, 5.85mmol)のテトラヒドロフラン(7.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、2.96g, 5.85mmol)を0で滴下した。室温にて3時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィ-(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)にて精製し、さらにNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィ-(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)にて精製し表題化合物とトリフェニルホスフィンオキシドの混合物として(1.66g)を得た。この物をこれ以上精製することなく実施例16に用いた。

10

20

【 0 2 7 4 】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.01(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.15 (dd, J = 3.9 and 12.0Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 5.6 and 12.0Hz, 1H), 4.51(t, J = 7.0Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 9.0 and 9.5Hz, 1H), 5.38 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.5Hz, 10.2Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 8.6 and 9.0Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)

ESI m/z = 702 (M+Na)

30

【 0 2 7 5 】

実施例 9

3'-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(408mg, 1.12mmol)、3-(4'-エチルベンジル)-1'H-ピラジン-2-オン(120mg, 0.560mmol)及びトリフェニルホスフィン(195mg, 0.743mmol)のトルエン(2.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.662mL, 1.12mmol)を0で滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し、無色油状の表題化合物(200mg, 64%)を得た。

40

【 0 2 7 6 】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.60 (q, J = 7.5Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.02-4.38 (m, 3H), 4.30 (dd, J = 5.3, 12.0Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 8.5, 9.3Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 10.1Hz, 1H), 5.64 (t, J = 8.5Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.7Hz, 2H), 8.18 (d, J = 2.7Hz, 1H)

ESI m/z = 583(M+Na)

【 0 2 7 7 】

50

実施例 10

5' - (エチルベンジル) - 2' , 6' - ジメチル - 3' H - ピリミジン - 4' - イル
2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造
2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (677mg, 1.86mmol)、5 - (エチルベンジル) - 2, 6 - ジメチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (300mg, 1.23mmol) 及びトリフェニルホスフィン (324mg, 1.24mmol) のテトラヒドロフラン (4.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol) を 0 で滴下した。室温にて14時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン:酢酸エチル = 60 : 40) にて精製し、淡黄色油状の表題化合物 (180mg, 25%) を得た。

10

【0278】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.82 (d, J = 15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 11.8Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 8.4, 9.2Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 9.2, 9.9Hz, 1H), 5.51 (t, J = 8.4Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H)

ESI m/z = 611 (M+Na)

【0279】

実施例 11

4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造
1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (556mg, 0.890mmol) とメタノール (6 mL) の混合物に 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.096mL) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム:メタノール = 5 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (261mg, 70%) を得た。

20

【0280】

¹H - NMR (300MHz, MeOH-d₄) : 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.87 - 6.97 (m, 3H)

ESI m/z = 437 (M+Na)

mp 145.0 - 147.0

【0281】

実施例 12

1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メチルフェニル)メチル] - 5' - メチル - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造
テトラヒドロフラン (5.0mL) 中の 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メチルフェニル)メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (150mg, 0.376mmol) 懸濁液に、無水酢酸 (0.05mL) と酢酸 (0.05mL) を加え 72 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム:メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (89mg, 54%) を得た。

30

40

【0282】

ESI m/z = 463 (M+Na)

mp 184.0 - 194.0 (decomp.)

【0283】

実施例 13

1' - エトキシカルボニル - 4' - [(4' - メトキシフェニル)メチル] - 5' - メチル

50

-ピラゾール-3'-イル 6-O-エトキシカルボニル-5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシド(59mg, 0.149mmol)とコリジン(1.0mL)の混合物にクロロ炭酸エチル(49mg, 0.449mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応液を10%クエン酸で中和した後に酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(32mg, 40%)を得た。

【0284】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOH- d_4) : 1.26 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.41 (t, J = 6.7Hz, 3H), 2.40(s, 3H), 3.11(ddd, J = 3.7, 6.7 and 9.8Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 8.6 and 9.2Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.2 and 9.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8.6Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.7Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 6.7 and 11.6Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 3H), 5.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.09 (m, 2H)

ESI m/z = 563(M+Na)

mp 106.0 - 110.0

【0285】

実施例14

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシド(438mg, 0.78mmol)及びメタノール(5mL)の混合物にナトリウムメトキシド(8mg, 0.15mmol)を室温に加え23時間攪拌した。少量のドライアイスを加えて反応液を中和した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、無色粉末状の表題化合物(230mg, 82%)を得た。

【0286】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 9.2 and 10.0Hz, 1H), 3.76 - 4.10 (m, 5H), 5.32 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 4H), 8.08 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

ESI m/z = 414(M+Na)

mp 184.0 - 187.0

【0287】

実施例15

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシドの製造No2

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(481mg, 1.32mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジニウムボラン(200mg, 0.881mmol)及びトリフェニルホスフィン(230mg, 1.32mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.781mL, 1.32mmol)を0で滴下した。室温にて2.5時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、無色油状の4-(4-エチルベンジル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシルオキシ)ピリジニウムボランの粗精製物(440mg)を得た。この粗精製物にトリエチルアミン:メタノール:水(2:1:1, 3mL)を加え、混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣に、精製することなく、メタノール(1.8mL)と2M HCl(1.8mL)を加え室温にて30分攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム(5mL x 4)にて抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム:メタノール=7:1)にて精製

し、表題化合物 (30mg, 9%) を得た。

【0288】

実施例 16

4'-[4'-(2'-ヒドロキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

実施例 8 で得られた 4'-[4'-(2'-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシドの粗生成物 (1.66g) とメタノール (10mL) の混合物に 1 M NaOMe (0.25mL) を加え、反応液を室温で加え 23 時間攪拌した。少量のドライアイスを加えて反応液を中和した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム:メタノール = 5:1) にて精製し、表題化合物と アイソマーの 5:1 の混合物として (193mg, 12%) を得た。この混合物にピリジン (4mL) と無水酢酸 (0.44mL) を加えた。反応液を 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 1:3) にて精製し 4'-[4'-(2'-アセチルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシド (185mg, 63%) を得た。4'-[4'-(2'-アセチルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシド (185mg, 0.300mmol) とトリエチルアミン:メタノール:水 (5:1:1, 7 mL) の混合物を室温にて 17 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣を、中性シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム:メタノール = 5:1) にて精製し、表題化合物 (62mg, 51%) を得た。

10

20

【0289】

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 2.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 6.0, 11.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.7, 11.8Hz, 1H), 3.93 - 4.09 (m, 2H), 5.31 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 4H), 8.13 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

ESI m/z = 430(M+Na)

mp 194.5-195.0

【0290】

実施例 17

4'-[4'-(1'-ヒドロキシ-1'-メチル-エチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

4'-(4'-メトキシカルボニルベンジル)ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシド (241mg, 0.409mmol) とテトラヒドロフラン (3mL) の混合物に 1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (4.1mL, 4.1mmol) を -20 にて加えた。1.5 時間かけて室温まで昇温した後に、1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (1.5mL, 1.5mmol) を -20 にて加えた。反応混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した後に、再度 1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (2.5mL, 2.5mmol) を -20 にて加えた。30 分後、反応混合物を酢酸にて中和後、濃縮し、得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム:メタノール = 10:1 ~ 5:1) にて精製し、表題化合物 (116mg, 67%) を無色油状物として得た。

30

40

【0291】

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): 1.50 (s, 6H), 2.93 - 3.03 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.4, 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.6, 11.3Hz, 1H), 3.98 - 4.11 (m, 2H), 5.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.03 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

ESI m/z = 444(M+Na), 420(M-H)

【0292】

50

実施例 18

3' - (4' - エチルベンジル) - 1' H - ピラジン - 2' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

3' - (4' - エチルベンジル) - 1' H - ピラジン - 2' - イル 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (180mg, 0.321mmol) とメタノール (3mL) の混合物に 1M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.032mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をドライアイスを加え中和し、析出した沈殿物をろ過し、無色粉末状の表題化合物 (44mg) を得た。さらにろ液濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (50mg, total 75%) を得た。

10

【 0 2 9 3 】

^1H - NMR (300MHz, CD_3OD): 1.18 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.58 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J = 6.2$ and 11.3Hz , 1H), 3.87 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J = 3.7$ and 11.3Hz , 1H), 4.02 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (m, $J_{AB} = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.19 (m, $J_{AB} = 7.9\text{Hz}$, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H)

ESI $m/z = 415$ (M+Na)

mp 181.0-183.5

【 0 2 9 4 】

実施例 19

5' - (エチルベンジル) - 2',6' - ジメチル - 3' H - ピリミジン - 4' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

5' - (エチルベンジル) - 2',6' - ジメチル - 3' H - ピリミジン - 4' - イル 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (160mg, 0.271mmol) とメタノール (3mL) の混合物に 1M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.027mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をドライアイスを加え中和し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (62mg, 54%) を得た。

20

【 0 2 9 5 】

^1H - NMR (300MHz, CD_3OD): 1.18 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 8.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J = 6.4$ and 11.5Hz , 1H), 3.80 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J = 3.9$ and 11.5Hz , 1H), 4.05 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H).

30

ESI $m/z = 443$ (M+Na)

mp 143.0 - 147.5

【 0 2 9 6 】

実施例 20

6' - (N - アセチルアミノ) - 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 2' - イル 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (1.01g, 2.77mmol)、6 - (N - アセチルアミノ) - 3 - (4 - エチルベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (W003000712 に従って合成 ; 500mg, 1.85mmol) 及びトリフェニルホスフィン (720mg, 2.77mmol) のテトラヒドロフラン (4.5mL) 溶液にジソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、1.40g, 2.77mmol) を 0 で滴下した。室温にて 15 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) にて精製し、6' - (N - アセチルアミノ) - 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 2' - イル 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (520mg, 46%) を得た。

40

ESI $m/z = 639$ (M+Na), 615 (M-H)

50

6' - (N - アセチルアミノ) - 3' - (4' - エチルベンジル)ピリジン - 2' - イル
2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (520mg, 0.8
43mmol) と トリエチルアミン : メタノール : 水 (5 : 1 : 1, 14 mL) の混合物を室温に
て 43 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) にて精製し、表題化合物 (223mg, 58%) を得た。

【0297】

¹H - NMR (300MHz, CD₃OD) : 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (q,
J = 7.6Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 3.6, 6.5 and 10.3Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.9Hz, 1H)
, 3.70-3.98 (m, 5H), 6.16 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7
.9Hz, 1H), 7.62 (brd, J = 7.9Hz, 1H)

ESI m/z = 471 (M+Na), 447 (M-H)

10

【0298】

実施例 2 1

4' - (4' - エチルベンジル) - ピリダジン - 3' - イル 5 - チオ - - D - グルコ
ピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (3.13g, 8.58m
mol)、4 - (4 - エチルベンジル) - 2H - ピリダジン - 3 - オン (1.22g, 5.72mmol) 及
びトリフェニルホスフィン (2.25g, 8.58mmol) のテトラヒドロフラン (14mL) 溶液にジイソ
プロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、4.33g, 8.58mmol) を 0 で滴下した
。室温にて 15 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、4' - (4' - エチルベン
ジル) - ピリダジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - -
D - グルコピラノシド (1.47g) を粗精製物として得た。

20

【0299】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.23 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (s,
3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.82 (m,
2H), 4.15 (dd, J = 3.9, 11.7Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 5.5, 11.7Hz, 1H), 5.22 (dd,
J = 8.3, 9.2Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.2, 9.9Hz, 1H), 5.66 (t, J = 8.3Hz, 1H), 6.6
5 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.06 - 7.08 (m, 3H), 7.16 - 7.18 (m, 2H), 8.76 (d, J = 4.7Hz
, 2H)

ESI m/z = 561 (M+H), 583 (M+Na)

30

【0300】

4' - (4' - エチルベンジル) - ピリダジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O
- アセチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシド (1.24g) と トリエチルアミン : メタノ
ール : 水 (5 : 1 : 1, 35 mL) の混合物を室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物を
濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : メタノール =
5 : 1) にて精製し、さらに NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : メ
タノール = 5 : 1) にて精製し表題化合物 (247mg, 11%) を得た。

【0301】

¹H - NMR (300MHz, CD₃OD) : 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.6Hz, 2H)
, 3.00 (m, 1H), 3.35 (t, J = 9.9Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.0, 9.9Hz, 1H), 3.80 (dd
, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.17 (s, 4H),
7.24 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.7Hz, 1H)

ESI m/z = 415 (M+Na)

40

【0302】

実施例 2 2

4' - (4' - エチルベンゾイル)ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ア
セチル - 5 - チオ - - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース (0.53g, 1.47m
mol)、4 - (4 - エチルベンゾイル) - 3 - ヒドロキシピリジン (1.0g, 4.40mmol)、トリ

50

フェニルホスフィン (0.77g, 2.94mmol)及びトルエン (5mL)の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、1.74mL, 2.94mmol)をゆっくり滴下した。室温で4時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3)にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (570mg, 68%)を得た。

【0303】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 1.27 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.73 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 3.7, 12.0Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.6, 12.0Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 9.3, 10.0Hz, 1H), 5.30 - 5.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 4H), 8.47 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)

ESI m/z = 596(M+Na)

【0304】

実施例 23

1'-フェニル-1'H-1',2',4'-トリアゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (677mg, 1.86mmol)、3-ヒドロキシ-1'-フェニル-1'H-1,2,4-トリアゾール (200mg, 1.24mmol) (BioNet社から購入)、及びトリフェニルホスフィン (324mg, 1.24mmol)のテトラヒドロフラン (4.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol)を0で滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 60:40-50:50)にて精製し、無色油状の表題化合物 (240mg, 38%)を得た。

【0305】

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃): 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.37 (ddd, J = 4.4, 5.3, 9.4Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.4, 11.8Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 5.3, 11.8Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 8.4, 9.4Hz, 1H), 5.43 (t, J = 9.4Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 7.9, 8.4Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.28 (s, 1H)

ESI m/z = 530(M+Na)

【0306】

相当する出発原料と反応物を用い、上記実施例と同様な操作を行なうことにより、下記表に示す本発明化合物を得た。上記実施例化合物と合わせ、本発明化合物の好ましい化合物を表1~9に示した。

【0307】

10

20

30

【表 1】

化合物 番号	構造式	¹ H-NMR, MS, mp
化合物 1		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H). ESI m/z=435(M ⁺ H) mp 54.0-58.5°C
化合物 2		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 1.18 (t, J = 7.8Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.65 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 4.0, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 4H). ESI m/z=393(M ⁺ H) mp 158.0-160.0°C
化合物 3		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.74 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J = 5.9, 11.5 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 3.7, 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 7.93 Hz, 1 H). ESI m/z=421(M ⁺ Na) mp 159.0-162.0°C
化合物 4		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.56 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.61 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.87-6.97 (m, 3 H). ESI m/z=437(M ⁺ Na) mp 145.0-147.0°C

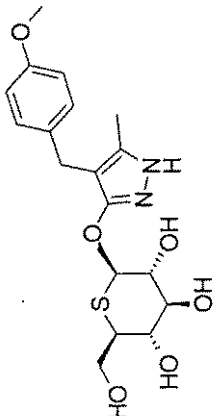
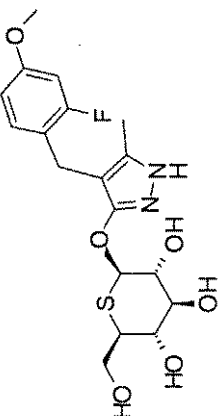
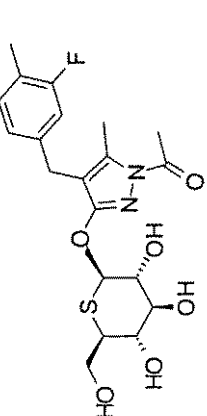
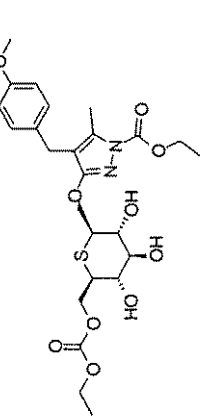
10

20

30

40

【表 2】

化合物 5		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 2.05 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.55 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 3.7, 11.5 Hz, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.79 (m, <i>J</i> _{AB} = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (m, <i>J</i> _{AB} = 8.8 Hz, 2H). ESI m/z=419(M+Na) mp 145.0-147.0°C
化合物 6		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 2.07 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 3.8, 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.4, 9.2 Hz, 1H). ESI m/z=437(M+Na) mp 129.0-132.0°C
化合物 7		ESI m/z = 463 (M+Na) mp 184.0-194.0°C
化合物 8		ESI m/z = 563 (M+Na) mp 106.0-110.0°C

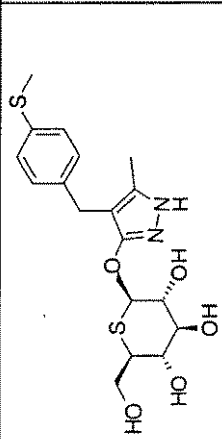
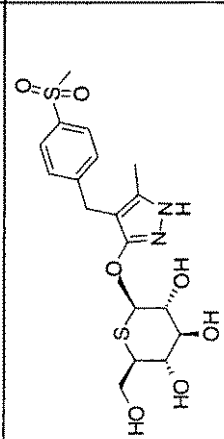
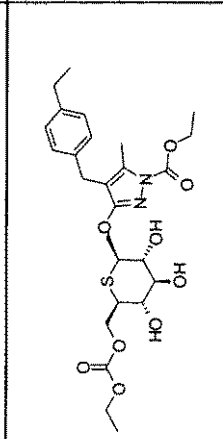
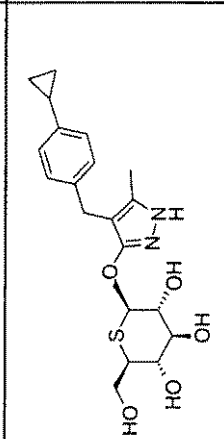
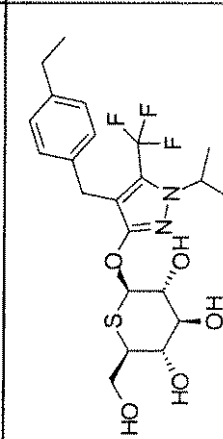
10

20

30

40

【表 3】

化合物 9		ESI $m/z = 485$ (M+Na) mp 135.0-137.5°C
化合物 10		ESI $m/z =$ (M+Na) mp 149.0-150.0°C
化合物 11		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 1.18 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.51-3.88 (m, 4H), 4.15 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.52 (m, 4H), 5.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 4H). ESI $m/z = 561$ (M+Na) mp 79.0-80.0°C
化合物 12		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.0, 10.1\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.81 (m, 4H), 3.88 (dd, $J = 3.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 5.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H). ESI $m/z=429$ (M-H) mp 157.0-158.0°C
化合物 13		ESI $m/z=513$ (M+Na) mp 44.0-45.0°C

【 0 3 1 0 】

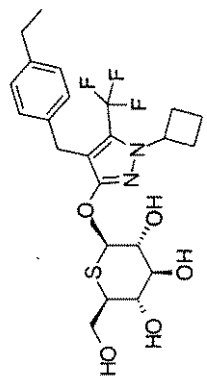
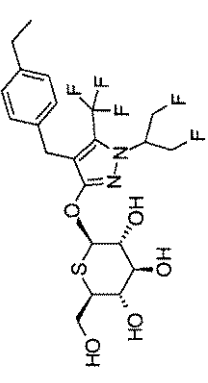
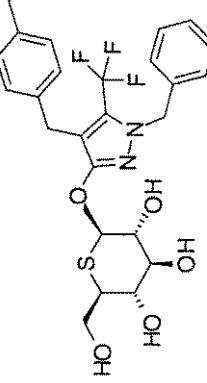
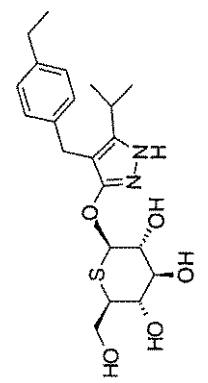
10

20

30

40

【表 4】

化合物 14		¹ H-NMR (300MHz, CD3OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.58 (t, J = 9.3Hz, 1H), 3.68-3.81 (m, 4H), 3.92 (dd, J = 3.7, 11.3Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.71 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05 (m, 4H). ESI m/z=525 (M+Na)
化合物 15		¹ H-NMR (300MHz, CD3OD): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2, 9.8Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 3.7, 11.3Hz, 1H), 4.60-4.94 (m, 5H), 5.65 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.06 (m, 4H). ESI m/z=549 (M+Na)
化合物 16		 ESI m/z=561 (M+Na) mp 145.0-147.0°C
化合物 17		 ESI m/z=445 (M+Na) mp 117.0-132.0°C

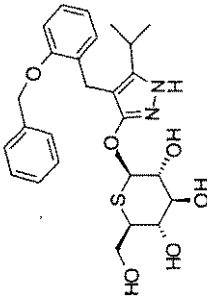
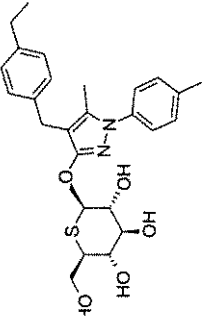
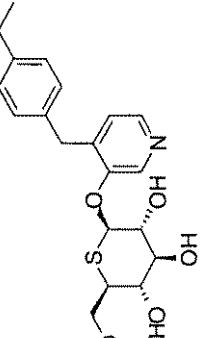
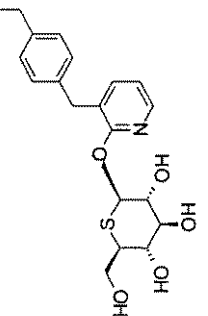
10

20

30

40

【表 5】

化合物 18		<p>ESI $m/z=523$ (M+Na) mp 102.0–112.0°C</p>
化合物 19		<p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 1.19 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.58 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.70–3.80 (m, 4H), 3.90 (dd, $J = 3.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 4H). ESI $m/z=507$ (M+Na)</p>
化合物 20		<p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 1.20 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.60 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.93–3.03 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.2$ and 10.0Hz, 1H), 3.76–4.10 (m, 5H), 5.32 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.16 (m, 4H), 8.08 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI $m/z = 414$ (M+Na) mp 184.0–187.0°C</p>
化合物 21		<p>ESI $m/z = 414$ (M+Na) mp 147.0–149.0°C</p>

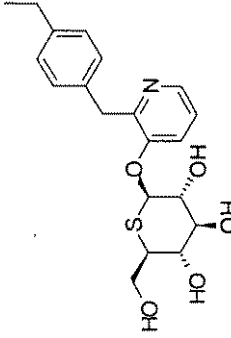
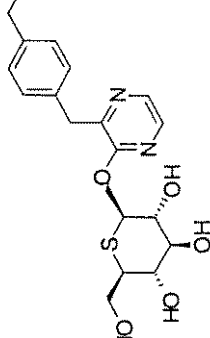
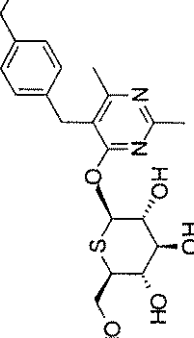
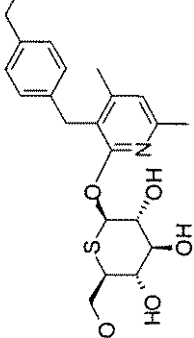
10

20

30

40

【表 6】

化合物 22		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (ddd, J = 3.6, 6.2 and 10.1Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.1 and 10.1Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.7Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.6 and 11.3Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2 and 5.6Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na) mp 219.0–222.0°C
化合物 23		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 3.7 and 11.3Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.08 (m, J _{AB} = 7.9Hz, 2H), 7.19 (m, J _{AB} = 7.9Hz, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H). ESI m/z = 415 (M+Na) mp 181.0–183.5°C
化合物 24		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.4 and 11.5Hz, 1H), 3.80 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 4H). ESI m/z = 443 (M+Na) mp 143.0–147.5°C
化合物 25		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.5 and 11.6Hz, 1H), 3.74–3.88 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 3.9 and 11.6Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (s, 4H). ESI m/z = 442 (M+Na) mp 155.0–157.0°C

10

20

30

40

【表 7】

化合物 26		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.24 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.70-3.84 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 4H), 7.57 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5 and 7.6Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na)
化合物 27		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 0.63 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.77-3.94 (m, 3H), 3.97 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15.0Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.99 (m, J _{AB} = 8.2Hz, 2H), 7.06 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.11 (m, J _{AB} = 8.2Hz, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI m/z=426 (M+Na) mp 155.0-159.0°C
化合物 28		ESI m/z=428 (M+Na) mp 78.0-81.5°C
化合物 29		ESI m/z=416 (M+Na) mp 145.0-160.0°C
化合物 30		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) : δ 1.50 (s, 6H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.4, 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.6, 11.3Hz, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 5.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.03 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI m/z=444 (M+Na)

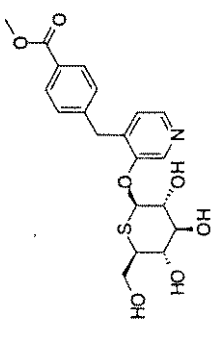
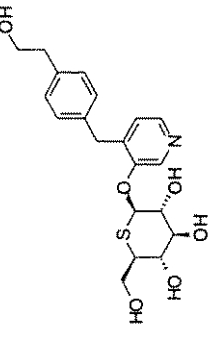
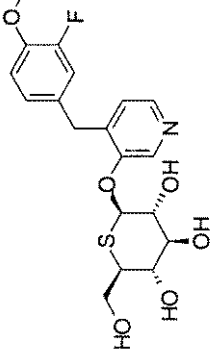
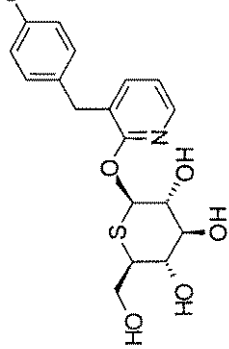
10

20

30

40

【表 8】

化合物 31		<p>ESI $m/z=444$ (M+Na) mp 174.0–175.0°C</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD₃OD): δ 2.78 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.95–3.02 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.0$ and 10.3Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.78 (dd, $J = 6.0$, 11.8Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J = 3.7$, 11.8Hz, 1H), 3.93–4.09 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.18 (m, 4H), 8.13 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H).</p> <p>ESI $m/z=430$ (M+Na) mp 194.5–195.0°C</p>
化合物 32		
化合物 33		<p>ESI $m/z=434$ (M+Na) mp 179.0–180.5°C</p>
化合物 34		<p>ESI $m/z=416$ (M+Na) mp 153.5–155.0°C</p>

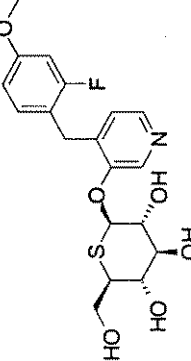
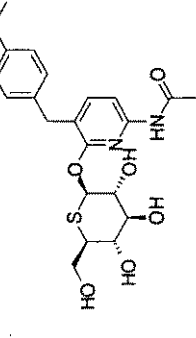
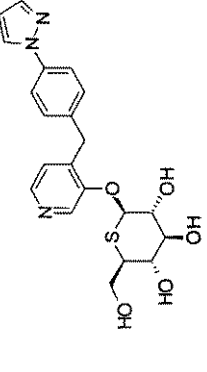
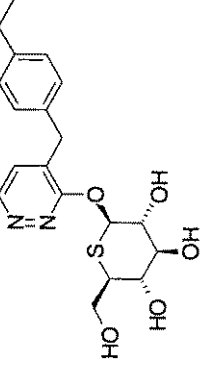
10

20

30

40

【表 9】

化合物 35		<p>ESI $m/z=434$ (M+Na) mp 155.0–157.5°C</p>
化合物 36		<p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD₃OD) : δ 1.20 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.91 (ddd, $J = 3.6, 6.5$ and 10.3Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.70–3.98 (m, 5H), 6.16 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.08–7.13 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (brd, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H). ESI $m/z = 471$ (M+Na), 447 (M-H).</p>
化合物 37		<p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD₃OD) : δ 2.92–2.99 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.0, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.73–3.94 (m, 3H), 4.14 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.48 (dd, $J = 1.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 4.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 8.10–8.14 (m, 2H). ESI $m/z=452$ (M+Na)</p>
化合物 38		<p>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD₃OD) : δ 1.21 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.62 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.0, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.87–3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 4H), 7.24 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H). ESI $m/z = 415$ (M+Na).</p>

10

20

30

40

【 0 3 1 6 】

試験例 1 [SGLT2 活性阻害作用試験]

文献 (Aanal. Biochem., 第201巻, 301項, 1984年) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞 (brush border membrane vehicle: BBMV) の懸濁液 (蛋白濃度 4mg/mL

50

) 50 μ Lを37、2分プレインキュベーションした後、これに、DMSOに溶解した披験化合物 (DMSO終濃度1%) 及び100mM Mannitol、100mM NaSCN又はKSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-グルコース(終濃度0.1mM)、D-[6-³H]グルコース(Amersham) 1 μ Ciを混合した反応液150 μ Lを加えた。37 で5秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した1 mLの反応停止液(150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH7.4、0.3mMフロリジン)を加えて反応を停止させた後、直ちにpore size0.45 μ mのメンブレンフィルター(HAWP02500、Millipore)を用いて、急速濾過を行い、BBMVを分離した。そのメンブレンフィルターを氷冷した反応停止液4.5mLで3回洗浄し、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター(Beckman)を用いて放射活性の測定を行いメンブレンフィルター上のBBMVに取り込まれたグルコース量を定量した。

10

化合物無添加時のグルコース取り込み量を100%とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が50%阻害される化合物濃度(IC₅₀値)を算出した。

その結果を表10に示した。

【0317】

【表10】

化合物	IC ₅₀ (μ M)
化合物1	0.49
化合物2	0.31
化合物3	0.18
化合物4	0.26
化合物5	0.56
化合物6	0.52
化合物13	0.63
化合物20	0.14
化合物27	0.43

20

【0318】

試験例2 [血糖低下作用確認試験]

1) 病態動物及び正常対照動物の作製

30

7週齢のSD/IGSラット(日本チャールススリバー株式会社、雄性)について約16時間の絶食処置を行った後、ラット46匹にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン(STZ)50mg/kgを尾静脈内投与し、病態動物を作製した。同様にラット6匹にエーテル麻酔下、1.25mmol/Lクエン酸生理食塩液1 mL/kgを尾静脈内投与し、正常対照動物とした。STZ又は1.25mmol/Lクエン酸生理食塩液投与1週後(8週齢)、ラットを血糖低下試験に供した。

【0319】

2) 血糖低下試験

試験前日の午前中、以下記載の採血法及び血糖値測定法に従い、STZによる糖尿病の発症を確認した。さらに各群の血糖値の平均値と分散に出来る限り差が生じないように群分けし、1群あたりの匹数を6匹とした。

40

試験当日の午前中、試験物質は、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁させ、3mg/10mLの濃度に調製した。ラットの体重を測定後、調製した試験物質懸濁液をラット経口投与用ゾンデにて5 mL/kgの容量で強制経口投与し、対照群には0.5% CMC水溶液のみ投与した。採血は、試験物質投与直前(0 time)及び、経口投与0.5、1、2、4、6、8、24時間後の計8点で実施した。尚、試験は、自由摂食、摂水下で行った。

【0320】

採血は、エーテル麻酔下で病態動物46匹の眼窩静脈洞よりヘパリンコート採血管を用いて行い、血糖値は、グルコースCIIテストワコー(和光純薬株式会社)を用いて測定した。試験化合物投与後の血糖値の推移を図1に示した。

【産業上の利用可能性】

50

【 0 3 2 1 】

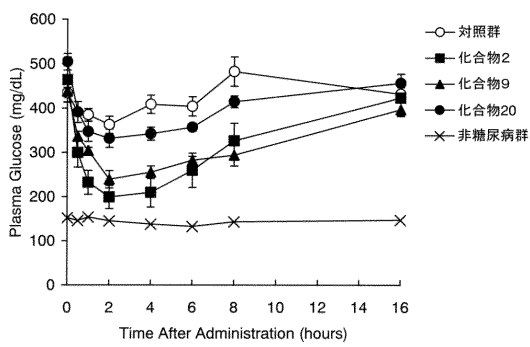
本発明に係る 5 - チオ - - D - グルコピラノシド化合物は、優れた S G L T 2 の活性阻害作用を示し、糖尿病、糖尿病関連疾患、糖尿病性合併症等の予防又は治療するための医薬として有用である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 3 2 2 】

【 図 1 】 試験例 2 における試験化合物投与後の血糖値の推移を示す。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 H 17/02 (2006.01)	C 0 7 H 17/02	

(72)発明者 浅沼 肇
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 土屋 優子
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 久米田 慎一郎
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC05 DD01 KK01
4C084 AA19 DB34 NA05 ZA702 ZA832 ZC202 ZC351 ZC352 ZC421 ZC422
4C086 AA01 AA02 EA11 MA01 MA04 NA14 ZC35 ZC41

【要約の続き】

OH等である。]

【選択図】なし