

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5067644号  
(P5067644)

(45) 発行日 平成24年11月7日(2012.11.7)

(24) 登録日 平成24年8月24日(2012.8.24)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 309/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 309/10 C S P
<b>C O 7 D 405/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/10
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12
<b>C O 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/14
<b>C O 7 D 407/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 407/12

請求項の数 19 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-510714 (P2009-510714)	(73) 特許権者	000002819
(86) (22) 出願日	平成19年5月18日(2007.5.18)		大正製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2009-537509 (P2009-537509A)		東京都豊島区高田 3丁目24番1号
(43) 公表日	平成21年10月29日(2009.10.29)	(74) 代理人	100140109
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/060653		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開番号	W02007/136116	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成19年11月29日(2007.11.29)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成22年1月13日(2010.1.13)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	特願2006-139891 (P2006-139891)		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成18年5月19日(2006.5.19)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	特願2006-200033 (P2006-200033)	(74) 代理人	100096013
(32) 優先日	平成18年7月21日(2006.7.21)		弁理士 富田 博行
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100106080
			弁理士 山口 晶子

最終頁に続く

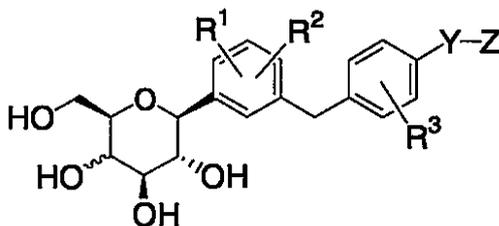
(54) 【発明の名称】 C-フェニルグリシトール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)で表されるC-フェニル・グリシトール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:

【化1】



(I)

式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一または異なるものであり、水素原子、水酸基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基又はハロゲン原子を表し、

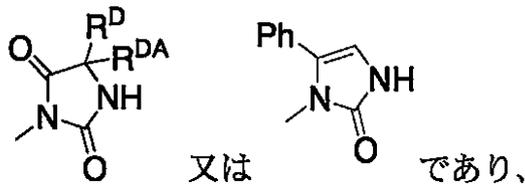
R<sup>3</sup> は、水素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基又はハロゲン原子であり、

Y は、C<sub>1</sub>-6アルキレン基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは1~4の整数である)、又はC<sub>2</sub>-6アルケニレン基である、ただし、Zが-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>又は-NHC

ON(R<sup>B</sup>)R<sup>C</sup>である場合、nは1でない、

Zは、-CONHR<sup>A</sup>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHCON(R<sup>B</sup>)R<sup>C</sup>、

【化2】



R<sup>A</sup>は、水酸基、アミノ基及びカルバモイル基からなる群より選ばれる1~3個の置換基  
で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>B</sup>は、

(1)水素原子、

(2)A群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良いC<sub>1-6</sub>アルキル基、

(3)水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良いC<sub>3-12</sub>シクロアルキル基、

(4)3~12員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い5~13員ヘテロアリール基[これらの各々はO、N、S、SO<sub>2</sub>、CO及びNR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である)からなる群から選ばれる1~3個の環構成原子を含有し、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い]、又は

(5)部分的に飽和されていて良いC<sub>6-13</sub>アリール基[これは、水酸基と、各々が水酸基(単数又は複数)で置換されて良いC<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とから成る群から選ばれる、1若しくは2個の置換基で置換されても良い]であり、

この場合、A群は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、カルボキシル基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、フェノキシ基、フェニル基{これは、B群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い[B群は、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、チエニル基、フェニルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくはC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)、及びピペリジノ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくはC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)から成る]}、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基(これは、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い)、3~12員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い5~13員ヘテロアリール基[これらの各々は、O、N、S、SO<sub>2</sub>、CO及びNR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である)から成る群から選ばれる1~3個の環構成原子を含有し、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い]、並びに-CONR<sup>B1</sup>R<sup>B2</sup>[この場合、R<sup>B1</sup>とR<sup>B2</sup>は、それらが付着する窒素原子と共に、5~6員ヘテロシクロアルキル基を形成する、該5~6員ヘテロシクロアルキル基は、別の環構成原子として、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含有することができ、C<sub>1-6</sub>アルキル基(これは水酸基(単数又は複数)で置換されても良い)、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基及びフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基から成る群から選ばれる1若しくは2個の置換基で置換されうる]から成る、

R<sup>C</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基(これは、水酸基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基

10

20

30

40

50

、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基及び $C_{1-6}$  アルコキシ基から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されても良い)、又は $C_{3-12}$  シクロアルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されても良い)であり、

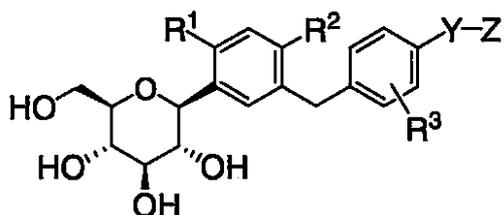
$R^B$  と  $R^C$  は、それらが付着する窒素原子と共に、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていても良い 5 ~ 13 員ヘテロアリアル基[これらの各々は、O、N、 $NR^{11}$ 、S、 $SO_2$  及び CO から選ばれる 1 若しくは 2 個の環構成原子を含有することができ、水酸基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{2-6}$  アシル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、ピロリジン-1-イル-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基(これは、水酸基、ピロリジン-1-イル基、フェニル基及び $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い)、並びにフェニル基(これは、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及びハロゲン原子から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い)から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されることができ、この場合、 $R^{11}$  は、水素原子、 $C_{2-6}$  アシル基、フェニル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、ピリジル基、フリルカルボニル基、オキソラニルカルボニル基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、又は $C_{1-6}$  アルキル基(これは、水酸基、フェニル基、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モルホリノ基及びピロリジン-1-イル-カルボニル基から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されて良い)である]を形成することができる、

$R^D$  は、水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基[これは、水酸基、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基、フェニル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、ピリジル基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、イミダゾリル基及び 1-ベンジルイミダゾリル基から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されて良い]であり、 $R^{DA}$  は、水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基である。

#### 【請求項 2】

下記式 (II) で示される C-フェニル・グリシトール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である、請求項 1 記載の C-フェニル・グリシトール化合物:

#### 【化 3】



(II)

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、及び Z は請求項 1 で定義したとおりである。

#### 【請求項 3】

$R^1$  が水素原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は $C_{1-4}$  アルコキシ基であり、 $R^2$  が $C_{1-4}$  アルキル基、又はハロゲン原子である、請求項 2 記載の C-フェニル・グリシトール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。

#### 【請求項 4】

$R^3$  が水素原子である、請求項 2 又は 3 に記載の C-フェニル・グリシトール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。

#### 【請求項 5】

Y が $C_{1-6}$  アルキレン基又は $-O-(CH_2)_n-$ ( $n$  は 2 ~ 4 の整数である)であり、Z が $-NHCON(R^B)R^C$ ( $R^B$  と  $R^C$  は、請求項 1 で定義したとおりである)である、請求項 3 又は 4 に記載の C-フェニル・グリシトール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。

## 【請求項6】

YがC<sub>1-6</sub>アルキレン基又は-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは2~4の整数である)であり、Zが-NHCON(R<sup>B</sup>)R<sup>C</sup>であり、  
この場合、R<sup>B</sup>が

- (1) A群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良いC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- (2) 水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良いC<sub>3-12</sub>シクロアルキル基、
- (3) 3~12員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い5~13員ヘテロアリール基[これらの各々はO、N、S及びNR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である) からなる群から選ばれる1~3個の環構成原子を含有し、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い]、又は
- (4) 部分的に飽和されていて良いC<sub>6-13</sub>アリール基[これは、水酸基と、各々が水酸基(単数又は複数)で置換されて良いC<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とから成る群から選ばれる、1若しくは2個の置換基で置換されても良い]であり、

この場合、A群は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、フェノキシ基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、フェニル基[これは、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、フェニルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくはC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)、及びピペリジノ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくはC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い]、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基(これは、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い)、3~12員ヘテロシクロアルキル基[これは、O、N、S及びNR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である)から成る群から選ばれる1~3個の環構成原子を含有し、水酸基及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い]、並びに4-C<sub>1-6</sub>アルキルピペラジン-1-イルカルボニル基から成る、

R<sup>C</sup>は、水素原子であり、

R<sup>B</sup>とR<sup>C</sup>は、それらが付着する窒素原子と共に、ピペリジン基[これは、ピロリジニル基若しくはC<sub>1-6</sub>アルキル基(これは、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基若しくはピロリジン-1-イル基で置換される)で置換されうる]、又はチオモルホリン基、又はデカヒドロイソキノリン基を形成することができる、請求項3又は4に記載のC-フェニル・グリシトール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。

## 【請求項7】

YがC<sub>1-6</sub>アルキレン基であり、Zが-CONHR<sup>A</sup>であり、この場合、R<sup>A</sup>は、水酸基及びカルバモイル基から成る群から選ばれる、1~3個の置換基で置換されるC<sub>1-6</sub>アルキル基である、請求項2~4のいずれか1項に記載のC-フェニル・グリシトール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。

## 【請求項8】

YがC<sub>1-6</sub>アルキレン基であり、そしてZが-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>である、請求項2~4のいずれか1項に記載のC-フェニル・グリシトール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。

## 【請求項9】

YがC<sub>1-6</sub>アルキレン基であり、Zが、

10

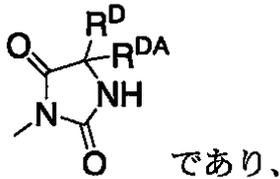
20

30

40

50

## 【化4】



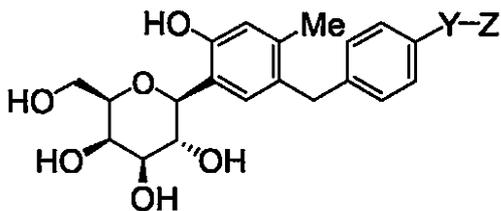
$R^D$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基（これは、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換される）であり、 $R^{DA}$  が水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の C - フェニル・グリシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

10

## 【請求項10】

下記式 (III) で示される C - フェニル・ガラシトール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である、請求項 1 記載の C - フェニル・グリシトール化合物：

## 【化5】



(III)

20

上記式中、

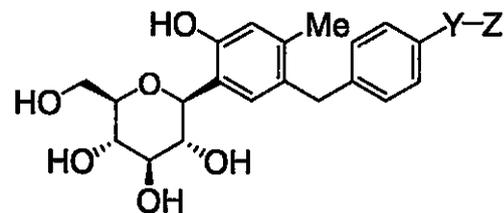
Y は  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-CONHR^A$  であり、この場合、 $R^A$  は、水酸基及びカルバモイル基から成る群から選ばれる、1 ~ 3 個の置換基で置換される  $C_{1-6}$  アルキル基である。

## 【請求項11】

下記式 (IV) で示される C - フェニル・グルシトール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である、請求項 1 記載の C - フェニル・グリシトール化合物：

30

## 【化6】



(IV)

40

上記式中、

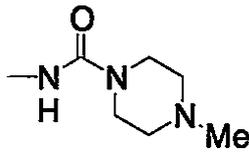
Y は  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z は、 $-CONHR^{A1}$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$  又は  $-NHCO R^{B1}$  であり、この場合、 $R^{A1}$  は、水酸基、アミノ基及びカルバモイル基から成る群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R^{B1}$  は、1 ~ 3 個の水酸基、若しくは 4 -  $C_{1-6}$  アルキルピペラジン - 1 - イル - カルボニル基で置換される  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、又は 4 -  $C_{1-6}$  アルキルピペラジン - 1 - イル基である。

## 【請求項12】

Y が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-CONHR^{A1}$  又は  $-NHC(=NH)NH$

50

2 又は  
【化 7】



[上記式中、 $R^{A1}$  は、水酸基、アミノ基及びカルバモニル基から成る群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される  $C_{1-6}$  アルキル基である]

である、請求項 11 記載の C - フェニル・グリシトール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。

10

【請求項 13】

Y が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-CONHR^{A1}$  であり、この場合、 $R^{A1}$  は、水酸基、アミノ基及びカルバモニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換される  $C_{1-6}$  アルキル基である、請求項 11 記載の C - フェニル・グリシトール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。

【請求項 14】

Y が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-NHC(=NH)NH_2$  である、請求項 11 記載の C - フェニル・グリシトール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。

20

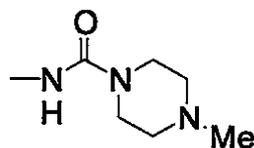
【請求項 15】

Y が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-NHCO R^{B1}$  (この場合、 $R^{B1}$  は、1 ~ 3 個の水酸基、若しくは 4 -  $C_{1-6}$  アルキルピペラジン - 1 - イル - カルボニル基で置換される  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、又は 4 -  $C_{1-6}$  アルキルピペラジン - 1 - イル基である) である、請求項 11 記載の C - フェニル・グリシトール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。

【請求項 16】

Y が  $C_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が

【化 8】



30

で示される、請求項 11 記載の C - フェニル・グリシトール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。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の C - フェニル・グリシトール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して含む医薬的製剤。

【請求項 18】

ナトリウム依存性グルコ - ス共輸送体 1 (SGLT1) 活性及びナトリウム依存性グルコ - ス共輸送体 2 (SGLT2) 活性の阻害剤である、請求項 17 記載の医薬的製剤。

40

【請求項 19】

糖尿病の予防又は治療剤である、請求項 17 記載の医薬的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナトリウム依存性グルコ - ス共輸送体 1 (SGLT1) 及びナトリウム依存性グルコ - ス共輸送体 2 (SGLT2) の阻害活性を有する C - フェニル グリシトール化合物に関する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

糖尿病に罹患すると、空腹時の血糖値は126mg/dL以上を示す。また、空腹時の血糖値が正常であっても、食事の後に140～200mg/dLという高い血糖値を示す場合には、耐糖能異常（以下、IGT（impaired glucose tolerance）という。）と診断される。IGTから糖尿病の発症を遅らせることは、心血管障害のリスクを低減させると考えられ、それを示す幾つかの知見が得られている。例えば、1997年に中国で行われたDa Qing IGT and Diabetes Studyでは、ダイエットや運動を行うことでIGTから2型糖尿病への移行を有意に抑制したと報告されている（Pan XR, et al. Diabets Care, 第20巻, 534頁, 1997年参照）。また、薬剤治療が有効な例として、糖の加水分解酵素を阻害し、小腸からの糖の吸収を遅延させる - グルコシダゼ阻害剤アカルボスを投与すると、IGTから2型糖尿病への移行を抑制し、さらに高血圧の発症も有意に抑制することが報告されている（J. - L. Chiasson, et al. Lancet, 第359巻, 2072頁, 2002年参照）。

10

## 【0003】

以上のことから、糖尿病の発症を抑えるには、食事療法、運動及び薬物療法によってIGTをコントロールすることが重要である。

それにも関わらず、糖尿病を発症した場合には、随時、血糖コントロールが必要になってくる。糖尿病治療の基本は食事療法と運動療法であるが、これらを行っても十分な効果が得られない場合には薬物療法を採択する必要がある。

哺乳動物の小腸上皮には高い頻度でナトリウム依存性グルコース共輸送体1（SGLT1）が発現している。このSGLT1は小腸において、ナトリウムに依存し、グルコース又はガラクトースの能動輸送を司っていることが知られている。そこで、食事由来のグルコース吸収を抑制し、IGTの予防または治療を行うというコンセプトに基づき、SGLT1活性を阻害するピラゾール誘導体が報告されている（国際公開第WO2002/098893号パンフレット、国際公開第WO2004/014932号パンフレット、国際公開第WO2004/018491号パンフレット、国際公開第WO2004/019958号パンフレット、国際公開第WO2005/121161号パンフレット及び国際公開第WO2004/050122号パンフレット参照）。

20

## 【0004】

また、腎臓には高頻度にナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）が発現しており、糸球体で一旦濾過されたグルコースはSGLT2を介して再吸収される（E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 第280巻, F10頁, 2001年参照）。そして、SGLT2阻害剤を糖尿病ラットに投与すると、尿への糖排泄を促進し、血糖低下作用を招来し、SGLT2特異的阻害剤は新たな糖尿病治療薬の標的分子と考えられるようになった（G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., 第688巻, 557頁 1982年参照）。このような背景から、SGLT2阻害剤が研究され様々なO-アリールグリコシド誘導体が提供されている（欧州特許出願公開第0850948号明細書、国際公開第WO2001/068660号パンフレット参照）。

30

## 【0005】

したがって、SGLT1及びSGLT2活性を同時に阻害できれば、SGLT1阻害に基づく食後高血糖抑制作用とSGLT2阻害に基づく随時血糖低下作用を併有する新しいタイプの糖尿病治療薬を提供できると考えられる。

40

## 【0006】

これまで、SGLT2に選択的な阻害活性を有するC-フェニルグルコシド誘導体については報告されているが（国際公開第WO2001/027128号パンフレット参照）、SGLT1及びSGLT2の双方を強力に阻害するC-フェニルグルコシド誘導体についての報告はない。

## 【発明の開示】

## 【0007】

本発明は、SGLT1及びSGLT2の双方の活性を阻害し、消化管からのグルコース

50

吸収抑制と尿糖排泄作用を併有する新しいタイプの糖尿病治療薬として期待される C - フェニル グリシト - ル化合物を提供することを課題とする。

【0008】

本発明者らは前記課題を解決するために鋭意研究した結果、アグリコンの末端に特異な側鎖を導入した C - フェニル グリシト - ル化合物が、優れた SGLT1 及び SGLT2 活性阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

以下に、本発明の C - フェニル グリシト - ル化合物（以下、「本発明化合物」という）の態様を述べる。

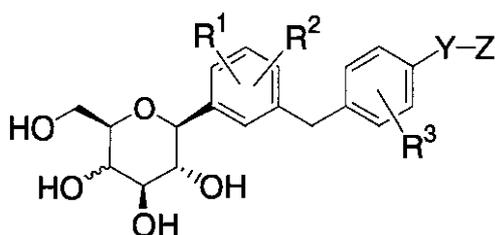
本発明により、SGLT1 及び SGLT2 双方の活性を阻害する新規な C - フェニル グリシト - ル化合物を提供することが可能となった。

【0010】

本発明の第1の態様（1態様）は、下記式で表される C - フェニル・グリシト - ル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に関する：

【0011】

【化1】



(I)

【0012】

式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、同一または異なるものであり、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子を表し、

$R^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子であり、

Y は、 $C_{1-6}$  アルキレン基、 $-O-(CH_2)_n-$  ( $n$  は 1 ~ 4 の整数である)、又は  $C_{2-6}$  アルケニレン基である、ただし、Z が  $-NHC(=NH)NH_2$  又は  $-NHC(ON(R^B))R^C$  である場合、 $n$  は 1 でない、

Z は、 $-CONHR^A$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHC(ON(R^B))R^C$ 、

【0013】

【化2】



【0014】

$R^A$  は、水酸基、アミノ基及びカルバモイル基からなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^B$  は、

(1) 水素原子、

(2) A 群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い  $C_{1-6}$  アルキル基、

(3) 水酸基及び  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れても良い  $C_{3-12}$  シクロアルキル基、

(4) 3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い 5 ~ 13 員ヘテロアリール基[これらの各々は O、N、S、 $SO_2$ 、CO 及び  $NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基である) からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の環構成原子を含有し、水酸基及び  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い]、又は

(5) 部分的に飽和されていて良い  $C_{6-13}$  アリール基[これは、水酸基と、各々が水酸基(単数又は複数)で置換されて良い  $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基とから成る群から選ばれる、1 若しくは 2 個の置換基で置換されても良い]であり、

この場合、A 群は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、カルボキシル基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{2-6}$  アシルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、フェノキシ基、フェニル基{これは、B 群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い[B 群は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、チエニル基、フェニルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)、及びピペリジノ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)から成る]}、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基(これは、水酸基及び  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い)、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い 5 ~ 13 員ヘテロアリール基[これらの各々は、O、N、S、 $SO_2$ 、CO 及び  $NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基又は  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基である) から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の環構成原子を含有し、水酸基及び  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い]、並びに  $-CONR^{B1}R^{B2}$  [この場合、 $R^{B1}$  と  $R^{B2}$  は、それらが付着する窒素原子と共に、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する、該 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基は、別の環構成原子として、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含有することができ、 $C_{1-6}$  アルキル基(これは水酸基(単数又は複数)で置換されても良い)、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基及びフェニル  $C_{1-6}$  アルキル基から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されうる]から成る、

$R^C$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基(これは、水酸基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されても良い)、又は  $C_{3-12}$  シクロアルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されても良い)であり、

$R^B$  と  $R^C$  は、それらが付着する窒素原子と共に、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い 5 ~ 13 員ヘテロアリール基[これらの各々は、O、N、 $NR^{11}$ 、S、 $SO_2$  及び CO から選ばれる 1 若しくは 2 個の環構成原子を含有することができ、水酸基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{2-6}$  アシル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基(これは、水酸基、ピロリジン - 1 - イル基、フェニル基及び  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い)、並びにフェニル基(これは、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基及びハロゲン原子から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い)から成る群から選ばれる 1 若しくは 2 個の置換基で置換されることができ、この場合、 $R^{11}$  は、水素原子、 $C_{2-6}$  アシル基、フェニル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、ピリジル基、フリルカルボニ

10

20

30

40

50

ル基、オキシラニルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、又は $C_{1-6}$ アルキル基（これは、水酸基、フェニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モルホリノ基及びピロリジン-1-イル-カルボニル基から成る群から選ばれる1若しくは2個の置換基で置換されて良い）である]を形成することができる、

$R^D$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基[これは、水酸基、 $C_{3-12}$ シクロアルキル基、フェニル基（これは、水酸基（単数又は複数）で置換されて良い）、ピリジル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、イミダゾリル基及び1-ベンジルイミダゾリル基から成る群から選ばれる1若しくは2個の置換基で置換されて良い]であり、 $R^{D^A}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。

【発明の実施するための最良の形態】

【0015】

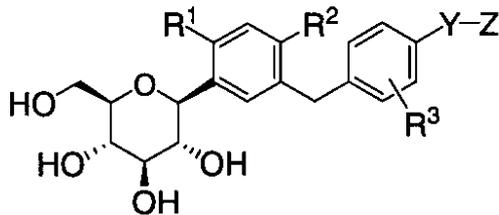
本発明は、以下の他の態様2~19を提供する。

2.

下記式(II)で示されるC-フェニル・グリシトール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である、態様1記載のC-フェニル・グリシトール化合物：

【0016】

【化3】



(II)

【0017】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、及びZは、式(I)で定義したとおりである。

3.

$R^1$ が水素原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基、又は $C_{1-4}$ アルコキシ基であり、 $R^2$ が $C_{1-4}$ アルキル基、又はハロゲン原子である、式(II)のC-フェニル・グリシトール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。

4.

$R^3$ が水素原子である、態様2又は3に記載のC-フェニル・グリシトール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。

5.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基又は $-O-(CH_2)_n-$ （nは2~4の整数である）であり、Zが $-NHCON(R^B)R^C$ （ $R^B$ と $R^C$ は、式(I)で定義したとおりである）である、態様3又は4に記載のC-フェニル・グリシトール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。

6.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基又は $-O-(CH_2)_n-$ （nは2~4の整数である）であり、Zが $-NHCON(R^B)R^C$ であり、この場合、 $R^B$ が

- (1) A群から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い $C_{1-6}$ アルキル基、
- (2) 水酸基及び $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い $C_{3-12}$ シクロアルキル基、
- (3) 3~12員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い5~13員ヘテロアリール基[これらの各々はO、N、S及び $NR^{10}$ （ $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である）

10

20

30

40

50

からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の環構成原子を含有し、水酸基及び C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い]、又は

(4) 部分的に飽和されていて良い C<sub>6</sub> - 13 アリール基[これは、水酸基と、各々が水酸基(単数又は複数)で置換されて良い C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フェニル C<sub>1</sub> - 6 アルキル基及び C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル基とから成る群から選ばれる、1 若しくは 2 個の置換基で置換されても良い]であり、

この場合、A 群は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、C<sub>2</sub> - 6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ジ C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基、C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、フェノキシ基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、フェニル基[これは、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基、フェニルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)、及びピペリジノ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い]、C<sub>3</sub> - 12 シクロアルキル基(これは、水酸基及び C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い)、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基[これは、O、N、S 及び NR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フェニル C<sub>1</sub> - 6 アルキル基又は C<sub>2</sub> - 6 アルコキシカルボニル基である)から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の環構成原子を含有し、水酸基及び C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されて良い]、並びに 4 - C<sub>1</sub> - 6 アルキルピペラジン - 1 - イルカルボニル基から成る、

R<sup>C</sup> は、水素原子であり、

R<sup>B</sup> と R<sup>C</sup> は、それらが付着する窒素原子と共に、ピペリジン基[これは、ピロリジニル基若しくは C<sub>1</sub> - 6 アルキル基(これは、ジ C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基若しくはピロリジン - 1 - イル基で置換される)で置換されうる]、又はチオモルホリン基、又はデカヒドロイソキノリン基を形成することができる、態様 3 又は 4 に記載の C - フェニル・グリシトール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。

7.

Y が C<sub>1</sub> - 6 アルキレン基であり、Z が - CONHR<sup>A</sup> であり、この場合、R<sup>A</sup> は、水酸基及びカルバモイル基から成る群から選ばれる、1 ~ 3 個の置換基で置換される C<sub>1</sub> - 6 アルキル基である、態様 2 ~ 4 のいずれかに記載の C - フェニル・グリシトール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。

8.

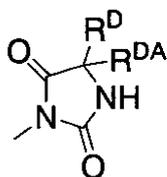
Y が C<sub>1</sub> - 6 アルキレン基であり、そして Z が - NHC(=NH)NH<sub>2</sub> である、態様 2 ~ 4 のいずれかに記載の C - フェニル・グリシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

9.

Y が C<sub>1</sub> - 6 アルキレン基であり、Z が、

【0018】

【化4】



であり、

【0019】

R<sup>D</sup> が、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基(これは、C<sub>3</sub> - 12 シクロアルキル基若しくはフェニル基

10

20

30

40

50

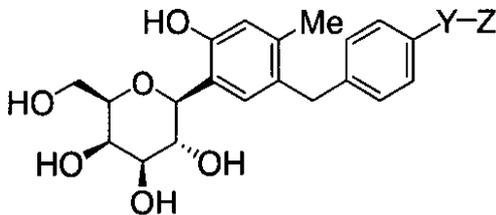
で置換される)であり、 $R^{D A}$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である、態様2~4のいずれかに記載のC-フェニル・グリシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

10.

下記式(III)で示されるC-フェニル・ガラシトール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である、態様1記載のC-フェニル・グリシトール化合物:

【0020】

【化5】



(III)

【0021】

上記式中、

Yは $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが $-CONHR^A$ であり、この場合、 $R^A$ は、水酸基及びカルバモイル基から成る群から選ばれる、1~3個の置換基で置換される $C_{1-6}$ アルキル基である。

10

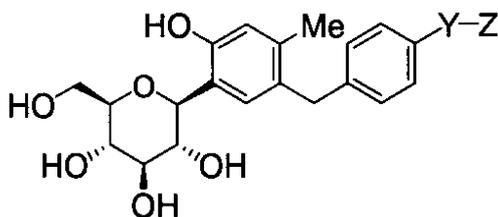
20

11.

下記式(IV)で示されるC-フェニル・グルシトール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である、態様1記載のC-フェニル・グリシトール化合物:

【0022】

【化6】



(IV)

【0023】

上記式中、

Yは $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zは、 $-CONHR^{A1}$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 又は $-NHCO R^{B1}$ であり、この場合、 $R^{A1}$ は、水酸基、アミノ基及びカルバモイル基から成る群から選択される1~3個の置換基で置換される $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{B1}$ は、1~3個の水酸基、若しくは4- $C_{1-6}$ アルキルピペラジン-1-イル-カルボニル基で置換されうる $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、又は4- $C_{1-6}$ アルキルピペラジン-1-イル基である。

30

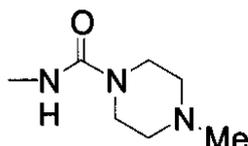
40

12.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが $-CONHR^{A1}$ 又は $-NHC(=NH)NH_2$ 又は

【0024】

## 【化7】



## 【0025】

[上記式中、 $R^{A1}$ は、水酸基、アミノ基及びカルバモニル基から成る群から選択される1～3個の置換基で置換される $C_{1-6}$ アルキル基である]である、態様11記載のC-フェニル・グリシトール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。

10

13.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが $-CONHR^{A1}$ であり、この場合、 $R^{A1}$ は、水酸基、アミノ基及びカルバモニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換される $C_{1-6}$ アルキル基である、態様11記載のC-フェニル・グリシトール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。

14.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが $-NHC(=NH)NH_2$ である、態様11記載のC-フェニル・グリシトール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。

20

15.

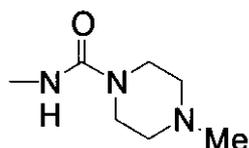
Yが $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが $-NHCO R^{B1}$ (この場合、 $R^{B1}$ は、1～3個の水酸基、若しくは4- $C_{1-6}$ アルキルピペラジン-1-イル-カルボニル基で置換される $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、又は4- $C_{1-6}$ アルキルピペラジン-1-イル基である)である、態様11記載のC-フェニル・グリシトール化合物若しくはその製薬学的に許容される塩、又はそれらの水和物。

16.

Yが $C_{1-6}$ アルキレン基であり、Zが

## 【0026】

## 【化8】



## 【0027】

で示される、態様11記載のC-フェニル・グリシトール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。

17.

態様1～16のいずれかに記載のC-フェニル・グリシトール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して含む医薬的製剤。

40

18.

ナトリウム依存性グルコ-ス共輸送体1(SGLT1)活性及びナトリウム依存性グルコ-ス共輸送体2(SGLT2)活性の阻害剤である、態様17記載の医薬的製剤。

19.

糖尿病の予防又は治療剤である、態様17記載の医薬的製剤。

## 【0028】

本発明において使用する用語を以下に定義する。

「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。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

50

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-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基が挙げられる。

【0029】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基が好ましい。C<sub>1-4</sub>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-ブトキシ基が挙げられる。

【0030】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは、C<sub>1-6</sub>アルキル基の炭素原子からさらに水素を1個除いた2価基を意味する。例えば、直鎖状のものではメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基が挙げられる。

10

【0031】

「C<sub>2-6</sub>アルケニレン基」とは、C<sub>2-6</sub>アルケニル基の炭素原子からさらに水素を1個除いた2価基を意味する。例えば、直鎖状のものではビニレン(エテニレン)基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基が挙げられる。

【0032】

「水酸基、アミノ基及びカルバモイル基からなる群より選ばれる1~3個の基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、C<sub>1-6</sub>アルキル基上の水素原子が、1~3個の水酸基、アミノ基及びカルバモイル基の少なくとも1種によって置換されたアルキル基を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル基、1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル基、1,3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロパン-2-イル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基が挙げられる。

20

【0033】

「C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3~12個の環状アルキル基を示し、単環、2環系及びスピロ炭化水素も含まれる。例えば、単環系の物では、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。2環系の物では、アダマンチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビスクロ[2.2.2]ヘプチル基、等が挙げられる。また、スピロ炭化水素としては、スピロ[3.4]オクチル基、スピロ[4.5]デカニル基が挙げられる。

30

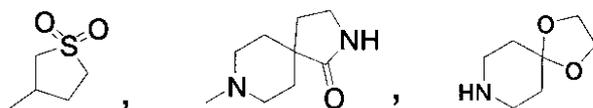
【0034】

「O、N、NR<sup>10</sup>、S、SO<sub>2</sub>及びCOからなる群より選ばれる1~3個の環構成原子を含有する3~12員ヘテロシクロアルキル基」なる用語は、1~3個のメチレン基又はメチン基がO、N、NR<sup>10</sup>、S、SO<sub>2</sub>及びCOから成る群から選ばれる原子(単数又は複数)で置換されている、上記で定義されたC<sub>3-12</sub>シクロアルキル基を意味する。その例は、オキサニル基、2-オキソオキサニル基、1,3-ジオキサニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、2-ピペリジル基、4-ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、キヌクリジニル基、デカヒドロイソキノリニル基、デカヒドロキノリニル基、

40

【0035】

【化9】



【0036】

を包含することができる。

「O、N、NR<sup>10</sup>、S、SO<sub>2</sub>及びCOからなる群より選ばれる1~3個の環構成原

50

子を含む、部分的に飽和されていて良い5～13員ヘテロアリール基」なる用語は、5～13員の不飽和単環状、二環状又は三環状複素環を意味し、フリル基、イミダゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[デ]イソキノリル基、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル基、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル基及び2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-b-カルボリル基を包含することができる。

## 【0037】

「部分的に飽和されていて良いC<sub>6-13</sub>アリール基」なる用語は、6～13個の炭素原子を有する不飽和単環状、二環状又は三環状炭化水素環を意味する。その例は、フェニル基、ナフチル基、フルオレニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、インダニル基を包含することができる。

10

## 【0038】

「R<sup>B1</sup>とR<sup>B2</sup>が、それらが付着する窒素原子と一緒に形成する5～6員ヘテロシクロアルキル基であって、別の環構成原子として、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基」なる用語は、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基を包含することができる。

## 【0039】

「フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基」なる用語は、フェニル基で置換された直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。その例は、ベンジル基及びフェニルエチル基を包含することができる。

20

## 【0040】

「C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基」なる用語は、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシ基とカルボニル基とから構成される構造を有しており、好ましくは、C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基である。その例は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基及びt-ブトキシカルボニル基を包含することができる。

## 【0041】

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」なる用語は、直鎖状又は分岐状のC<sub>1-6</sub>アルキル基と1個のチオ基(-S-)から構成される構造を有しており、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基である。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基の例は、メチルチオ基、エチルチオ基及びプロピルチオ基を包含する。

30

## 【0042】

「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」なる用語は、直鎖状又は分岐状のC<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基とから構成される構造を有する。その例は、メチルアミノ基及びエチルアミノ基を包含することができる。

## 【0043】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、2個の直鎖状又は分岐状のC<sub>1-6</sub>アルキル基とアミノ基とから構成される構造を有する。その例は、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基を包含することができる。

## 【0044】

「C<sub>2-6</sub>アシル基」なる用語は、炭素原子2～6個を含む、直鎖状又は分岐状の脂肪族アシル基を意味する。例は、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基及びバレリル基を包含する。

40

## 【0045】

「C<sub>2-6</sub>アシルアミノ基」なる用語は、C<sub>2-6</sub>アシル基とアミノ基とから構成される構造を有し、好ましくは、アセチルアミノ基である。

「C<sub>2-6</sub>アシル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基」なる用語は、C<sub>2-6</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルキル及びアミノ基とから構成される構造を有する。

## 【0046】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基」なる用語は、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基

50

とカルボニル基とから構成される構造を有する。

「 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基」なる用語は、少なくとも 1 個の水酸基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。例は、ヒドロキシメチル基、1 - ヒドロキシエチル基、2 - ヒドロキシエチル基、3 - ヒドロキシペンチル基及び 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル基を包含する。

【0047】

「 $R^B$  と  $R^C$  がそれらが付着する窒素原子と一緒に形成する 3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は 5 ~ 13 員ヘテロアリール基であって、それらの各々が、O、N、N、 $R^{11}$ 、S、 $SO_2$  及び CO から選ばれる 1 若しくは 2 個の環構成原子を含有しうる 3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は 5 ~ 13 員ヘテロアリール基」なる用語は、上記で定義したとおりの 3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル基又は 5 ~ 13 員ヘテロアリール基を意味する。

10

【0048】

「製薬学的に許容される塩」なる用語は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、アルキルアンモニウムの塩、又は無機酸若しくは有機酸の塩を意味する。その例は、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、ラクトビオン酸塩、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、*p* - 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、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリレート・ポリマーとの塩、及びカルボキシビニルポリマーとの塩を包含することができる。

20

【0049】

「水和物」なる用語は、本発明化合物又はその塩の製薬学的に許容される水和物を意味する。本発明化合物又はその塩は、大気に暴露される又は再結晶する場合に水分を吸収し、その結果、本発明化合物又はその塩は、場合によっては、吸湿水を有するか又は水和物となる。このような水和物は、本発明の該水和物に包含されうる。

30

【0050】

本発明化合物及びその中間体の一部は、キラル中心を有するので、ジアステレオマー又はエナンチオマーの形態で存在することができる。さらに、本発明化合物及びその中間体の一部は、ケト - エノール互変異性体として存在することができる。その上、本発明化合物及びその中間体の一部は、幾何異性体 (*E*、*Z* 体) として存在することができる。したがって、上記異性体及びそれらの混合物は、全て、本発明化合物及びその中間体に包含される。

【0051】

特に、式 (I) で示される化合物において、グルコース部分の 4 位における水酸基の立体配置は、*R* 体、*S* 体のいずれかであり、これらは波線で表示される。

40

本発明化合物の好ましい例を以下に挙げる。

【0052】

式 (I) において、 $R^1$  と  $R^2$  の好ましい置換位置は、式 (II) に示すような位置である。

$R^1$  は、好ましくは、水素原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基であり、より好ましくは、水酸基及び  $C_{1-4}$  アルコキシ基であり、さらに好ましくは、水酸基及びメトキシ基である。

【0053】

$R^2$  は、好ましくは、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及びハロゲン原子であり、より好ましくは、 $C_{1-4}$  アルキル基及びハロゲン原子であり、さらに好ましくは、メチル基及び

50

塩素原子である。

【0054】

式(I)又は(II)において、 $R^3$ は、好ましくは、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基及びハロゲン原子であり、より好ましくは、水素原子、メチル基及びフッ素原子であり、最も好ましくは水素原子である。 $R^3$ が水素原子以外である場合に、好ましい置換位置は、式(I)又は(II)においてベンジル部分に対してオルト位である。

【0055】

式(I)又は(II)において、Yは、好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキレン基、 $-O-(CH_2)_2-$ 又は $C_{2-4}$ アルケニレン基であり、より好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキレン基又は $-O-(CH_2)_2-$ であり、さらに好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキレン基である。Zが $-NHCON(R^B)R^C$ である場合に、Yは最も好ましくは $-(CH_2)_2-$ である。

10

【0056】

式(I)又は(II)において、Zが $-NHCON(R^B)R^C$ である場合に、 $R^B$ 及び $R^C$ は、好ましくは、下記(i)~(v)の実施態様である。

(i)  $R^C$ は水素原子であり、 $R^B$ はA群から選ばれる1、2、又は3個の置換基で置換されても良い $C_{1-6}$ アルキル基である。

【0057】

この場合、A群は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{2-6}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、フェノキシ基、フリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル基、フェニル基[これは、B群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い、B群は、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基(これは、水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、フェニルチオ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)、及びピペリジノ基(これは、水酸基(単数又は複数)若しくは $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基(単数又は複数)で置換されて良い)から成る]、 $C_{3-12}$ シクロアルキル基(これは、水酸基及び $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い)、3~12員ヘテロシクロアルキル基[これは、O、N、S及び $NR^{10}$ ( $R^{10}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である)から成る群から選ばれる1~3個の環構成原子(単数又は複数)を含有し、水酸基及び $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い]、並びに4- $C_{1-6}$ アルキルピペラジン-1-イルカルボニル基から成る。

20

30

【0058】

A群のさらに好ましい例は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基(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)(これらは、水酸基及び $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換されて良い)、メトキシカルボニル基、カルバモイル基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、メチルチオ基、フェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、フェノキシ基、2-(ヒドロキシメチルフェニルチオ)フェニル基、チエニル基、フリル基、ベンゾチエニル基、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、1-ピロリジニル基、1,3-ジオキサソ-2-イル基、2-オキサニル基及びピペリジノ基を包含する。

40

(ii)  $R^C$ は水素原子であり、 $R^B$ は $C_{3-12}$ シクロアルキル基(これは、水酸基及び $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基から選ばれる1、2若しくは3個の置換基で置換されて良い)である。

50

## 【0059】

この場合の $C_{3-12}$ シクロアルキル基は、好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル、シクロオクチル基、アダマンチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビスクロ[2.2.2]ヘプチル基であり、より好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、又はアダマンチル基である。

(iii)  $R^C$  は水素原子であり、 $R^B$  は“3~12員ヘテロシクロアルキル基又は部分的に飽和されていて良い5~13員ヘテロアリール基[これらの各々は、O、N、S及びN $R^{10}$  ( $R^{10}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である) から成る群から選ばれる1~3個の環構成原子(単数又は複数)を含有する]”であり、好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基及びキヌクリジニル基であり、より好ましくは、ピロリジニル基、4-ピペリジニル基(この場合、窒素原子が、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基で置換される)、さらに好ましくは、3-(1-ベンジル)ピロリジニル基、4-(1-ベンジル)ピペリジニル基、又は4-(1-エトキシカルボニル)ピペリジニル基である。

(iv)  $R^C$  は水素原子であり、 $R^B$  は6~13員アリール基[これは、水酸基と、各々が水酸基(単数又は複数)で置換されても良い $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基とから選ばれる1若しくは2個の置換基(単数又は複数)で置換されて良い]、又は部分的に飽和されている6~13員アリール基(これは、1若しくは2個の水酸基(単数又は複数)で置換されて良い)である。この場合、“6~13員アリール基”は、フェニル基又はナフチル基を包含し、“部分的に飽和されている6~13員アリール基”は、フルオレニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル基、又はインダニル基を包含する。これらのなかで、好ましい $R^B$ は、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基で置換されたフェニル基、或いは各々が1若しくは2個の水酸基(単数又は複数)で置換されても良い、フルオレニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル基又はインダニル基である。

## 【0060】

(v) 他の好ましい例として、 $R^B$ と $R^C$ は、それらが付着する窒素原子と共に、3~12員ヘテロシクロアルキル基[これは、O、N、S及びN $R^{11}$  ( $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換されて良い $C_{1-6}$ アルキル基である) から選ばれる1若しくは2個の環構成原子を含有することができ、そしてピロリジニル基及び $C_{1-6}$ アルキル基(これは、水酸基とピロリジン-1-イル基から成る群から選ばれる置換基で置換されて良い)から選ばれる1若しくは2個の置換基で置換されることが出来る]を形成する。

## 【0061】

(v)の実施態様の例は、ピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2-デカヒドロイソキノリニル基、チオモルホリノ基、4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペリジノ基、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ基、3-デカヒドロキノリニル基、4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル基、及び3-ヒドロキシメチルピペリジノ基を包含する。

## 【0062】

式(I)又は(II)において、Zが-CONHR<sup>A</sup>である場合に、R<sup>A</sup>は、好ましくは、水酸基及びカルバモイル基から成る群から選ばれる1~3個の置換基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である。

以下に、本発明化合物(I)の製造方法を説明する。

## 【0063】

## 製造法1

本発明化合物(I)において、Yが $C_{2-6}$ アルキレン基又は $C_{2-6}$ アルケニレン基であり、Zが-CONHR<sup>A</sup>である化合物は以下の方法で合成することができる。

## 【0064】

10

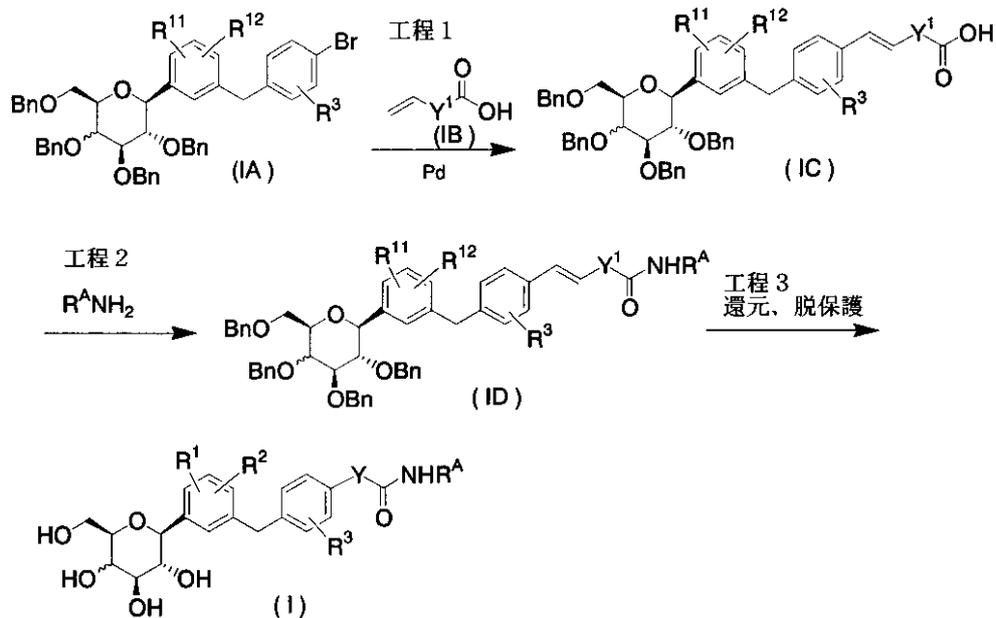
20

30

40

50

## 【化10】



10

## 【0065】

但し、式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、同一または異なって、水素原子、ベンジルオキシ基、メトキシメトキシ基、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_3SiO-$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロゲン原子、 $Y^1$ は単結合又は $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、その他の記号は前記と同義である。

20

## (1) 工程 1 (Heck 反応)

化合物 (IA) とオレフィン酢酸 (IB) をパラジウム触媒とホスフィンリガンド、及び適当な塩基の存在下、Heck 反応を行うことにより化合物 (IC) を合成することができる。このとき用いるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムクロリド、パラジウム活性炭等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしてはトリフェニルホスフィンやトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン等が挙げられる。また、塩基にはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、カリウムt-ブトキシド等が用いられる。反応に用いられる溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は0 から還流温度であるが、マイクロウェーブを用いることもある。

30

## (2) 工程 2 (アミド基への変換)

化合物 (IC) をアミン ( $R^A NH_2$ ) にて脱水縮合し、化合物 (ID) が得られる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、脱水縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (WSC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、WSC/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物等が好ましい。ここでの反応温度は0 ~ 60 である。

40

## (3) 工程 3 (還元、脱保護)

上記で得られた化合物 (ID) をパラジウム活性炭、水酸化パラジウム、又は白金-パラジウム活性炭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、オレフィンの還元と脱ベンジル化を同時に行い、発明化合物 (I) を得ることができる。中でもパラジウム活性炭、水酸化パラジウムが触媒として好ましい。この反応に使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、酢酸、およびこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であるが、室温が好ましい。

## 【0066】

また、脱ベンジル化においてはまたは、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $BCl_3$ 、 $BCl_3 \cdot Me$

50

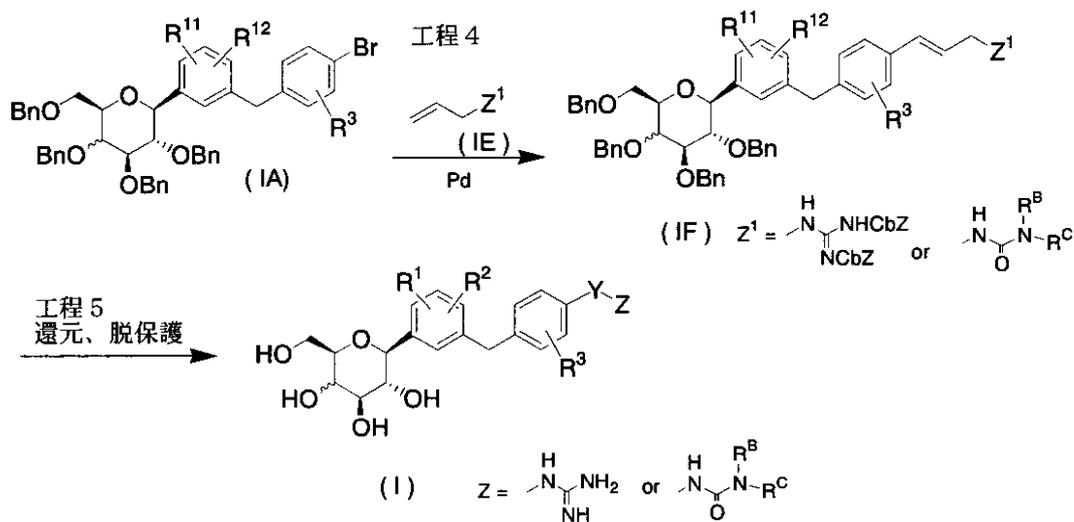
$\text{S}$ 、 $\text{BBr}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{TfOH}$ 等のルイス酸を用いることもできる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルフィド、アニソール等が挙げられる。中でも、 $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{TfOH}$ 、エタンジチオールをジメチルスルフィド中で用いる方法が好ましい。反応温度は  $-78 \sim 40$  がよい。

### 製造法 2

本発明化合物 (I) において、Y が  $\text{C}_{2-6}$  アルキレン基又は  $\text{C}_{2-6}$  アルケニレン基であり、Z が  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、又は、 $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ 、である化合物は以下の方法で合成できる。ただし、式中、 $\text{Z}^1$  は、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたグアニジノ基、または  $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$  を示す。その他の記号は前記と同義である。

【0067】

【化11】



【0068】

(4) 工程 4 (Heck 反応)

化合物 (IA) とアリルアミン (IE) を上記工程 1 に記載した Heck 反応によって、化合物 (IF) へ導くことができる。

(5) 工程 5 (還元、脱保護)

上記で得られた化合物 (IF) を工程 3 に記載した接触水素添加又はルイス酸による脱保護を行うことによって、Z がグアニジノ基又はウレイド基である本発明化合物 (I) を得ることができる。

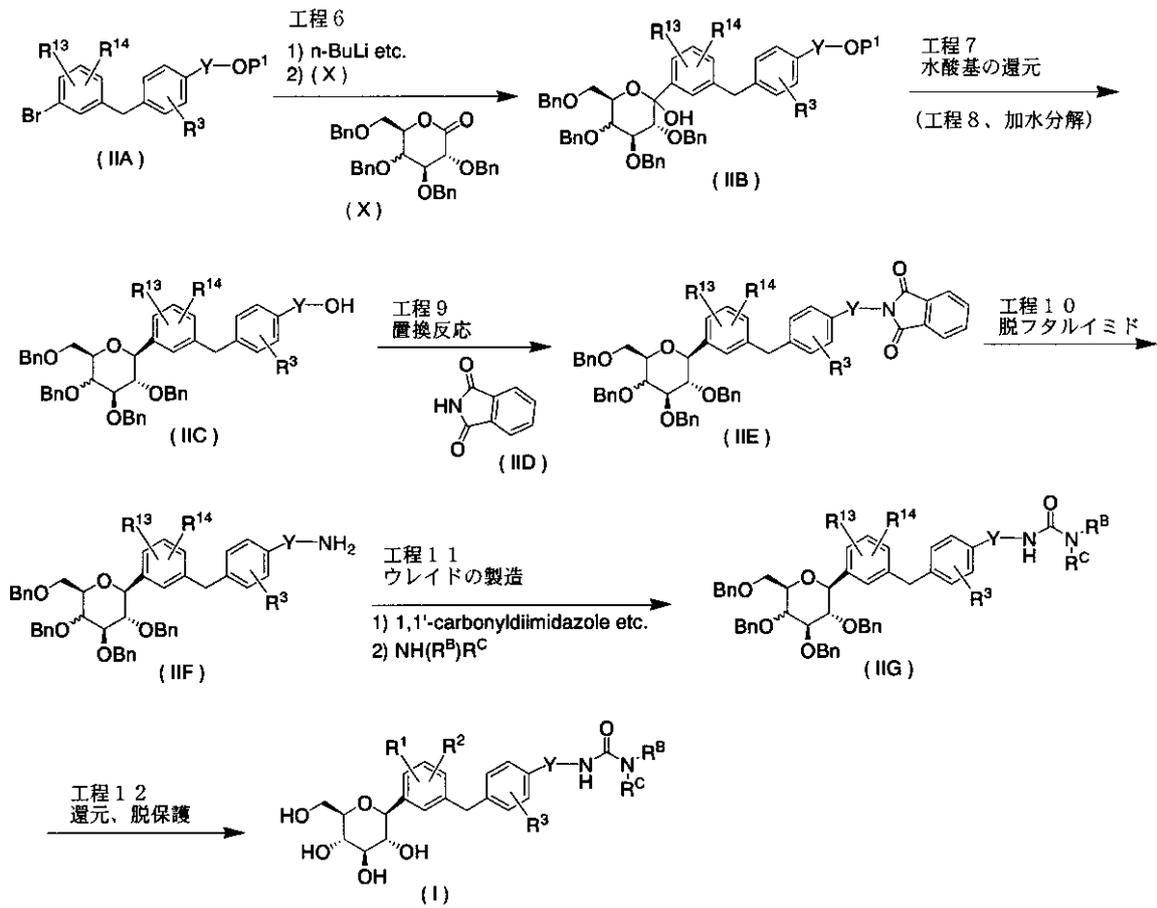
### 製造法 3

本発明化合物 (I) において、Y が単結合または  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基であり、Z が  $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ 、である化合物は以下の方法でも合成できる。

ただし、式中、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$  は、同一または異なって、水素原子、ベンジルオキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基又はハロゲン原子、 $\text{P}^1$  はメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基又は  $(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_3\text{Si}$  を示す。その他の記号は前記と同義である。中間体 (IIB) または Y が単結合または  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基である中間体 (IIF) は、下記の工程 34 ~ 36 を用いて製造することもできる。

【0069】

【化 1 2】



10

20

【 0 0 7 0 】

( 6 ) 工程 6

中間体化合物 (IIA) (国際公開第 WO 0 6 / 0 7 3 1 9 7 号パンフレットに準じて製造することができる。)を *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いてアリ-ルリチウム試薬を調製することができる。これを、 $\beta$ -ラクトン (X) と縮合することで化合物 (IIB) を得ることができる。このとき反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等が挙げられる。反応温度は - 8 0 から室温であり、好ましくは - 7 8 ~ - 2 5 である。

30

( 7 ) 工程 7 (水酸基の還元)

化合物 (IIB) と  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 、 $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ 、 $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$  又は  $\text{Ph}_2\text{SiHCl}$  を、ルイス酸の存在下で反応させ、水酸基を還元することができる。この反応に使用するルイス酸としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{InCl}_3$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{TMSOTf}$ 、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はそれらの混合溶媒が挙げられ、好ましいのはアセトニトリル/クロロホルム、アセトニトリル/ジクロロメタン、アセトニトリル/テトラヒドロフラン、アセトニトリル/テトラヒドロフラン/トルエン、等のアセトニトリルとの混合溶媒である。ここでの反応温度は - 6 0 ~ 2 5 、好ましくは - 3 0 ~ 2 5 である。

40

【 0 0 7 1 】

また、上記の反応において、反応温度によっては保護基  $\text{P}^1$  が外れるため、 $\text{P}^1$  が除去された化合物 (IIC) を得る場合もある。

( 8 ) 工程 8 (加水分解)

50

上記工程 7 に引き続いて、保護基  $P^1$  を塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸 1 水和物、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸、フッ化水素ピリジン、*n*-Bu<sub>4</sub>NF 等を用いて除去することができる。この反応に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテル、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。 $P^1$  がメトキシメチル基であるときの好ましい酸は塩酸である。また溶媒は、メタノール、ジイソプロピルエーテル、トルエン、テトラヒドロフランであり、より好ましくは、メタノール/トルエン、メタノール/ジイソプロピルエーテル、メタノール/トルエン/ジイソプロピルエーテル等のメタノールとの混合溶媒が好ましい。ここでの反応温度は溶媒や用いる酸によって異なるが、0 ~ 100、好ましくは 0 ~ 80 である。

10

(9) 工程 9 (置換反応)

化合物 (IIC) ( $Y$  が  $C_{1-6}$  アルキレン基である) 及び試薬 (IID) をアゾ試薬及びホスフィン類を用いる光延反応条件 (Org. Reactions, 第 42 巻, 第 335 頁) により縮合して、化合物 (IIE) を得ることができる。

【0072】

光延反応に用い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、トリトリルホ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、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。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、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、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。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り、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンである。反応温度は -20 から室温が好ましい。

20

(10) 工程 10 (脱フタルイミド)

化合物 (IIE) とヒドラジン水和物やメチルヒドラジンを適当な溶媒中反応させることで、アミン (IIF) を得ることができる。ここで用いる好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、およびこれらの混合溶媒があげられる。反応温度は室温 ~ 100 であり、好ましくは室温 ~ 60 である。

30

【0073】

また、得られたアミン (IIF) を上記に記載の鉱酸又は有機酸と塩を形成させることで、精製することもできる。ここで精製に好ましい塩は、塩酸塩、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、*p*-トルエンスルホン酸塩であり、より好ましくはベンゼンスルホン酸塩である。

(11) 工程 11 (ウレア形成)

化合物 (IIF) をカルボニル化試薬と  $NH(R^B)R^C$  を用いて化合物 (IIG) を合成することができる。ここで用いるカルボニル化試薬としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール、*p*-ニトロフェニルクロロフォルメート、トリホスゲン等である。この反応には、トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の塩基を用いることが好ましい。ここで用いる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等であり、これらの混合溶媒を用いても良い。好ましい混合溶媒は、クロロホルム/*N,N*-ジメチルホルムアミド、クロロホルム/ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン/*N,N*-ジメチルホルムアミドである。また、反応温度としては室温 ~ 80 であり、反応の進行が遅い場合、温度を上げる事ができる。

40

(12) 工程 12 (脱保護)

上記で得られた化合物 (IIG) を工程 3 に記載した接触水素添加又はルイス酸による脱

50

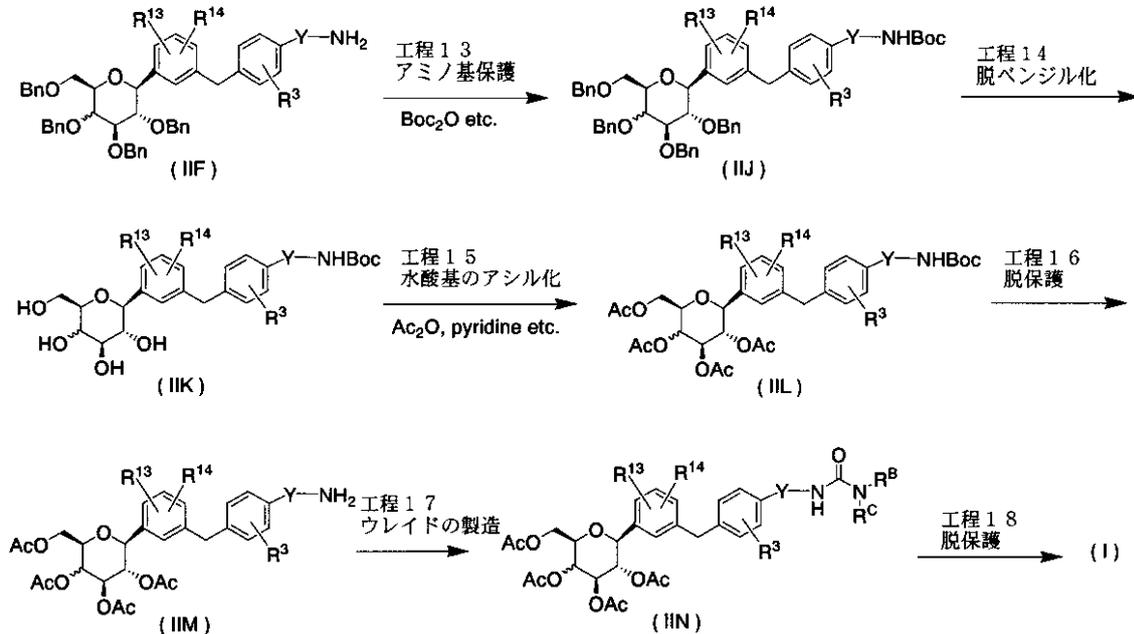
保護を行うことによって、Zがウレイド基である本発明化合物（I）を得ることができる。

#### 製造法 4

Zがウレイド基である本発明化合物（I）は、糖部分の水酸基をアセチル基等のアシル基で保護してから合成することもできる。

【0074】

【化13】



10

20

【0075】

(13) 工程13 (アミノ基の保護)

化合物（IIF）中のアミノ基を接触水素添加に耐性の保護基、例えば、tert-ブチルカーボネート（Boc）、9-フルオレニルメチルカーボネート（Fmoc）等で保護する。化合物（IIF）と（Boc）<sub>2</sub>OやFmoc-Clをクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、適当な塩基存在下反応させ化合物（IIJ）を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が好ましい。

30

(14) 工程14 (脱ベンジル化)

上記で得られた化合物（IIJ）を工程3に記載した接触水素添加による脱保護を行うことによって、化合物（IIK）を得ることができる。

(15) 工程15 (アシル化)

化合物（IIK）中の水酸基をアセチル基等のアシル基で保護することにより、化合物（IIL）を得ることができる。化合物（IIK）と、無水酢酸、ピバロイルクロリド、ベンゾイルクロリド等を溶媒中、適当な塩基存在下反応させ化合物（IIL）を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等である。塩基としてはトリエチルアミン、コリジン、ピリジン等が好ましい。触媒として4-ジメチルアミノピリジンを用いることもできる。また、好ましい反応温度は0～室温である。

40

(16) 工程16 (脱保護)

化合物（IIL）中、アミノ基の保護基を除去し化合物（IIN）を得ることができる。Boc基の場合は、化合物（IIL）をジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン等の溶媒中または無溶媒で塩酸またはトリフルオロ酢酸を作用させる。Fmoc基の場合は、化合

50

物 (IIL) を N, N - ジメチルホルムアミド中、ピペリジンまたはモルホリンを作用させることが好ましい。

(17) 工程 17 (ウレア形成)

上記工程 11 と全く同様な方法で化合物 (IIM) から (IIN) を合成することができる。

(18) 工程 18 (脱保護)

化合物 (IIN) 中のアシル基を塩基性条件下除去することで化合物 (I) を得ることができる。塩基としては、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があげられる。溶媒としては、メタノール、エタノール、含水メタノール等が好ましい。

10

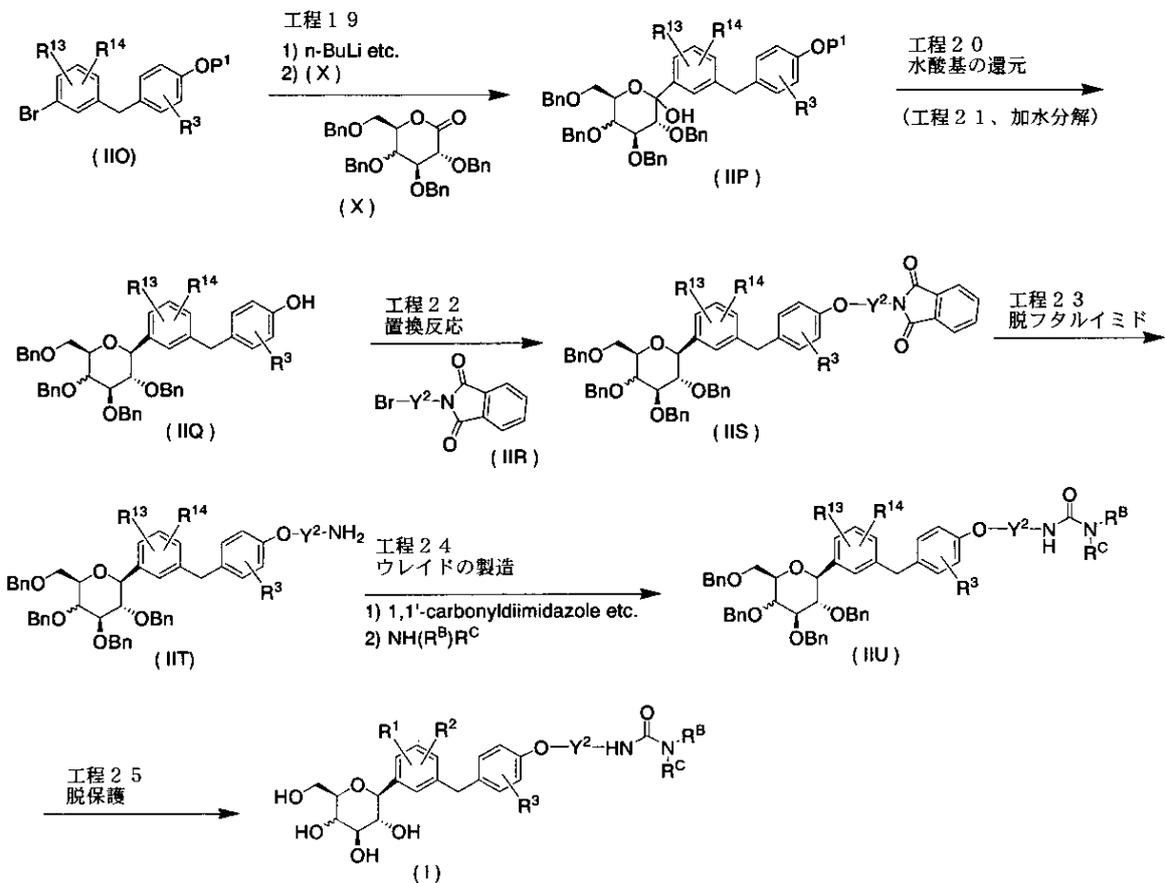
### 製造法 5

本発明化合物 (I) において、Y が - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - であり、Z が - NHCON (R<sup>B</sup>) R<sup>C</sup>、である化合物は以下の方法で合成できる。

ただし、式中、Y<sup>2</sup> は C<sub>2</sub> - 4 アルキレン基を示し、その他の記号は前記と同義である。

【0076】

【化14】



20

30

40

【0077】

(19) 工程 19

化合物 (IIO) (国際公開第 WO 06 / 073197 号パンフレットに準じて製造することができる。) と化合物 (X) から製造法 3、工程 6 と同様な方法で化合物 (IIP) を合成することができる。

(20 - 21) 工程 20 および工程 21

化合物 (IIP) の水酸基の還元と保護基 P<sup>1</sup> の除去を、製造法 3、工程 7 および工程 8 と同様な方法で行うことにより、化合物 (IIQ) を合成することができる。

50

## (22) 工程 2 2

化合物 (I I Q) と試薬 (I I R) を塩基性条件下、反応させ化合物 (I I S) を得ることができる。この反応に使用する好ましい塩基の例としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等があげられる。溶媒としては、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド等があげられる。また、反応温度は 20 ~ 100 が好ましい。

## (23) 工程 2 3

化合物 (I I S) から製造法 3、工程 1 0 と同様な方法でフタルイミド基を除去し、化合物 (I I T) を合成することができる。

10

## (24) 工程 2 4

化合物 (I I T) から製造法 3、工程 1 1 と同様な方法で化合物 (I I U) を合成することができる。

## (25) 工程 2 5

化合物 (I I U) から製造法 3、工程 1 2 と同様な方法で脱保護し、Y が - O - ( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> - である、本発明化合物 (I) を合成することができる。

20

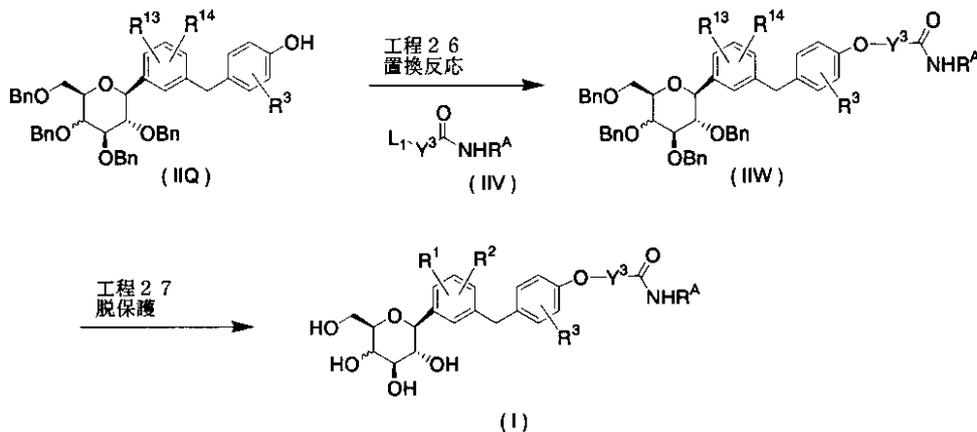
## 製造法 6

本発明化合物 (I) において、Y が - O - ( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> - であり、Z が - C O N H R<sup>A</sup> である、化合物は以下の方法で合成できる。

ただし、式中、Y<sup>3</sup> は C<sub>1</sub> - 4 アルキレン基を示し、L<sub>1</sub> はハロゲン原子、Me S O<sub>2</sub> O - 等の脱離基を示し、その他の記号は前記と同義である。

【0078】

【化15】



30

【0079】

## (26) 工程 2 6

化合物 (I I Q) を適当な塩基の存在下で、化合物 (I I V) と反応させることにより化合物 (I I W) を得ることができる。ここで用いられる好ましい塩基の例としては水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、n - ブチルリチウムがあげられ、この反応に使用する溶媒の好ましい例としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトン、D M S O があげられる。ここでこの反応の温度は 0 ~ 60 である。

40

## (27) 工程 2 7

化合物 (I I W) から製造法 3、工程 1 2 と同様な方法で脱保護し、Y が - O - ( C H <sub>2</sub> )

50

)  $n$  -、 $Z$  が  $-CONHR^A$ 、である、本発明化合物 (I) を合成することができる。  
【0080】

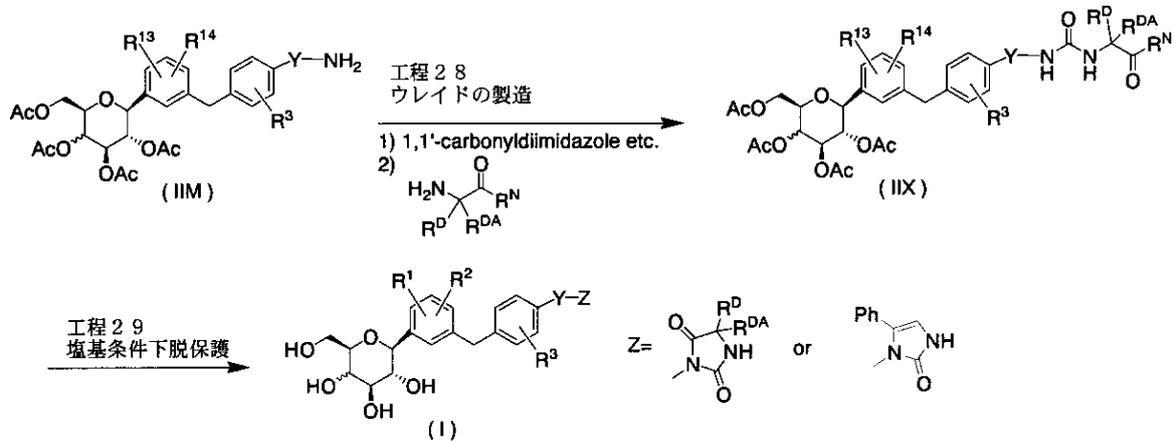
#### 製造法 7

本発明化合物 (I) において、 $Z$  が例えば、2,4-ジオキソイミダゾリジニル基の様なヘテロシクロアルキル基は以下の方法によって製造できる。

ただし、式中、 $R^N$  は水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基またはフェニル基を示し、その他の記号は前記と同義である。

【0081】

【化16】



10

20

【0082】

(28) 工程 28

製造法 4 の工程 17 に記載の方法で、 $R^A R^B NH$  として、例えば、2-アミノアセトフェノンや、アミノ酸の様な位にカルボニル基を有するアミンを用いて化合物 (IIM) と縮合することにより、化合物 (IIX) を合成することができる。

(29) 工程 29 (塩基性条件での脱保護)

化合物 (IIX) を、アセチル基の脱保護を行うと同時に、化合物 (IIX) 中の側鎖が分子内環化し、 $Z$  が上記のヘテロシクロアルキル基である本発明化合物 (I) を製造することができる。このときに用いる塩基としてはナトリウムメトキシドが好ましく、溶媒はメタノールまたはエタノールが良い。

30

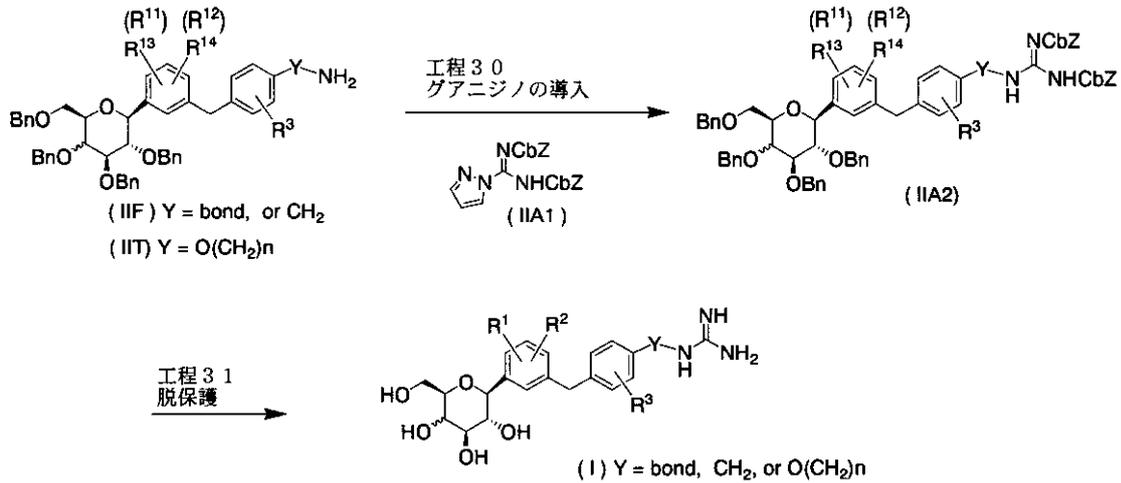
#### 製造法 8

本発明化合物 (I) において、 $Y$  が単結合、メチレン基又は  $-O-(CH_2)_n-$  であり、 $Z$  が  $-NHC(=NH)NH_2$  である化合物は以下の方法で合成できる。

【0083】

40

## 【化17】



10

## 【0084】

(30) 工程30 (グアニジノ基の導入)

工程38または工程23で合成された化合物(IIF)または(IIT)に対し試薬(IIA1)を作用させて化合物(IIA2)に誘導することができる。この反応に使用する好ましい溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度である。

20

(31) 工程31

化合物(IIA2)から製造法3、工程12と同様な方法で脱保護し、Yが単結合、メチレン基又は-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、Zが-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>である、本発明化合物(I)を合成することができる

以下に化合物(I)を製造するための中間体の製造方法を示す。

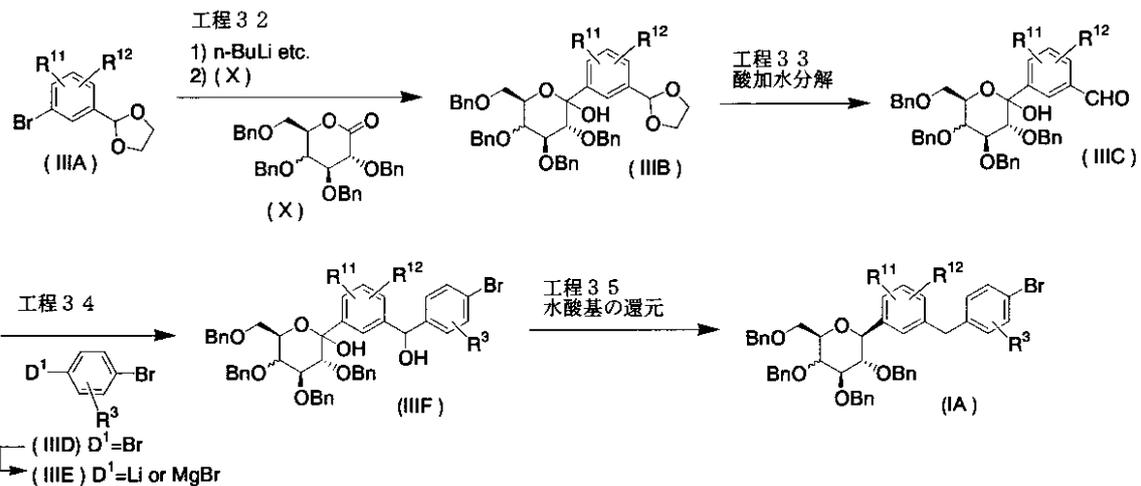
## 【0085】

## 中間体(IA)の製造法

本発明化合物(I)の製造に必要な中間体(IA)の製造法を以下に示す。ただし、D<sup>1</sup>はLi又はMgBrを示す。その他の記号は前記と同義である。

## 【0086】

## 【化18】



40

## 【0087】

50

## (32) 工程32

中間体化合物(IIIA)(国際公開第WO06/073197号パンフレットに準じて製造することができる。)をn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いてアリ-ルリチウム試薬を調製することができる。これを、-ラクトン(X)と縮合することで化合物(IIIB)を得ることができる。このとき反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエ-テル、トルエン等が挙げられる。反応温度は-80 から室温であり、好ましくは-78 ~ -25 である。

## (33) 工程33(酸加水分解)

化合物(IIIB)中のアセタ-ル基を、塩酸、p-トルエンスルホン酸1水和物等を用いて加水分解することで、化合物(IIIC)を製造することができる。このとき用いられる好ましい溶媒としては、テトラヒドロフラン、エタノ-ル、メタノ-ル、水又はこれらの混合溶媒があげられる。反応温度は4 から室温であり、室温が好ましい。また、反応時間は反応温度により異なるが、1時間~24時間である。

## (34) 工程34

化合物(IIID)から、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等1当量を用いてモノリチウム試薬化合物(IIIE)を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエ-テル、トルエン等が挙げられる。反応温度は-80 から室温であり、好ましくは-78 ~ -25 である。反応時間は5分から30分が好ましい。また、1当量の金属マグネシウムを用いて Gri gnard 試薬(IIIE)を製造することもできる。反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエ-テル、ジグリム等が挙げられる。次に、試薬(IIIE)を中間体化合物(IIIC)に加えることで、化合物(IIIF)を製造することができる。反応温度は-80 から室温であり、好ましくは-78 ~ -25 である。

## (35) 工程35(水酸基の還元)

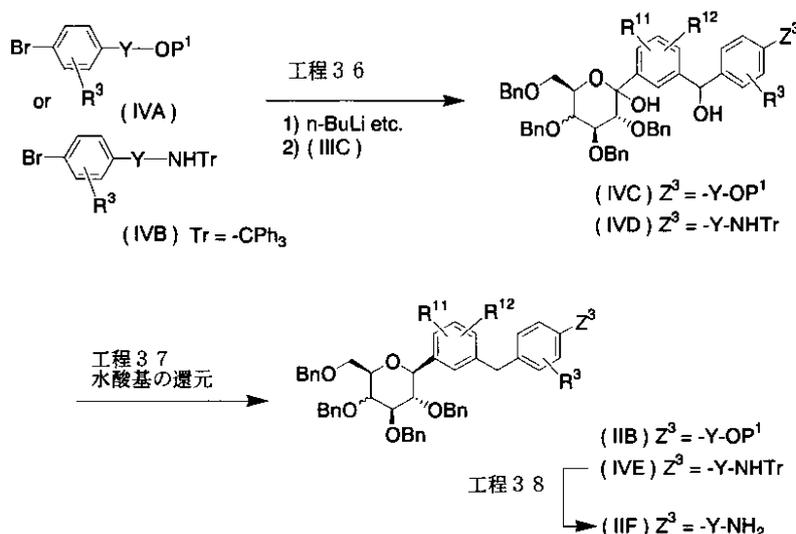
上記工程7と同様な方法で化合物(IIIF)から(IIA)を合成することができる。

中間体(II B)または(II F)の製造法

上記記載の、中間体(II B)または(II F)は以下に示す別ルートによって合成することができる。

【0088】

【化19】



【0089】

## (36) 工程36

上記工程34と同様な方法で化合物(IVA)または(IVB)から化合物(IVC)または

10

20

30

40

50

( IVD ) を合成することができる。

( 37 ) 工程 37 ( 水酸基の還元 )

上記工程 7 と同様な方法で化合物 ( IVC ) から中間体 ( IIB ) を合成することができる。また、化合物 ( IVD ) から中間体 ( IVE ) を合成することができる。

( 38 ) 工程 38

化合物 ( IVE ) をクロロホルムまたはジクロロメタン中、塩酸またはトリフルオロ酢酸で処理することで、アミノ基の保護基トリチル ( Tr ) を除去し、中間体 ( IIF ) を合成することができる。この時の反応温度は 0 ~ 室温が好ましい。

【 0090 】

本発明化合物は、消化管からのグルコース吸収抑制と尿糖排泄作用に各々関与する、SGLT1 及び SGLT2 双方の活性を阻害する。SGLT1 阻害により、本発明化合物は、糖尿病を治療し、IGT を改善することにより、糖尿病の進行を防止することができる。SGLT2 阻害により、本発明化合物は、糖再吸収を抑制し、身体から過剰な糖を取り除き、これにより、糖尿病を治療することができる。したがって、本発明化合物は、グルコース毒性による膵臓細胞の消耗なく、高血糖を治し、インスリン耐性を改善することができる。

10

【 0091 】

したがって、本発明化合物は、SGLT1 阻害剤及び SGLT2 阻害剤として使用することができる。本発明は、SGLT1 及び SGLT2 活性の阻害により緩和することができる疾患又は状態、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。

20

【 0092 】

ここで、「糖尿病」には、1型糖尿病、2型糖尿病の他、特定の原因によるその他の型の糖尿病が含まれる。

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。

【 0093 】

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。

30

【 0094 】

「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。

【 0095 】

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。

本発明化合物は、SGLT1 及び SGLT2 活性阻害薬以外のこととなった作用機序の医薬、例えば、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤 ( 以下、併用薬剤と略記する ) と組み合わせて用いることができる。他の医薬と組み合わせる場合、本発明化合物の作用の増強または該化合物の投与量を低減することが期待できる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む 2 種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 質量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 質量部用いればよい。

40

【 0096 】

50

なお、糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、リボグリタゾン(Rivoglitazone) (CS-011) (R-119702)、シボグリタザール(Sipoglitazar) (TAK-654)、メタグリダセン(Metaglidasen) (MBX-102)、ナビグリタザール(Naviglitazar) (LY-519818)、MX-6054、パラグリタゾン(Balaglitazone) (NN-2344)、T-131 (AMG131)、PPAR アゴニスト、PPAR アンタゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト（例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド(Liraglutide) (NN-2211)、Exenatide (AC-2993) (exendin-4)、Exenatide LAR、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131、AVE0010、GSK-716155)、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、WO02/038541に記載の化合物、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ビルダグリプチン(Vildagliptin) (LAF-237)、P93/01、シタグリプチン(Sitagliptin) (MK-431)、サクサグリプチン(Saxagliptin) (BMS-477118)、SYR-322、MP-513、T-6666、GRC-8200等)、 $\beta$ 3アゴニスト（例、AJ-9677、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ阻害剤）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、WO04/014931、WO04/089967、WO06/073197に記載の化合物、T-1095、Sergliflozin (GSK-869682)、GSK-189075、KGT-1251、KGT-1681、KGA-2727、BMS-512148、AVE2268、SAR7226等）、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、WO06051662に記載の化合物、BVT-3498、INCB13739）、GPR119アゴニスト（例、PSN-632408、APD-668）、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、AMPK活性化薬、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL-962）、DGAT-1阻害薬が挙げられる。

#### 【0097】

糖尿病性合併症治療剤としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、ニューロトロフィン産生・分泌促進剤）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate; LY-333531)、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド (ALT766)、ALT

10

20

30

40

50

- 711、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

【0098】

抗高脂血症剤としては、例えばスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、TAK-475)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(-oryzanol))、CETP阻害薬(例、Torcetrapib、JTT-705、JTT-302、FM-V P4等)、コレステロール吸収抑制薬(例、エゼチミブ(Ezetimibe)等)が上げられる。

【0099】

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、アジルザルタン(TAK-536))、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121)、クロニジンが挙げられる。

【0100】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス; MCH受容体拮抗薬(例、WO06/035967に記載の化合物、SB-568849; SNAP-7941、T-226296); ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935); カンナビノイド受容体拮抗薬(例、リモナバント(Rimonabant)(SR-141716)、SR-147778); グレリン拮抗薬; 11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498、INCB13739)、腓りパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、DGAT-1阻害薬、3アゴニスト(例、AJ-9677、AZ40140)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、P-57)が挙げられる。

【0101】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドが挙げられる。

【0102】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)、AVE-5026)

10

20

30

40

50

、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンピン薬(例、アルガトロバン(argatroban)、キシメラガトラン(Ximelagatran)、ダビガトラン(Dabigatran)、Odiparcil、Lepirudin、bivalirudin、Desirudin、ART-123、Idraparinux、SR-123781、AZD-0837、MCC-977、TGN-255、TGN-167、RWJ-58436、LB-30870、MPC-0920、Pegmusirudin、Org-426751等)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(montepase)、パミテプラゼ(pamiteplase)等)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサベント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)、抗Xa阻害薬(例、Fondaparinux、BAY-59-7939、DU-176b、YM-150、SR-126517、Apixaban、Razaxaban、LY-517717、MLN-102、Octaparine、Otamixaban、EMD-503982、TC-10、CS-3030、AVE-3247、GSK-813893、KFA-1982等)、血漿中カルボキシペプチターゼB(または活性型thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa])としても知られている)阻害薬(例、AZD-9684、EF-6265、MN-462)などが挙げられる。

10

20

#### 【0103】

本発明の医薬は、全身的に又は局所的に、経口又は非経口(例えば、直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮)経路で投与することができる。

医薬としての使用のために、本発明化合物を、目的に応じて、固形組成物、液体組成物及びその他の組成物から選択される所望の投与形に製剤化することができる。

#### 【0104】

の種々の態様の製剤形態を適宜に採択することができる。本発明の製剤は、本発明化合物を、製薬学的に許容される担体(単数又は複数種類)と配合することによって調製することができる。より具体的には、本発明化合物を、一般的な賦形剤、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と一緒にし、次に、標準的な技術を用いて、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等へ製剤化することができる。

30

#### 【0105】

また、本発明化合物は、例えば、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリンと包接化合物を形成させて、製剤化することも可能である。

本発明化合物の投与量は、治療される疾患若しくは症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なってくるが、成人に対し、1日当たり0.1~1000mg/kg体重であり、0.1~200mg/kg体重が好ましく、0.1~10mg/kg体重がより好ましい。これを1日1回から数回に分けて投与することができる。

40

#### 参考例

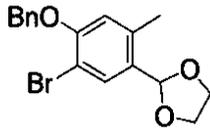
本発明の化合物を製造するために必要な中間体の製造を以下の参考例により以下に例示する。

##### 参考例 1

2-[4-(ベンジルオキシ)-5-プロモ-2-メチルフェニル]-1,3-ジオキサソランの製造

#### 【0106】

## 【化20】



## 【0107】

(1) 1-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]エタノンの製造

4'-ヒドロキシ-2'-メチルアセトフェノン(3.06g、20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に炭酸カリウム(3.66g、26.4mmol)、ベンジルプロミド(2.7mL、22.4mmol)及びn-Bu<sub>4</sub>NI(0.75g、2.03mmol)を加え室温で14時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで水及び酢酸エチルを加えて有機層を分離後、有機層を20%チオ硫酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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=8:1~6:1)にて精製し、無色粉末として表題化合物(5.05g、quant.)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.55 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 5.11 (s, 2 H) 6.78 - 6.86 (m, 2 H) 7.30 - 7.47 (m, 5 H) 7.75 (dd, J=7.93, 1.09 Hz, 1 H).

(2) 4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルベンゾイックアシドの製造

1-[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]エタノン(20.9g、87.1mmol)のアセトン(300mL)溶液にNaBr(9.86g、95.9mmol)の水溶液(100mL)、水(200mL)及びオキソン(登録商標、オキソン-過硫酸塩化物、アルドリッチ)(59.0g、95.9mmol)を加えて室温にて2.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム(20g)の水溶液(50mL)を加え、次いで水及び酢酸エチルを加えて有機層を分離した。その有機層を20%亜硫酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去して、1-[4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルフェニル]エタノンと1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブromo-2-メチルフェニル]エタノンの混合物(27.2g)を得た。これに5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(300mL、255mmol)と水酸化カリウム(4.80g、85.3mmol)の水溶液(10mL)を加え、120℃にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し析出した不溶物を炉別した。この不溶物に2M塩酸を加えて酢酸エチルで抽出後、有機層を2M塩酸及びブラインで洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノールで洗浄し、無色粉末状の表題化合物(16.6g、59%、2工程)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 2.45 - 2.57 (m, 3 H) 5.28 (s, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.31 - 7.54 (m, 5 H) 8.03 (s, 1 H) 12.83 (brs, 1 H).

ESI m/z = 319(M-H), 321(M+2-H).

(3) 2-[4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルフェニル]-1,3-ジオキサランの製造

4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルベンゾイックアシド(16.6g、51.7mmol)のクロロホルム(80mL)懸濁液にオキザリルクロリド(5mL、56.9mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6滴)を加え、室温にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮し4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルベンゾイルクロリドを得た。次にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.55g、56.9mmol)とトリエチルアミン(15mL、103mmol)のクロロホルム(60mL)懸濁液に、氷冷下、4-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-2-メチルベンゾイルクロリドのクロロホルム(60mL)溶液を滴下し、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、水及びクロロホルムを加えて有機層を分離後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及びブラインにて洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留

10

20

30

40

50

去して、4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドを得た。4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドのテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に - 10 にて水素化リチウムアルミニウム (1.96 g、51.7 mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、酢酸エチルを加えて有機層を分離後、有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、及びブラインにて洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去して、4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 2 - メチルベンズアルデヒドを得た。4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 2 - メチルベンズアルデヒドのトルエン (120 mL) 溶液にエチレングリコール (30 mL、517 mmol) と p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.50 g、2.58 mmol) を加えDean - Stark装置を用いて1.5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加えて有機層を分離後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインにて洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、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 = 5：1) にて精製した。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) にて精製し、無色粉末として表題化合物 (12.8 g、71%、3工程) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.34 (s, 3 H) 3.92 - 4.19 (m, 4 H) 5.15 (s, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.27 - 7.51 (m, 5 H) 7.72 (s, 1 H).

参考例 1 - 2

2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ] - 1 , 3 - ジオキサソランの製造

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルベンズアルデヒド (0.50 g、2.21 mmol) のメタノール (3.75 mL) 懸濁液に、氷冷下臭化水素酸ピリジニウムペルブロミド (pyridinium hydrobromide perbromide) (1.06 g、3.32 mmol) を加え、30分攪拌した。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応液に20% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液、水、酢酸エチルを加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層に1M塩酸 (20 mL) を加え、5分攪拌した。この有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及びブラインで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、1.03 gの残渣を得た。残渣のトルエン (7.0 mL) 溶液にエチレングリコール (1.89 mL、33.9 mmol) とピリジニウム p - トルエンスルホン酸 (43 mg、0.170 mmol) を加えDean - Stark装置を用いて14時間加熱還流した。反応液を冷却後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及びブラインにて洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (10：1) から再結晶し、表題化合物 (74.8 mg、63%) を得た。

【0108】

参考例 2

(1S) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ルの製造

【0109】

【化21】



【0110】

(1) 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 5

- ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - スの製造

2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモ - 2 - メチルフェニル ] - 1 , 3 - ジオキソラン ( 5 . 8 2 g , 1 6 . 6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 6 m L ) 溶液に窒素雰囲気下、 - 7 8 にて 2 . 6 7 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 6 . 4 0 m L , 1 6 . 6 m m o l ) を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。次いで 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコノ - 1 , 5 - ラクトン ( 8 . 1 6 g , 1 5 . 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 8 m L ) 溶液を滴下し、同温にて 2 0 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 3 : 1 ~ 2 : 1 ) にて精製し、黄色油状化合物として表題化合物 ( 1 0 . 7 g , 8 7 % ) を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.40 (s, 3 H) 3.65 - 3.86 (m, 3 H) 3.89 - 4.21 (m, 8 H) 4.45 - 4.69 (m, 4 H) 4.78 - 5.03 (m, 5 H) 5.91 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.97 (dd, J=7.31, 2.18 Hz, 2 H) 7.10 - 7.37 (m, 23 H) 7.81 (s, 1 H).

( 2 ) 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ホルミル - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - スの製造

2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - ス ( 1 0 . 6 g , 1 3 . 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 8 0 m L ) 溶液に、氷冷下 6 M 塩酸 ( 8 0 m L ) を加え、室温にて 1 4 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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、黄色油状化合物として表題化合物 ( 1 0 . 2 g , q u a n t . ) を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.66 (s, 3 H) 3.60 - 3.72 (m, 2 H) 3.74 - 3.82 (m, 1 H) 4.01 (t, J=9.09 Hz, 1 H) 4.07 - 4.20 (m, 3 H) 4.40 - 4.61 (m, 5 H) 4.71 - 5.05 (m, 5 H) 6.70 (s, 1 H) 6.87 (d, J=6.68 Hz, 2 H) 7.06 - 7.40 (m, 23 H) 8.07 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H).

( 3 ) 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ ( 4 - プロモフェニル ) ( ヒドロキシ ) メチル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - スの製造

1 , 4 - ジプロモベンゼン ( 6 . 2 0 g , 2 6 . 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 8 0 m L ) 溶液に窒素雰囲気下、 - 7 8 にて 2 . 6 7 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 1 0 . 5 m L , 2 6 . 1 m m o l ) を滴下し、同温にて 1 5 分間攪拌した。次いで 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ホルミル - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - ス ( 1 0 . 0 g , 1 3 . 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 0 m L ) 溶液を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 ) にて精製した。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 = 1 : 1 ) にて精製し、黄色油状の表題化合物をジアステレオマ - 混合物 ( 5 . 5 0 g , 4 6 % ) として得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.21 (s, 3 H) 3.54 - 3.82 (m, 3 H) 3.98 - 4.23 (m, 4 H) 4.36 - 4.64 (m, 4 H) 4.75 - 5.06 (m, 5 H) 5.83 - 5.86 (m, 1 H) 6.71 and 6.73 (each s, 1 H) 6.89 - 7.44 (m, 29 H) 7.67 and 7.71 (each s, 1 H).

( 4 ) ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(4 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルコピラノ - ス (5.50 g, 5.96 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、窒素雰囲気下 - 10 にて Et<sub>3</sub>SiH (2.90 mL, 17.8 mmol) と BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (1.90 mL, 14.9 mmol) を加え、同温で 15 分間、室温で 2 時間半攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 15 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物 (2.70 g, 51%) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.17 (s, 3 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 7 H) 4.00 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.39 - 4.95 (m, 8 H) 5.01 (s, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 4 H) 7.10 - 7.35 (m, 24 H) 7.36 - 7.46 (m, 2 H).

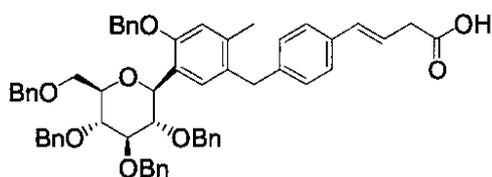
参考例 3

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

【0111】

【化22】

20



【0112】

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ル (780 mg, 0.876 mmol) のアセトニトリル (8.8 mL) 溶液にビニル酢酸 (184 mg, 2.14 mmol)、酢酸パラジウム(II) (20 mg, 0.0890 mmol)、トリ - O - トリルホスフィン (54 mg, 0.177 mmol)、トリエチルアミン (0.64 mL, 4.38 mmol) を加え、biotage社製マイクロウェ - ブを用いて 120、20 分間反応を行った。反応液を減圧下留去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 = 5 : 1、クロロホルム : メタノ - ル = 40 : 1) にて精製し、橙黄色アモルファスとして表題化合物 (681 mg, 87%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.17 (s, 3 H) 3.25 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 3.53 - 3.84 (m, 6 H) 3.84 - 3.95 (m, 2 H) 4.00 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 4.50 (d, J=11.92 Hz, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 2 H) 4.80 - 4.93 (m, 4 H) 4.99 (s, 2 H) 6.12 - 6.22 (m, 1 H) 6.42 (d, J=15.59 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 4 H) 7.11 - 7.47 (m, 26 H).

40

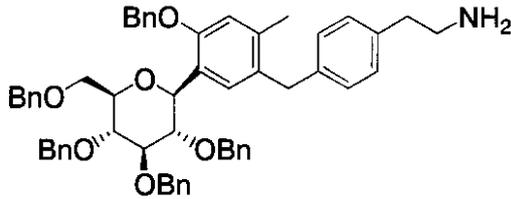
ESI m/z = 893(M - H).

参考例 4

(1S) - 1 - [5 - [4 - (2 - アミノエチル) ベンジル] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの製造

【0113】

## 【化23】



## 【0114】

(1) 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ ヒドロキシ [ 4 - [ 2 - ( トリチルアミノ ) エチル ] フェニル ] メチル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノースの製造 10

2 - ( 4 - プロモフェニル ) - N - トリチルエタンアミン ( 0 . 8 1 4 g、 1 . 8 4 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 m L ) 溶液に窒素雰囲気下、 - 7 8 にて 2 . 6 6 M n - プチルリチウムヘキサン溶液 ( 0 . 6 9 m L、 1 . 8 4 m m o l ) を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。次いで 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ホルミル - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノース ( 0 . 6 7 0 g、 0 . 8 7 6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 m L ) 溶液を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィ - ( クロロホルム ) にて精製し、黄色油状化合物として表題化合物 ( 0 . 6 3 4 g、 6 4 % ) を得た。 20

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.12 - 2.22 ( m, 3 H) 2.30 - 2.43 ( m, 2 H) 2.65 - 2.76 ( m, 2 H) 3.64 - 3.84 ( m, 3 H) 3.99 - 4.22 ( m, 4 H) 4.42 - 4.65 ( m, 5 H) 4.75 - 5.04 ( m, 5 H) 5.83 - 5.91 ( m, 1 H) 6.67 - 6.72 ( m, 1 H) 6.88 - 7.43 ( m, 44 H).

( 2 ) ( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチル - 5 - [ 4 - [ 2 - ( トリチルアミノ ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトールの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ ヒドロキシ [ 4 - [ 2 - ( トリチルアミノ ) エチル ] フェニル ] メチル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノース ( 0 . 6 3 8 g、 0 . 5 6 5 m m o l ) のアセトニトリル ( 6 m L ) 溶液に、窒素雰囲気下、 0 にて Et<sub>3</sub>SiH ( 0 . 2 7 m L、 1 . 6 9 5 m m o l ) と BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 1 . 5 8 m L、 1 . 2 4 m m o l ) を加え、同温で 3 0 分間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 9 : 1 ) にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物 ( 0 . 4 0 2 g、 5 9 % ) を得た。 30

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.16 ( s, 3 H) 2.36 ( t, J=6.84 Hz, 2 H) 2.68 ( t, J=6.84 Hz, 2 H) 3.52 - 3.65 ( m, 1 H) 3.67 - 3.92 ( m, 7 H) 4.00 ( d, J=10.8 8 Hz, 1 H) 4.37 - 4.67 ( m, 5 H) 4.78 - 5.06 ( m, 5 H) 6.73 ( s, 1 H) 6.83 - 7.01 ( m, 5 H) 7.05 - 7.45 ( m, 40 H). 40

( 3 ) ( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチル - 5 - [ 4 - [ 2 - ( トリチルアミノ ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトール ( 0 . 4 0 2 g、 0 . 3 3 6 m m o l ) のクロロホルム溶液に室温でトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 m L ) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液にエタノールを加えた後に、溶媒を減圧留去し、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 = 4 : 6, クロロホルム : メタノール = 2 0 : 1 ) で 50

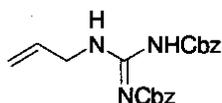
精製し、無色の油状化合物として表題化合物 ( 0 . 2 9 6 g , q u a n t . ) を得た。  
 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.65 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 2.89  
 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 3.52 - 3.95 (m, 8 H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1 H) 4.38 - 4.67  
 (m, 5 H) 4.81 - 5.04 (m, 5 H) 6.74 (s, 1 H) 6.88 - 7.45 (m, 30 H).

参考例 5

ジベンジル[(Z) - (アリルアミノ)メチルイリデン]ビスカルバメ - トの製造

【 0 1 1 5 】

【化 2 4 】



10

【 0 1 1 6 】

アリルアミン ( 2 5 0 m g , 4 . 3 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 4 . 3 m L )  
 溶液に N , N ' - ビス - ベンジルオキシカルボニル - 1 - グアニルピラゾ - ル ( 1 . 9 8  
 g , 5 . 2 5 m m o l ) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し得られた  
 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 ) にて精製  
 し、無色粉末として表題化合物 ( 1 . 4 5 g , 9 0 % ) を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 5.11 - 5.28 (m, 6 H)  
 ) 5.81 - 5.96 (m, 1 H) 7.23 - 7.43 (m, 10 H) 8.35 - 8.45 (m, 1 H) 11.76 (s, 1  
 H) .

20

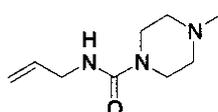
ESI m/z = 368(M+H) .

参考例 6

N - アリル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシアミドの製造

【 0 1 1 7 】

【化 2 5 】



30

【 0 1 1 8 】

アリルアミン ( 4 0 0 m g , 7 . 0 0 m m o l ) のクロロホルム ( 7 0 m L ) 溶液にト  
 リエチルアミン ( 1 . 3 1 m L , 9 . 4 5 m m o l ) 、 4 - ニトロフェニル クロロホル  
 メ - ト ( 1 . 6 2 g , 8 . 0 6 m m o l ) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応液に 1  
 - メチルピペラジン ( 7 7 1 m g , 7 . 7 0 m m o l ) を加えて、室温で一晩攪拌した。  
 反応液を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾過した。  
 る液を濃縮し、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 = 5 : 1 , 酢酸エチル) 、 シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (酢酸エチル  
 、 クロロホルム : メタノ - ル = 2 0 : 1 ~ 5 : 1 ) にて精製し、無色粉末として表題化合  
 物 ( 1 . 3 8 g , q u a n t . ) を得た。

40

1H NMR (300 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.18 - 2.26 (m, 4 H) 3.23 - 3.  
 31 (m, 4 H) 3.59 - 3.68 (m, 2 H) 4.95 - 5.12 (m, 2 H) 5.72 - 5.87 (m, 1 H) 6.  
 63 (t, J=5.44 Hz, 1 H) .

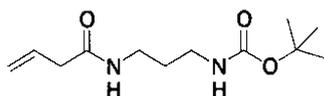
ESI m/z = 206(M+Na) .

参考例 7

t e r t - ブチル [ 3 - ( ブタ - 3 - エノイルアミノ ) プロピル ] カルバメ - トの製造

【 0 1 1 9 】

## 【化26】



## 【0120】

ビニル酢酸 (500 mg、5.81 mmol) のクロロホルム (58 mL) 溶液に N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.02 g、11.6 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.86 g、6.39 mmol)、WSC (1.56 g、8.13 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、得られた混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及びブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 1：1, 酢酸エチル) で精製した。無色粉末として表題化合物 (1.32 g、94%) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.44 (s, 9 H) 1.52 - 1.71 (m, 2 H) 3.01 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.30 (q, J=6.37 Hz, 2 H) 4.89 (s, 1 H) 5.14 - 5.31 (m, 2 H) 5.83 - 6.06 (m, 1 H) 6.21 (s, 1 H).

ESI m/z = 265(M+Na).

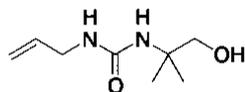
## 参考例 8

N-アрил-N'-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ウレアの製造

20

## 【0121】

## 【化27】



## 【0122】

アリアミン (1.5 g、26.3 mmol) のクロロホルム (60 mL) 溶液にトリエチルアミン (4.9 mL、35.5 mmol) を加え、4 にて4-ニトロフェニルクロロホルメト (6.09 g、30.2 mmol) を加え1時間攪拌した。この反応液に同温にて2-アミノ-2-メチルプロパノール (2.58 g、28.9 mmol) のクロロホルム (3 mL) 溶液を加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) にて精製し、黄色油状化合物として表題化合物 (4.0 g、88%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.26 (s, 6 H) 3.55 (s, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.85 - 5.08 (m, 2 H) 5.08 - 5.24 (m, 2 H) 5.77 - 5.91 (m, 1 H).

ESI m/z = 195 (M+Na).

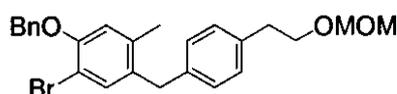
## 参考例 9

1-ベンジルオキシ-2-ブromo-5-メチル-4-[4-[2-(メトキシメトキシ)エチル]ベンジル]ベンゼンの製造

40

## 【0123】

## 【化28】



## 【0124】

1-ブromo-4-[2-(メトキシメトキシ)エチル]ベンゼン (50.2 g、0.205 mol) のテトラヒドロフラン (1 L) 溶液に窒素雰囲気下、-78 にて2.6 M

50

n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 78 . 8 mL、0 . 205 mol ) を滴下し、同温にて15分間攪拌した。次いで4 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 2 - メチルベンズアルデヒド ( 56 . 9 g、0 . 195 mol ) のテトラヒドロフラン ( 150 mL ) 溶液を1時間かけて滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモ - 2 - メチルフェニル ] [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] フェニル ] メタノールを得た。

【 0 1 2 5 】

次いで、 [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモ - 2 - メチルフェニル ] [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] フェニル ] メタノール ( 102 g ) のクロロホルム ( 1 L ) 溶液に、Et<sub>3</sub>SiH ( 46 . 7 mL、0 . 293 mol ) とBF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 29 . 7 mL、0 . 243 mol ) を氷冷下にて加え、同温で15分間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで温めた。酢酸エチルで抽出後、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を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 = 19 : 1 ~ 9 : 1 ) にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物 ( 60 g、68% ) を得た。

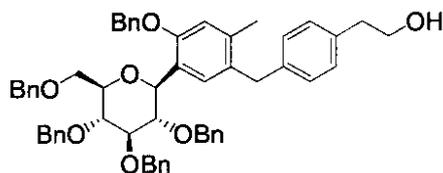
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D ) ppm 2.16 ( s, 3 H ) 2.87 ( t, J=6.99 Hz, 2 H ) 3.28 ( s, 3 H ) 3.75 ( t, J=6.99 Hz, 2 H ) 3.85 ( s, 2 H ) 4.61 ( s, 2 H ) 5.12 ( s, 2 H ) 6.77 ( s, 1 H ) 7.03 ( d, J=8.08 Hz, 2 H ) 7.15 ( d, 2 H ) 7.26 ( d, J=3.57 Hz, 1 H ) 7.30 - 7.45 ( m, 3 H ) 7.47 ( d, 2 H ).

参考例 10

( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 1 2 6 】

【 化 2 9 】



【 0 1 2 7 】

1 - ベンジルオキシ - 2 - プロモ - 5 - メチル - 5 - [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] ベンジル ] ベンゼン ( 13 . 0 g、28 . 5 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 150 mL ) 溶液に窒素雰囲気下、-78 にて2 . 6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 11 . 0 mL、28 . 5 mmol ) を滴下し、同温にて15分間攪拌した。次いで2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトン ( 14 . 0 g、26 . 0 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 30 mL ) 溶液を滴下し、同温にて15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物をトルエンで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し26 . 0 gの残渣を得た。

【 0 1 2 8 】

これをアセトニトリル ( 70 mL ) とテトラヒドロフラン ( 70 mL ) に溶解し、Et<sub>3</sub>SiH ( 2 . 90 mL、17 . 8 mmol ) とBF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 1 . 90 mL、14 . 9 mmol ) を氷冷下にて加え、同温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで温めた。水 ( 70 mL ) を加え、得られた混合物をトルエンで抽出後、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥

剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し27.0 gの残渣を得た。

【0129】

これをイソプロピルエーテル(140 mL)に溶解した。次に、2-プロパノール(140 mL)と6M塩酸(140 mL)を加え、反応混合物を80℃にて2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、水(70 mL)を加えた。得られた混合物をトルエンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、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=9:1~7:3)にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物(12.0 g、54%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.20 (s, 3 H) 2.78 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 8 H) 3.93 (br. s., 2 H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=10.72 Hz, 1 H) 4.50 (d, 1 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.81 - 4.95 (m, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 6.92 (d, J=7.77 Hz, 2 H) 7.02 (s, 4 H) 7.10 - 7.35 (m, 22 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H).

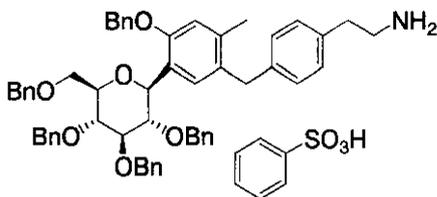
ESI m/z = 873 (M+NH<sub>4</sub>).

参考例 11

(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール ベンゼンスルホン酸の製造

【0130】

【化30】



【0131】

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシトール(12.0 g、14.0 mmol)、トリフェニルホスフィン(5.51 g、21.0 mmol)及びフタルイミド(2.27 g、15.4 mmol)のテトラヒドロフラン(140 mL)溶液に窒素雰囲気下、40%ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(11.1 mL、21.0 mmol)を0℃にて3分かけて加えた。反応液を室温にて30分攪拌した後にメタノール(70 mL)を加えた。次いで、ヒドラジン1水和物(6.79 mL、140 mmol)を加え、反応混合物を60℃にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、2M水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)を加え、得られた混合物をトルエンで抽出した。有機層を2M水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)、ブラインで洗浄し、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22.7 gの残渣を得た。

【0132】

これをメタノール(140 mL)に溶解し、ベンゼンスルホン酸1水和物(2.51 g、14.0 mmol)のメタノール(50 mL)溶液を加え室温で15分攪拌した。混合物を減圧下留去して得られたアモルファス状の化合物に、2-プロパノール(230 mL)とメタノール(90 mL)を加え、加熱還流し残渣を溶解させた。混合物を室温に冷却し15時間放置した。得られた結晶を濾過し、無色の表題化合物(9.89 g、70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.12 (s, 3 H) 2.72 - 2.85 (m, 2 H) 2.89 - 3.05 (m, 2 H) 3.54 - 3.63 (m, 1 H) 3.68 - 3.89 (m, 8 H) 3.99 (d, J=10.57 Hz, 1 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 4.56 - 4.65 (m, 2 H) 4.82 - 4.94 (m, 3 H) 4.98 (s, 2 H)

10

20

30

40

50

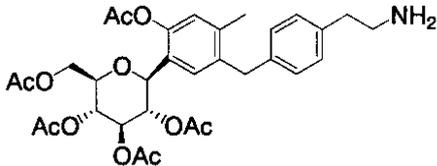
6.72 (s, 1 H) 6.79 - 6.85 (m, 2 H) 6.87 - 6.96 (m, 4 H) 7.06 - 7.44 (m, 25 H) 7.75 - 7.90 (m, 4 H).

参考例 1 2

(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-アセトキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルシトールの製造

【0133】

【化31】



10

【0134】

(1)(1S)-1-[5-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)ベンジル]-2-アセトキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルシトールの製造

(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール ベンゼンスルホン酸(10.7g、10.6mmol)のクロロホルム(100mL)溶液に窒素雰囲気下、トリエチルアミン(2.22mL、15.9mmol)とジ-tert-ブチルジカーボネート(2.78g、12.7mmol)を氷冷下にて加え、同温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、室温まで温めた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し11.8gの残渣を得た。

20

【0135】

これを酢酸エチル(50mL)とメタノール(100mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム(2.50g)を加え、水素雰囲気下、室温にて2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を減圧下留去し残渣を得た。

30

【0136】

これをピリジン(100mL)に溶解し、窒素雰囲気下、無水酢酸(6.01mL、63.6mmol)とN,N-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて一晩攪拌した。その後、更に無水酢酸(4.00mL、42.4mmol)を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を3M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧留去して残渣を得た。得られた残渣へ酢酸エチルを加えて溶解させ、ヘキサンを加えて得られた結晶を濾過し、無色粉末の表題化合物(5.58g、74%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.43 (s, 9 H) 1.77 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.75 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 3.75 - 3.83 (m, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 4.08 (dd, J=12.43, 2.18 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.36, 4.74 Hz, 1 H) 4.54 (t, 1 H) 5.14 - 5.23 (m, 1 H) 5.25 - 5.37 (m, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.10 (d, 2 H) 7.16 (s, 1 H).

40

ESI m/z = 731 (M+NH<sub>4</sub>).

(2)(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-アセトキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルシトールの製造

(1S)-1-[5-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)ベンジル]-2-アセトキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6

50

- テトラ - O - アセチル - D - グルシトールのクロロホルム ( 8 0 m L ) 溶液にトリフルオロ酢酸 ( 2 3 m L ) を加え、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧留去し、無色粉末として表題化合物 ( 4 . 6 7 g , q u a n t . ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.77 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.67 (t, 2 H) 2.85 - 3.07 (m, 2 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 4.08 (dd, J=12.36, 2.10 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.36, 4.59 Hz, 1 H) 4.53 (t, 1 H) 5.13 - 5.23 (m, 1 H) 5.24 - 5.36 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.11 (d, 2 H) 7.17 (s, 1 H).

ESI m/z = 614 (M+H).

参考例 1 3

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンジル ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 1 3 7 】

【 化 3 2 】



【 0 1 3 8 】

1 - ブロモ - 4 - メトキシメトキシ - 2 - メチルベンゼン ( 0 . 8 0 g , 3 . 4 6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) 溶液に窒素雰囲気下、- 6 0 にて 2 . 6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 1 . 3 3 m L , 3 . 4 6 m m o l ) を滴下し、同温にて 1 5 分間攪拌した。次いで 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ホルミル - 4 - メチルフェニル ] - D - グルコピラノ - ス ( 1 . 1 0 g , 1 . 4 4 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 6 m L ) 溶液を滴下し、同温にて 1 5 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで温めた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し 1 . 7 g の油状物を得た。

【 0 1 3 9 】

次に、この油状物をアセトニトリル ( 1 0 m L ) とクロロホルム ( 1 0 m L ) に溶解し、4 にて Et<sub>3</sub>SiH ( 0 . 9 2 m L , 5 . 7 6 m m o l ) と BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 0 . 4 6 m L , 3 . 6 0 m m o l ) を加えた。反応液を同温で 3 0 分間、室温で 3 0 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、揮発物を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 3 : 1 ) にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物 ( 4 2 0 m g , 3 5 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.17 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.63 - 3.84 (m, 6 H) 3.97 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.31 - 4.50 (m, 3 H) 4.52 - 4.68 (m, 3 H) 4.79 - 4.92 (m, 4 H) 5.02 (s, 2 H) 6.37 (dd, J=8.32, 2.41 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, J=5.21, 4.43 Hz, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.10 - 7.50 (m, 23 H).

ESI m/z = 858 (M+NH<sub>4</sub>), 839 (M-H).

参考例 1 4

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -

10

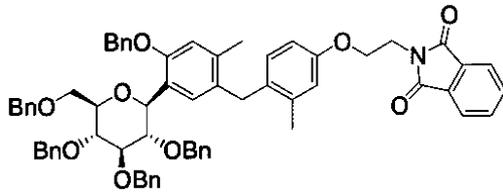
20

30

40

50

イソインドール - 2 - イル) エトキシ] - 2 - メチルベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトール  
 【 0 1 4 0 】  
 【 化 3 3 】



10

【 0 1 4 1 】

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンジル ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール ( 3 4 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) と N - ( 2 - プロモエチル ) フタルイミド ( 1 . 0 2 g 、 4 . 0 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 . 0 m L ) 溶液に炭酸カリウム ( 5 5 3 m g 、 4 . 0 m m o l ) と n - B u <sub>4</sub> N I ( 1 4 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を 8 0 °C にて 3 . 5 時間攪拌した。室温に冷却後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 3 : 1 ) にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物 ( 6 0 m g 、 1 5 % ) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.17 ( s, 3 H) 2.18 ( s, 3 H) 3.49 - 3.60 ( m, 1 H) 3.63 - 3.85 ( m, 6 H) 3.89 - 4.19 ( m, 5 H) 4.34 - 4.52 ( m, 3 H) 4.53 - 4.65 ( m, 3 H) 4.75 - 4.93 ( m, 3 H) 5.01 ( s, 2 H) 6.44 ( dd, J=8.55, 2.64 Hz, 1 H) 6.60 - 6.71 ( m, 2 H) 6.77 ( s, 1 H) 6.88 - 6.97 ( m, 2 H) 7.05 ( s, 1 H) 7.13 - 7.45 ( m, 23 H) 7.66 - 7.72 ( m, 2 H) 7.80 - 7.88 ( m, 2 H) .

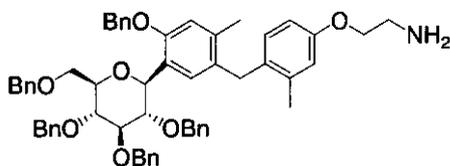
参考例 1 5

( 1 S ) - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - メチルベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの製造

30

【 0 1 4 2 】

【 化 3 4 】



【 0 1 4 3 】

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - メチルベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール ( 6 0 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 0 . 8 m L ) とメタノール ( 0 . 2 m L ) 溶液に、ヒドラジン 1 水和物 ( 3 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l ) を加え、反応混合物を 6 5 °C にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、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表題化合物を定量的に得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.21 ( s, 3 H) 2.22 ( s, 3 H) 3.03 ( t, J=4.74 Hz, 2 H) 3.50 - 3.62 ( m, 1 H) 3.65 - 3.83 ( m, 6 H) 3.88 ( t, J=4.74 Hz, 2 H) 3.98 ( d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.34 - 4.51 ( m, 3 H) 4.55 - 4.65 ( m, 3 H) 4.77 - 4.93 ( m

50

, 3 H) 5.02 (s, 2 H) 6.43 - 6.51 (m, 1 H) 6.66 - 6.72 (m, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.11 - 7.45 (m, 23 H)

また、出発物質に 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メトキシメトキシベンゼン又は 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシメトキシベンゼンを用い、参考例 13 乃至 15 と同様な方法で、化合物 (I) において、R<sup>3</sup> がメトキシ基又はフッ素原子である化合物を合成することができる。

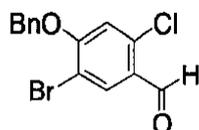
【0144】

参考例 16

4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロベンズアルデヒドの製造

【0145】

【化35】



【0146】

2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル (14.0 g, 91.2 mmol) のクロロホルム (300 mL) 溶液に窒素雰囲気下、-50 °C にて 0.95 M ジイソブチルアルミニウムヒドライドヘキサン溶液 (307 mL, 291 mmol) を滴下し、同温で 1.5 時間攪拌した。室温まで昇温し、さらに 3 時間攪拌した。続いて反応液を氷冷してメタノールを滴下した。反応液に 3 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、7.25 g の残渣を得た。

【0147】

これをメタノール (140 mL) に溶解し、この溶液に、窒素雰囲気下氷冷下にてピリジンヒドロプロミドペルプロミド (16.3 g, 50.9 mmol) を加え、混合物を 4 時間攪拌した。反応液に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> の 20% 溶液を加え、生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 3 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、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 = 3 : 1) にて精製し、無色粉末を 6.17 g 得た。

【0148】

これをアセトン (260 mL) に溶解し、この溶液に窒素雰囲気下ベンジルブロマイド (3.45 mL, 28.8 mmol) と炭酸カリウム (4.70 g, 34.1 mmol) を加え、混合物を 50 °C で 4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後にセライト濾過した。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、無色粉末として表題化合物 (2.02 g, 6.9%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 5.23 (s, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 5 H) 8.15 (s, 1 H) 10.27 (s, 1 H).

ESI m/z = 325 (M+H).

参考例 17

[4 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロフェニル] [4 - [2 - (メトキシメトキシ) エチル] フェニル] メタノールの製造

【0149】

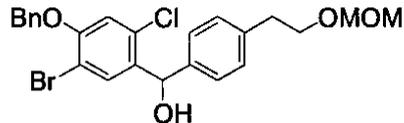
10

20

30

40

## 【化36】



## 【0150】

1 - プロモ - 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンゼン ( 1 . 5 2 g 、 6 . 2 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 6 m L ) 溶液に窒素雰囲気下、 - 7 8 ° にて 2 . 6 M n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( 2 . 3 8 m L 、 6 . 2 0 m m o l ) を滴下し、混合物を同温にて 1 0 分間攪拌した。次いで 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - プロモ - 2 - クロロベンズアルデヒド ( 2 . 0 2 g 、 6 . 2 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 6 m L ) 溶液を 1 0 分間かけて滴下し、混合物を同温にて 3 0 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 1 0 : 1 ) にて精製し、無色の油状化合物として表題化合物 ( 7 5 0 m g 、 2 5 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.24 (d, J=3.57 Hz, 1 H) 2.89 (t, J=6.92 Hz, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.75 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.09 (d, J=3.57 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.15 - 7.51 (m, 9 H) 7.80 (s, 1 H).

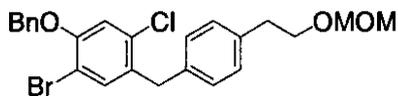
ESI m/z = 508 (M+NH<sub>4</sub>).

## 参考例 1 8

1 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 5 - クロロ - 4 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] ベンゼンの製造

## 【0151】

## 【化37】



## 【0152】

[ 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - プロモ - 2 - クロロフェニル ] [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] フェニル ] メタノール ( 7 5 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l ) のクロロホルム ( 8 m L ) 溶液に、Et<sub>3</sub>SiH ( 3 6 7 μ L 、 2 . 3 0 m m o l ) と BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 2 3 2 μ L 、 1 . 8 3 m m o l ) を氷冷下にて加え、同温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで温めた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 ) にて精製し、無色の油状化合物として表題化合物 ( 2 9 0 m g 、 4 0 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.88 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.75 (t, J=6.99 Hz, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.10 (d, 2 H) 7.17 (d, 2 H) 7.28 - 7.50 (m, 6 H).

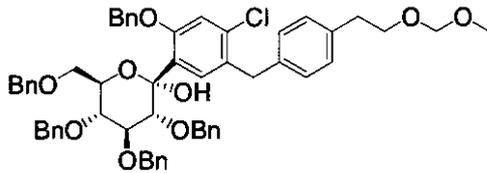
ESI m/z = 492 (M+NH<sub>4</sub>).

## 参考例 1 9

2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 5 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルコピラノースの製造

## 【0153】

## 【化38】



## 【0154】

1 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] ベンゼン ( 290 mg、0.609 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 3 mL ) 溶液に窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 2.6 M n - ブチルリチウムヘキサノール溶液 ( 234  $\mu\text{L}$ 、0.609 mmol ) を滴下し、同温にて5分間攪拌した。次いで 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトン ( 328 mg、0.609 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 3 mL ) 溶液を滴下し、同温にて1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、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 3 : 1) にて精製し、無色の油状化合物として表題化合物 ( 124 mg、22% ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.85 (t,  $J=6.99$  Hz, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.60 (s, 5 H) 3.94 - 4.02 (m, 3 H) 4.04 - 4.15 (m, 3 H) 4.43 - 4.61 (m, 6 H) 4.71 - 4.97 (m, 5 H) 6.89 (s, 3 H) 7.37 (s, 27 H) 7.50 (s, 1 H).

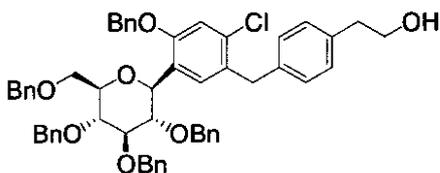
ESI  $m/z$  = 952 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

## 参考例 20

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 5 - [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトールの製造

## 【0155】

## 【化39】



## 【0156】

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 5 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルコピラノース ( 124 mg、0.133 mmol ) のアセトニトリル ( 0.5 mL ) とテトラヒドロフラン ( 0.5 mL ) 溶液に、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  ( 63.6  $\mu\text{L}$ 、0.400 mmol ) と  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( 40.4  $\mu\text{L}$ 、0.320 mmol ) を氷冷下にて加え、同温で1.5時間、室温で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し119 mgの残渣を得た。

## 【0157】

これをイソプロピルエーテル ( 0.7 mL ) に溶解した。次に、2 - プロパノール ( 0.7 mL ) と 6 M 塩酸 ( 0.7 mL ) を加え、反応混合物を  $80^{\circ}\text{C}$  にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し

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、無色の油状化合物として表題化合物 (79.1 mg, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.77 (t, J=6.42 Hz, 2 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.64 - 3.82 (m, 7 H) 3.92 - 3.99 (m, 3 H) 4.03 (d, 1 H) 4.41 - 4.51 (m, 2 H) 4.54 - 4.64 (m, 2 H) 4.82 - 4.89 (m, 3 H) 4.91 - 4.97 (m, 2 H) 6.86 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 2 H) 7.06 - 7.10 (m, 2 H) 7.13 (t, J=7.34 Hz, 2 H) 7.15 - 7.20 (m, 3 H) 7.20 - 7.33 (m, 17 H) 7.36 (d, J=7.79 Hz, 2 H).

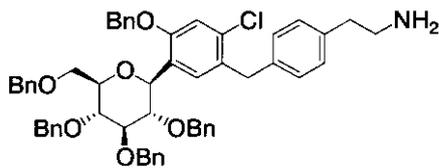
ESI m/z = 892 (M+NH<sub>4</sub>).

参考例 2 1

(1S) - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - クロロフェニル ] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの製造

【 0 1 5 8 】

【 化 4 0 】



【 0 1 5 9 】

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトール (79.0 mg, 0.090 mmol)、トリフェニルホスフィン (53.1 mg, 0.203 mmol) とフタルイミド (23.9 mg, 0.162 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、40%ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (386 μL, 0.203 mmol) のトルエン溶液 (386 μL, 0.203 mmol) を氷冷にて加えた。反応液を室温にて1.5時間攪拌した後にメタノール (1 mL) を加えた。次いで、ヒドラジン 1 水和物 (43.7 μL, 0.90 mmol) を加え、反応混合物を 60 にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、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、無色の油状化合物として表題化合物 (39.2 mg, 50%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.68 (t, 2 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.62 - 3.86 (m, 5 H) 3.99 (t, J=10.57 Hz, 3 H) 4.41 - 4.67 (m, 5 H) 4.81 - 4.92 (m, 3 H) 4.95 (s, 2 H) 6.88 (d, J=5.60 Hz, 3 H) 6.97 - 7.43 (m, 28 H).

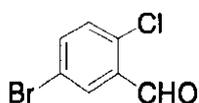
ESI m/z = 874 (M+H).

参考例 2 2

5 - プロモ - 2 - クロロベンズアルデヒドの製造

【 0 1 6 0 】

【 化 4 1 】



【 0 1 6 1 】

5 - プロモ - 2 - クロロ安息香酸 (18.5 g, 78.5 mmol) のクロロホルム (157 mL) 懸濁液に N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) を加え、オキサリルクロリド (8.1 mL, 94.2 mmol) を室温で滴下した。30分間攪拌後、反応液

10

20

30

40

50

を減圧濃縮した。この残渣をクロロホルム ( 1 5 7 m L ) に溶解させ、N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 9 . 1 9 g , 9 4 . 2 m m o l ) とトリエチルアミン ( 2 6 . 3 m L , 1 8 8 m m o l ) のクロロホルム懸濁液に 0 で滴下した。同温で 3 0 分間攪拌後、反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、2 4 . 0 g の残渣を得た。

## 【 0 1 6 2 】

得られた残渣をテトラヒドロフラン ( 1 5 7 m L ) に溶解させ、0 で水素化リチウムアルミニウム ( 1 . 1 9 g , 2 9 . 0 m m o l ) を徐々に加えた。反応液を 0 に冷却後、2 M 塩酸を徐々に加え、室温で 3 0 分間攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチル : ヘキサン混合液 ( 1 : 9 ) を用いて再結晶し、無色結晶として表題化合物 ( 1 1 . 3 g , 6 5 % ) を得た。

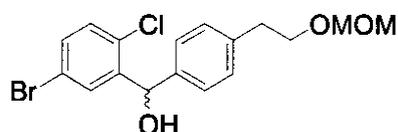
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 7.35 (d, J = 8.47 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J = 8.47, 2.56 Hz, 1 H) 8.04 (d, J = 2.56 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H).

## 参考例 2 3

( 5 - プロモ - 2 - クロロフェニル ) [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] フェニル ] メタノールの製造

## 【 0 1 6 3 】

## 【 化 4 2 】



## 【 0 1 6 4 】

4 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモ - 2 - クロロベンズアルデヒドの代わりに 5 - プロモ - 2 - クロロベンズアルデヒドを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で無色油状の化合物として表題化合物 ( 4 . 5 5 g , 6 3 % ) を得た。

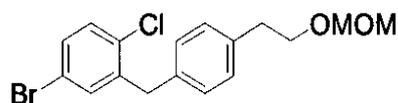
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.89 (t, J = 6.99 Hz, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.74 (t, J = 6.99 Hz, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 7.13 - 7.39 (m, 6 H) 7.82 - 7.84 (m, 1 H).

## 参考例 2 4

5 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] ベンジル ] ベンゼンの製造

## 【 0 1 6 5 】

## 【 化 4 3 】



## 【 0 1 6 6 】

( 5 - プロモ - 2 - クロロフェニル ) [ 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ ) エチル ] フェニル ] メタノール ( 0 . 2 6 5 g , 0 . 6 8 7 m m o l ) のクロロホルム ( 1 . 4 m L ) 溶液にトリエチルアミン ( 1 0 5 μ L , 0 . 7 5 6 m m o l ) を加え、0 でメタンスルホニルクロリド ( 5 8 . 5 μ L , 0 . 7 5 6 m m o l ) を滴下し、同温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣を得た。

## 【 0 1 6 7 】

得られた残渣と E t <sub>3</sub> S i H ( 1 6 5 μ L , 1 . 0 3 m m o l ) のクロロホルム ( 3 .

4 mL) 溶液に 0 で  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (104  $\mu\text{L}$ 、0.824 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回)、プラインで順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、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 = 9 : 1) にて精製し、淡黄色状の粗生成物 (41 mg) を得た。

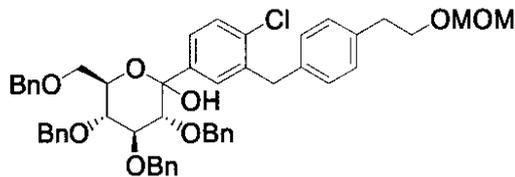
ESI  $m/z = 386$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

参考例 25

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 4 - クロロ - 3 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルコピラノースの製造

【0168】

【化44】



【0169】

1 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] ベンゼンの代わりに 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] ベンゼンを用いて、参考例 19 と同様の方法で無色の油状物質として粗表題化合物 (1.07 g) を得た。

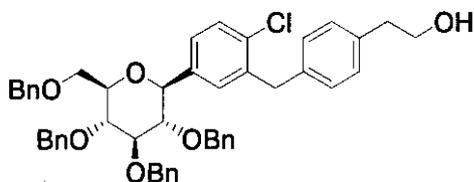
ESI  $m/z = 846$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

参考例 26

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトールの製造

【0170】

【化45】



【0171】

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 5 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルコピラノースの代わりに 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - C - [ 4 - クロロ - 3 - [ 4 - [ 2 - (メトキシメトキシ) エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルコピラノースを用いて、参考例 20 と同様の方法で無色の油状物質として粗表題化合物 (0.262 g) を得た。

ESI  $m/z = 786$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

参考例 27

(1S) - 1 - [ 3 - [ 4 - (2 - アミノエチル) ベンジル ] - 4 - クロロフェニル ] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの製造

【0172】

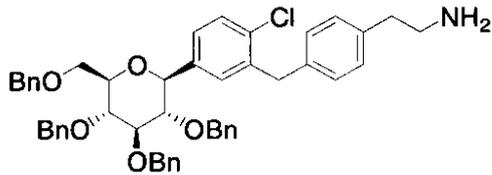
10

20

30

40

## 【化46】



## 【0173】

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル]-D-グルシトールの代わりに(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[4-クロロ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル]-D-グルシトールを用いて、参考例21と同様の方法で淡黄色の油状物質として粗表題化合物(0.230g)を得た。

10

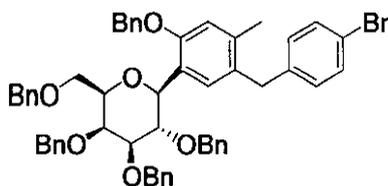
## 【0174】

## 参考例28

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-(4-プロモベンジル)-4-メチルフェニル]-D-ガラクトシトール(galactitol)の製造

## 【0175】

## 【化47】



## 【0176】

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラク톤の代わりに2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-ガラクトノ-1,5-ラク톤を用いて参考例2と同様な方法で表題化合物を合成した。

30

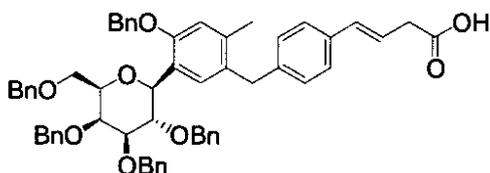
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.12 (s, 3 H) 3.32 - 3.81 (m, 4 H) 3.86 (s, 2 H) 4.07 (t, J=10.72 Hz, 3 H) 4.32 - 4.47 (m, 2 H) 4.49 - 4.80 (m, 5 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 6.72 (s, 1 H) 6.80 - 7.01 (m, 4 H) 7.06 - 7.46 (m, 26 H) . ESI m/z = 911 (M+Na) . 913 (M+2+Na) .

## 参考例29

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エン-1-イル]ベンジル]-4-メチルフェニル)-D-ガラクトシトールの製造

## 【0177】

## 【化48】



## 【0178】

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-(4-プロモベンジル)-4-メチルフェニル]-D-ガラク

50

シトール (918 mg、1.03 mmol) から参考例 3 と同様な方法で、表題化合物 (377 mg、41%) を淡黄色のアモルファス化合物として得た。

#### 実施例

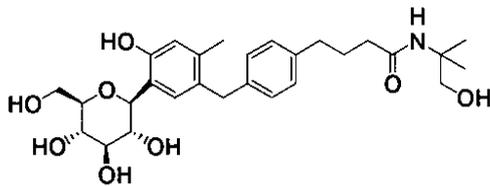
本発明の化合物を以下の実施例及び試験例にてさらに詳しく説明するが、これらは、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

#### 実施例 1

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - [ 4 - [ 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] - 4 - オキソブチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ルの製造

【 0 1 7 9 】

【 化 4 9 】



【 0 1 8 0 】

(1) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] - 4 - オキソブタ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ルの製造

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ル ( 200 mg、0.223 mmol ) のクロロホルム ( 2.2 mL ) 溶液に 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール ( 40 mg、0.446 mmol )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 33 mg、0.245 mmol )、WSC ( 60 mg、0.312 mmol ) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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 = 5 : 1 ~ 1 : 2 ) で精製し、橙黄色の油状化合物として表題化合物 ( 120 mg、56% ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D ) ppm 1.26 ( s, 6 H ) 2.19 ( s, 3 H ) 3.11 ( d, J=7.4 6 Hz, 2 H ) 3.54 - 3.63 ( m, 3 H ) 3.67 - 3.85 ( m, 5 H ) 3.89 - 4.05 ( m, 3 H ) 4.4 0 - 4.68 ( m, 4 H ) 4.81 - 4.95 ( m, 3 H ) 5.00 ( s, 2 H ) 5.60 ( s, 1 H ) 6.08 - 6.2 1 ( m, 1 H ) 6.45 ( d, J=15.54 Hz, 1 H ) 6.75 ( s, 1 H ) 6.89 - 6.97 ( m, 2 H ) 7.03 ( d, J=7.93 Hz, 2 H ) 7.11 - 7.45 ( m, 26 H ) .

ESI m/z = 988.5 ( M+Na ) .

( 2 ) ( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - [ 4 - [ 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] - 4 - オキソブチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ルの製造

( 1 S ) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] - 4 - オキソブタ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ル ( 120 mg、0.124 mmol ) のメタノール ( 1.2 mL ) 溶液に 10% パラジウム - 活性炭素 ( 22 mg ) を加え、水素雰囲気下、室温にて一晚攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去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 = 20 : 1 ~ 5 : 1 ) にて精製し、無色粉末として表題化合物 ( 58 mg、90% ) を得た。NMR データ及び MS データを表 1

10

20

30

40

50

に示す。

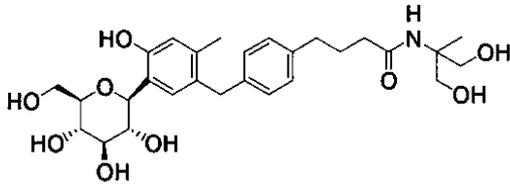
【0181】

実施例2

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-[4-[4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-4-オキソブチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシト-ルの製造

【0182】

【化50】



10

【0183】

(1)(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-4-オキソブタ-1-エン-1-イル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシト-ルの製造

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノ-ルの代わりに2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオ-ルを用いて実施例1(1)と同様の方法で無色油状の化合物として表題化合物(91mg、44%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.19 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 3.15 (d, J=6.0 Hz, 2 H) 3.49 - 3.83 (m, 10 H) 3.87 - 4.04 (m, 3 H) 4.37 - 4.67 (m, 4 H) 4.80 - 4.94 (m, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.00 - 6.23 (m, 2 H) 6.40 - 6.52 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.93 (dd, J=7.38, 1.94 Hz, 2 H) 7.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.11 - 7.35 (m, 24 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H).

ESI m/z = 1004.5(M+Na).

(2)(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-[4-[4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-4-オキソブチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシト-ルの製造

30

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-4-オキソブタ-1-エン-1-イル]]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシト-ル(91mg、0.0926mmol)のメタノール(1mL)溶液に10%パラジウム-活性炭素(16mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去し得られた残渣をメタノール(1mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム(91mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去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、無色粉末として表題化合物(32mg、65%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

40

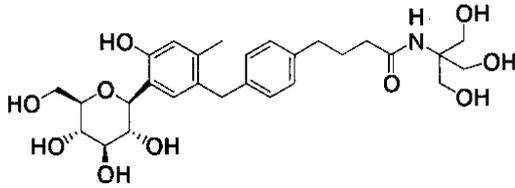
【0184】

実施例3

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-[4-[4-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-4-オキソブチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシト-ルの製造

【0185】

## 【化51】



## 【0186】

(1) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - [ 4 - [ (1E) - 4 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ] - 4 - オキソブタ - 1 - エン - 1 - イル]ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

10

2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノ - ルの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例1(1)と同様の方法で淡黄色粉末として表題化合物(151 mg、55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.22 (s, 3 H) 3.18 (dd, J=7.15, 1.09 Hz, 2 H) 3.43 - 3.81 (m, 12 H) 3.87 - 4.02 (m, 3 H) 4.36 - 4.67 (m, 4 H) 4.80 - 4.93 (m, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.10 - 6.22 (m, 1 H) 6.47 (d, J=15.85 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.93 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 7.03 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.10 - 7.35 (m, 24 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H).

20

ESI m/z = 998.5(M+H).

(2) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - [ 4 - [ 4 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ] - 4 - オキソブチル]ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

実施例2(2)と同様の方法で無色粉末として表題化合物(60 mg、76%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

## 【0187】

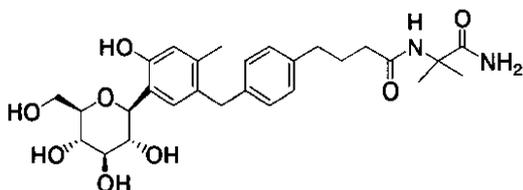
## 実施例4

(1S) - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 4 - [ (2 - アミノ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル)アミノ] - 4 - オキソブチル]ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - D - グルシト - ルの製造

30

## 【0188】

## 【化52】



## 【0189】

40

(1) (1S) - 1 - [ 5 - [ 4 - [ (1E) - 4 - [ (2 - アミノ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル)アミノ] - 4 - オキソブタ - 1 - エン - 1 - イル]ベンジル] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシト - ルの製造

2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノ - ルの代わりに2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例1(1)と同様の方法で淡黄色粉末として表題化合物(75 mg、42%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.55 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.12 (dd, J=7.38, 1.17 Hz, 2 H) 3.53 - 3.87 (m, 6 H) 3.89 - 4.05 (m, 3 H) 4.39 - 4.54 (m, 2 H) 4.57 - 4.66 (m, 2 H) 4.81 - 4.94 (m, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.08

50

- 6.23 (m, 2 H) 6.46 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.93 (dd, J=7.07, 1.79 Hz, 2 H) 7.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.10 - 7.35 (m, 24 H) 7.36 - 7.45 (m, 2 H).  
ESI m/z = 1001.5(M+Na).

(2) (1S) - 1 - [5 - [4 - [4 - [(2 - アミノ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル) アミノ] - 4 - オキソブチル] ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - D - グルシト - ルの製造

(1S) - 1 - [5 - (4 - [(1E) - 4 - [(2 - アミノ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル) アミノ] - 4 - オキソブタ - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル) - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトール (75 mg, 0.0765 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム (15 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去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、酢酸エチル : エタノール : 水 = 20 : 2 : 1) にて精製し、無色粉末として表題化合物 (32 mg, 79%) を得た。NMR データ及び MS データを表 1 に示す。

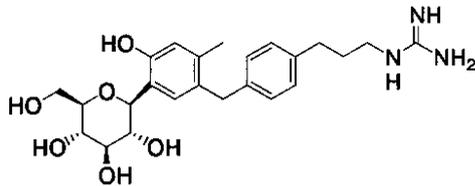
【0190】

実施例 5

(1S) - 1 - [5 - [4 - [3 - [[アミノ (イミノ) メチル] アミノ] プロピル] ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - D - グルシトールの製造

【0191】

【化53】



【0192】

(1) (1S) - 1 - [5 - [4 - [(1E) - 3 - [[ベンジルオキシカルボニルアミノ (ベンジルオキシカルボニルイミノ) メチル] アミノ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシト - ルの製造

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトール (271 mg, 0.305 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液にジベンジル [(Z) - (アリルアミノ) メチルイリデン] ビスカルバメ - ト (335 mg, 0.914 mmol)、酢酸パラジウム (II) (18 mg, 0.0791 mmol)、トリ - O - トリルホスフィン (61 mg, 0.201 mmol)、トリエチルアミン (154 mg, 1.52 mmol) を加え、biotage 社製マイクロウェ - ブを用いて 120、20 分間反応を行った。反応液を減圧下留去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 = 5 : 1) にて精製し、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (163 mg, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.18 (s, 3 H) 3.53 - 3.86 (m, 6 H) 3.91 (s, 1 H) 4.00 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.19 (t, J=5.75 Hz, 2 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 4.57 - 4.67 (m, 2 H) 4.80 - 4.95 (m, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 5.10 - 5.20 (m, 4 H) 6.03 - 6.16 (m, 1 H) 6.41 - 6.52 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.92 (dd, J=7.31, 1.71 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.07 - 7.44 (m, 37 H) 8.38 - 8.45 (m, 1 H) 11.77 (s, 1 H)

ESI m/z = 1176(M+H).

(2)(1S)-1-[5-[4-[3-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]プロピル]ベンジル]-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-D-グリシトールの製造

(1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[ベンジルオキシカルボニルアミノ(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]アミノ]プロパ-1-エン-1-イル]ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グリシトール(154mg、0.131mmol)のメタノール(2.6mL)-酢酸エチル(1.3mL)混合溶液に20%水酸化パラジウム(160mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去し得られた残渣をメタノール(1.5mL)に溶かし、20%水酸化パラジウム(63mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(酢酸エチル:エタノール:水=10:2:1~5:2:1~エタノール:水=10:1)にて精製し、無色粉末として表題化合物(38mg、63%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

10

【0193】

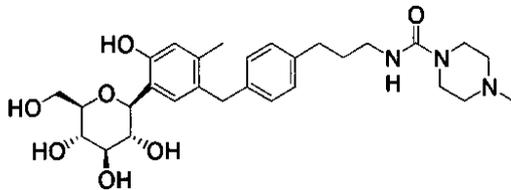
実施例6

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-4-メチル-5-[4-[3-[[4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アミノ]プロピル]ベンジル]フェニル]-D-グリシトールの製造

20

【0194】

【化54】



【0195】

(1)(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-[4-[(1E)-3-[[4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アミノ]プロパ-1-エン-1-イル]ベンジル]フェニル]-D-グリシトールの製造

30

ジベンジル[(Z)-(アリルアミノ)メチルイリデン]ビスカルバメートの代わりにN-アリル-4-メチルピペラジン-1-カルボキシアミドを用いて実施例5(1)と同様の方法で淡黄色の油状化合物として表題化合物(180mg、54%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.18 (s, 3 H) 2.23 - 2.64 (m, 5 H) 3.31 - 3.86 (m, 11 H) 3.91 (s, 2 H) 3.95 - 4.07 (m, 2 H) 4.36 - 4.55 (m, 3 H) 4.55 - 4.66 (m, 2 H) 4.77 - 4.95 (m, 4 H) 5.00 (s, 2 H) 6.05 - 6.23 (m, 1 H) 6.38 - 6.50 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.92 (dd, J=8.24, 1.24 Hz, 2 H) 7.03 (t, J=6.99 Hz, 2 H) 7.08 - 7.36 (m, 25 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H)

40

ESI m/z = 992(M+H).

(2)(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-4-メチル-5-[4-[3-[[4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アミノ]プロピル]ベンジル]フェニル]-D-グリシトールの製造

実施例5(2)と同様の方法で無色粉末として表題化合物(51mg、53%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

【0196】

実施例7

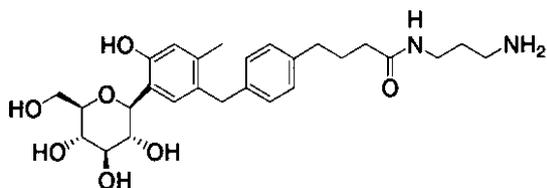
(1S)-1-[5-[4-[4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-4-オキソプテ

50

ル]ベンジル]-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-D-グルシトールの製造

【0197】

【化55】



10

【0198】

(1) (1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]アミノ]-4-オキソプタ-1-エン-1-イル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グリシトールの製造

ジベンジル[(Z)-(アリルアミノ)メチルイリデン]ビスカルバメートの代わりに tert-ブチル [3-(プタ-3-エノイルアミノ)プロピル]カルバメートを用いて実施例5(1)と同様の方法で無色の油状化合物として表題化合物(200mg、56%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.40 (s, 9 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.05 - 3.20 (m, 4 H) 3.29 (q, J=6.32 Hz, 2 H) 3.50 - 3.85 (m, 6 H) 3.91 (s, 2 H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1 H) 4.37 - 4.56 (m, 2 H) 4.56 - 4.67 (m, 2 H) 4.78 - 4.95 (m, 4 H) 5.00 (s, 2 H) 6.10 - 6.37 (m, 2 H) 6.46 (d, J=15.70 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.88 - 6.96 (m, 2 H) 7.02 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.10 - 7.33 (m, 25 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H).

20

ESI m/z = 1073(M+Na).

(2) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-4-オキソプタ-1-エン-1-イル]ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グリシトールの製造

30

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]アミノ]-4-オキソプタ-1-エン-1-イル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グリシトール(200mg、0.190mmol)の酢酸エチル(2mL)溶液に氷冷下、4M塩酸/酢酸エチル溶液を加え室温で2日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して、有機層を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去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~酢酸エチル:エタノール:水=5:2:1)で精製した。淡黄色の油状化合物として表題化合物(54mg、30%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.87 - 3.03 (m, 2 H) 3.03 - 3.20 (m, 2 H) 3.26 - 3.40 (m, 2 H) 3.51 - 3.83 (m, 6 H) 3.89 (s, 2 H) 4.00 (d, J=10.57 Hz, 1 H) 4.38 - 4.54 (m, 2 H) 4.54 - 4.66 (m, 2 H) 4.80 - 4.94 (m, 3 H) 4.99 (s, 2 H) 6.06 - 6.22 (m, 1 H) 6.37 - 6.62 (m, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 6.91 (dd, J=6.92, 1.63 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.07 - 7.35 (m, 25 H) 7.35 - 7.47 (m, 4 H).

ESI m/z = 951(M+H).

(3) (1S)-1-[5-[4-[(3-アミノプロピル)アミノ]-4-オキソプタ-1-エン-1-イル]ベンジル]-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-D-グリシトールの製造

50

実施例 5 (2) と同様の方法で無色アモルファスとして表題化合物 (1 mg、3.5%) を得た。NMR データ及び MS データを表 1 に示す。

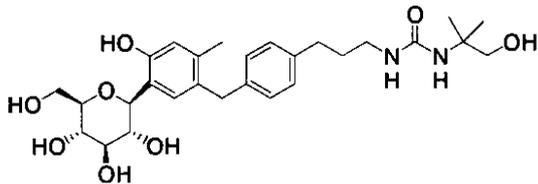
【0199】

実施例 8

(1S) - 1,5 - アンヒドロ - 1 - [5 - [4 - [3 - [[ (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) アミノカルボニル] アミノ] プロピル] ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

【0200】

【化56】



10

【0201】

(1) (1S) - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [5 - [4 - [(1E) - 3 - [[ (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) アミノカルボニル] アミノ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

20

(1S) - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトール (0.48 g、0.539 mmol) のアセトニトリル (5.4 mL) 溶液に N - アリル - N' - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) ウレア (223 mg、1.29 mmol)、酢酸パラジウム (II) (24 mg、0.108 mmol)、トリ - O - トリルホスフィン (66 mg、0.216 mmol)、トリエチルアミン (273 mg、2.69 mmol) を加え、Biotage 社製マイクロウェーブを用いて 120 で 20 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、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 ~ クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し淡黄色アモルファスとして表題化合物 (210 mg、40%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.26 (s, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 3.45 - 4.13 (m, 13 H) 4.31 - 4.69 (m, 6 H) 4.77 - 5.06 (m, 5 H) 5.98 - 6.18 (m, 1 H) 6.44 (d, J=15.85 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.86 - 7.48 (m, 31 H)

ESI m/z = 982 (M+H).

(2) (1S) - 1 - [2 - (アセトキシ) - 5 - [4 - [3 - [[ [2 - (アセトキシ) - 1,1 - ジメチルエチル] アミノ] カルボニル] アミノ] プロピル] ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - D - グルシト - ルの製造

(1S) - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [5 - [4 - [(1E) - 3 - [[ (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) アミノカルボニル] アミノ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル] ベンジル] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ル (210 mg、0.214 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム (210 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を減圧下留去し、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、無色粉末状物質 (83 mg) を得た。この物質のピリジン (1 mL) 溶液に無水酢酸 (0.25 mL) を加え室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧下留去し、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 ~ 1 : 2) にて精製し、無色アモル

40

50

ファスとして表題化合物 (70 mg) を得た。

(3) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 3 - [ [ ( 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) アミノカルボニル ] アミノ ] プロピル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシト - ルの製造

(1S) - 1 - [ 2 - (アセトキシ) - 5 - [ 4 - [ 3 - [ [ [ 2 - (アセトキシ) - 1, 1 - ジメチルエチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] プロピル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルシト - ル (70 mg) のメタノール溶液 (1 mL) にナトリウムメトキシド (1 Mメタノール溶液、0.5 mL、0.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) にて精製し、無色油状の表題化合物 (35 mg、31%、3工程) を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

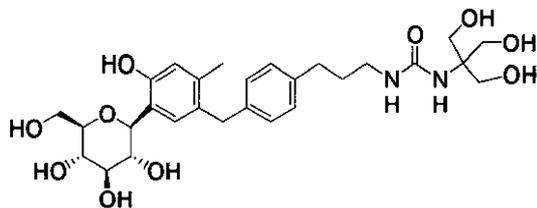
【0202】

実施例9

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 3 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] プロピル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール - の製造

【0203】

【化57】



【0204】

(1) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 5 - [ 4 - [ (1E) - 3 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール - の製造

N - アリル - N' - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) 尿素の代わりに、N - アリル - N' - [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル ] 尿素を用いて実施例8(1)と同様の方法で淡黄色のアモルファスとして表題化合物 (322 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.19 (s, 3 H) 3.48 - 4.06 (m, 17 H) 4.34 - 5.08 (m, 11 H) 5.98 - 6.11 (m, 1 H) 6.44 (d, J=16.32 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.84 - 7.46 (m, 31 H)

ESI/APCI m/z=1014(M+H)

(2) (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] プロピル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール - の製造

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 5 - [ 4 - [ (1E) - 3 - [ [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) アミノカルボニル ] アミノ ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトール - の代わりに (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 5 - [ 4 - [ (1E) - 3 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] プロパ - 1 - エン - 1 - イル ] ベンジル ] - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールを用いて実施例8(2)と同様の方法で無色粉末として表題化合物 (60 mg)

)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

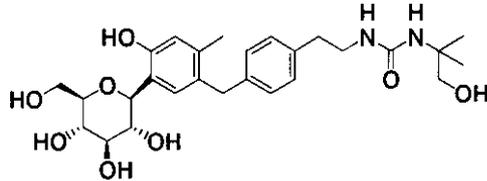
【0205】

実施例10

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-D-グルシトールの製造

【0206】

【化58】



10

【0207】

(1)(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[2-[[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシトールの製造

クロロギ酸4-ニトロフェニル(0.177g、0.879mmol)とピリジン(0.071mL、0.88mmol)のクロロホルム(3mL)溶液に氷冷下、(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(0.250g、0.293mmol)のクロロホルム(3mL)溶液を滴下し、室温で20分攪拌した。その後、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(0.209g、2.344mmol)のクロロホルム(3mL)溶液、およびジメチルスルホキシド(3mL)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、ブライン(3回)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム)にて精製し、淡黄色の油状化合物として表題化合物(0.184g、65%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.18 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.68 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.21 - 3.37 (m, 2 H) 3.45 - 3.94 (m, 10 H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.37 - 4.65 (m, 5 H) 4.81 - 5.03 (m, 5 H) 6.75 (s, 1 H) 6.87 - 7.05 (m, 7 H) 7.07 - 7.44 (m, 23 H).

30

(2)(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-D-グルシトールの製造

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[2-[[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-グルシトール(0.184mg、0.190mmol)のメタノール(4mL)溶液に20%水酸化パラジウム(0.180g)を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去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=17:3)にて精製し、無色粉末として表題化合物(57mg、58%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

40

【0208】

実施例11

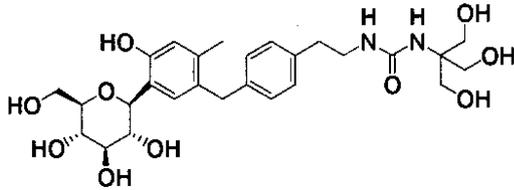
(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-[4-[2-[[[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]

50

- 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 2 0 9 】

【 化 5 9 】



【 0 2 1 0 】

( 1 ) ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりにトリス ( ヒドロキシメチル ) アミノメタンを用いて実施例 1 0 ( 1 ) と同様の方法で淡黄色のアモルファスとして表題化合物 ( 2 5 1 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 2.22 ( s, 3 H) 2.68 ( t, J=6.61 Hz, 2 H) 3.24 - 3.35 ( m, 2 H) 3.41 - 3.99 ( m, 14 H) 4.00 ( d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.38 - 4.70 ( m, 5 H) 4.79 - 5.03 ( m, 5 H) 5.27 ( s, 1 H) 6.76 ( s, 1 H) 6.87 - 7.44 ( m, 30 H).

( 2 ) ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの代わりに ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールを用いて実施例 1 0 ( 2 ) と同様の方法で無色粉末として表題化合物 ( 8 5 m g ) を得た。NMRデータ及びMSデータを表 1 に示す。

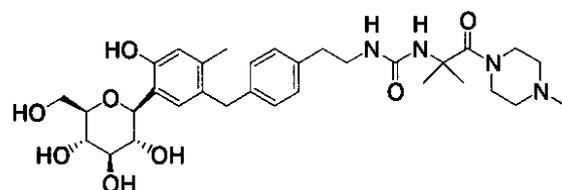
【 0 2 1 1 】

実施例 1 2

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( メチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 2 1 2 】

【 化 6 0 】



【 0 2 1 3 】

( 1 ) ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ [ 1 - [ 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( メチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの代わりに 2 - メチル - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - アミンを用いて実施例 10 ( 1 ) と同様の方法で淡黄色のアモルファスとして表題化合物 ( 326 mg ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) ppm 1.41 (s, 6 H) 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.31 - 2.37 (m, 4 H) 2.70 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 3.29 - 3.41 (m, 2 H) 3.50 - 3.94 (m, 12 H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.37 - 4.67 (m, 5 H) 4.81 - 5.02 (m, 5 H) 6.75 (s, 1 H) 6.88 - 7.44 (m, 30 H).

( 2 ) ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( メチル ) エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの代わりに ( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( メチル ) エチル ] アミノ ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールを用いて実施例 10 ( 2 ) と同様の方法で無色粉末として表題化合物 ( 35 mg ) を得た。NMR データ及び MS データを表 1 に示す。

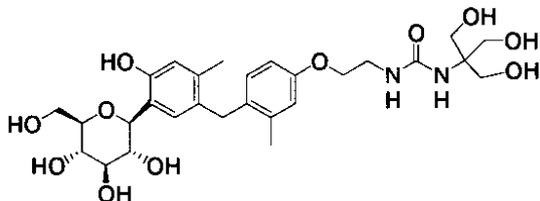
【 0 2 1 4 】

実施例 13

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] エトキシ ] - 2 - メチルベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 2 1 5 】

【 化 6 1 】



【 0 2 1 6 】

1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 14 mg、0.089 mmol ) のクロロホルム溶液 ( 0.5 mL ) に、( 1 S ) - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - メチルベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトール ( 52 mg、0.059 mmol ) のクロロホルム溶液 ( 1.5 mL ) と N - メチルホルムリン ( 9 mg ) を加え、室温で 15 分攪拌した。次に、反応液にトリス ( ヒドロキシメチル ) アミノメタン ( 21 mg、0.177 mmol ) と N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) を加え、反応混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、これを水、1 M 塩酸、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、60 mg の残渣を得た。

【 0 2 1 7 】

得られた残渣をメタノール ( 1 mL ) に溶解し、20% 水酸化パラジウム ( 15 mg ) を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - ( 酢酸エチル : エタノール : 水 = 10 : 2 : 1 ) にて精製し、無色粉末の表題化合物 ( 30 mg、86% ) を得た。NMR データ及び MS データを表 1 に示す。

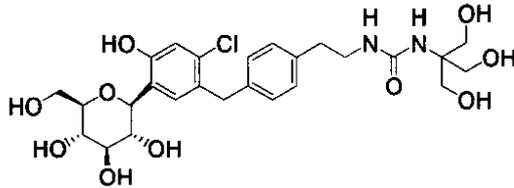
【0218】

実施例14

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[4-クロロ-5-[4-[2-[[[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトールの製造

【0219】

【化62】



10

【0220】

1,1-カルボニルジイミダゾール(10.8mg、0.0669mmol)のクロロホルム溶液(1mL)に、(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(39.0mg、0.0446mmol)のクロロホルム溶液(1mL)とN-メチルホルホルリン(7.36μL)を加え、室温で10分攪拌した。次に、反応液にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(16.2mg、0.134mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、これを水、1M塩酸、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、41.2mgの残渣を得た。

20

【0221】

得られた残渣(22.3mg、0.022mmol)をクロロホルム(250μL)とエタンチオール(250μL)に溶解し、氷冷にてBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(50μL)を加え、同温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(酢酸エチル:エタノール:水=10:2:1~メタノール)にて精製し、無色のアモルファスとして表題化合物(10.8mg、86%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

30

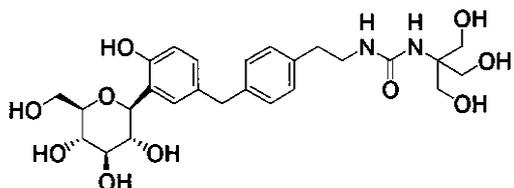
【0222】

実施例15

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-[4-[2-[[[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル]-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトールの製造

【0223】

【化63】



40

【0224】

(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトールの代わりに(1S)-1-[5-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトールを用いて実施例13

50

と同様の方法で無色の油状化合物として表題化合物 ( 8 . 5 m g 、 9 3 % ) を得た。N M R デ - タ及びM S デ - タを表 1 に示す。

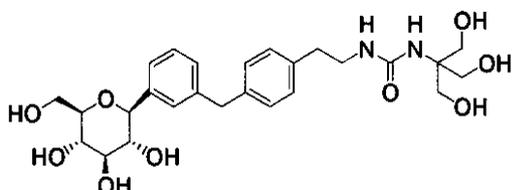
【 0 2 2 5 】

実施例 1 6

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 3 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトールの製造

【 0 2 2 6 】

【 化 6 4 】



10

【 0 2 2 7 】

( 1 S ) - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - メチルベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの代わりに ( 1 S ) - 1 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンジル ] - 4 - クロロフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールを用いて、実施例 1 3 と同様の方法で、粗表題化合物とした後、H P L C ( 0 . 0 2 5 % 酢酸水溶液 : アセトニトリル = 3 : 1 、 Y M C - P a c k O D S - A M 1 5 0 x 1 0 m m I . D . , 5 . 0 m L / m i n . , = 2 1 0 n M ) を用いて精製を行い、無色アモルファスとして表題化合物 ( 1 3 m g 、 1 5 % ) を得た。N M R デ - タ及びM S デ - タを表 1 に示す。

20

【 0 2 2 8 】

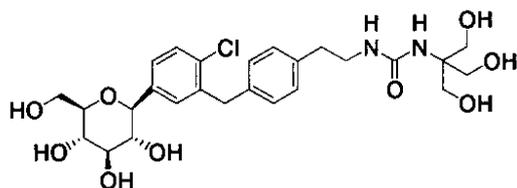
実施例 1 7

( 1 S ) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシメチル ) エチル ] アミノカルボニル ] アミノ ] エチル ] ベンジル ] フェニル ] - D - グルシトールの製造

30

【 0 2 2 9 】

【 化 6 5 】



【 0 2 3 0 】

( 1 S ) - 1 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンジル ] - 2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - クロロフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールの代わりに ( 1 S ) - 1 - [ 3 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンジル ] - 4 - クロロフェニル ] - 1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルシトールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で、粗表題化合物とした後、H P L C ( 0 . 0 2 5 % 酢酸水溶液 : アセトニトリル = 7 : 3 、 W a t e r s S u n f i r e P r e p C 、 1 5 0 x 1 9 m m I . D . , 8 . 0 m L / m i n . , = 2 1 0 n M ) を用いて精製を行い、無色アモルファスとして表題化合物 ( 1 2 m g 、 1 7 % ) を得た。

40

N M R デ - タ及びM S デ - タを表 1 に示す。

【 0 2 3 1 】

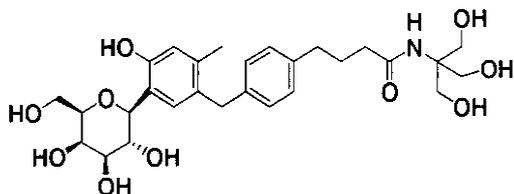
50

## 実施例 18

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-[4-[4-[[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-4-オキソブチル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-ガラクトシ-ルの製造

【0232】

【化66】



10

【0233】

実施例3と同様な方法で、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[2-(ベンジルオキシ)-5-[4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エン-1-イル]ベンジル]-4-メチルフェニル]-D-ガラクトシ-ル(199mg、0.222mmol)から無色粉末の表題化合物(37mg、47%)を得た。NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

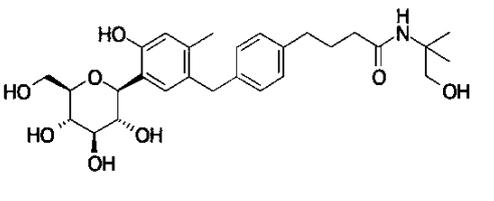
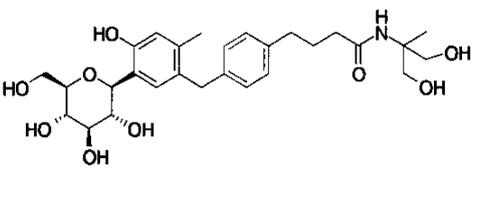
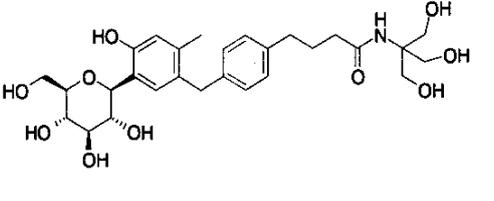
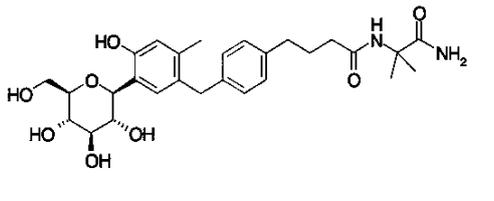
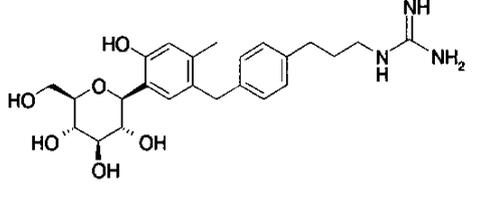
【0234】

また、化合物19~36も相当する原料から参考例および実施例に準じて合成した。

20

【0235】

【表 1 - 1】

化合物 No	構造	NMR (溶媒, メタノール-d <sub>4</sub> ), MS
1		<p>1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.53 - 3.57 (m, 3 H) 3.70 (dd, <i>J</i>=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 518(M+H).</p>
2		<p>1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 1.80 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.15 - 2.23 (m, 2 H) 2.58 (t, <i>J</i>=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 3 H) 3.51 - 3.73 (m, 6 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 556(M+Na).</p>
3		<p>1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.21 - 2.27 (m, 2 H) 2.59 (t, <i>J</i>=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 (t, <i>J</i>=8.48 Hz, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.70 (s, 7 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 572(M+Na).</p>
4		<p>1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.44 (s, 6 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.19 (t, <i>J</i>=7.57 Hz, 2 H) 2.57 (t, <i>J</i>=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.52 (m, 2 H) 3.56 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 2 H) 3.70 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 553(M+Na).</p>
5		<p>1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.82 - 1.91 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 3.15 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.55 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.70 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 460(M+H).</p>

10

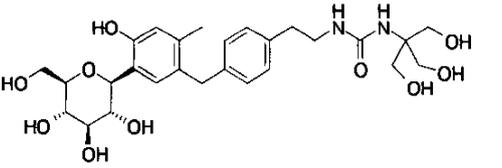
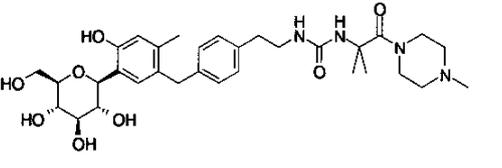
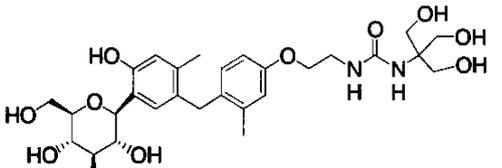
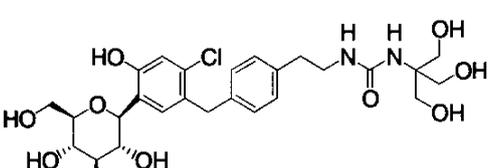
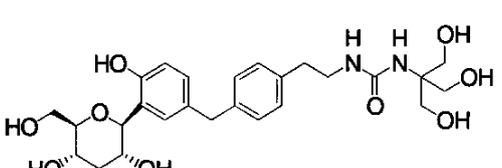
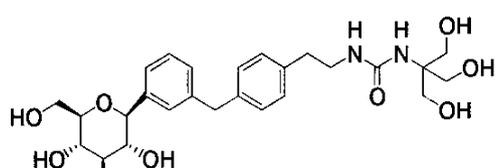
20

30

40



【表 1 - 3】

11		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.68 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 3 H) 3.36 - 3.66 (m, 9 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.00 - 7.14 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 552 (M+H), 574 (M+Na)</p>
12		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.70 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.26 - 3.91 (m, 18 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 616 (M+H), 637 (M+Na).</p>
13		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.66 (s, 6 H) 3.67 - 3.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.96 (t, <i>J</i>=5.28 Hz, 2 H) 4.45 (d, <i>J</i>=9.48 Hz, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.69 - 6.81 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 581 (M+H), 603 (M+Na).</p>
14		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 (s, 6 H) 3.67 (dd, <i>J</i>=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.83 (dd, <i>J</i>=11.92, 1.83 Hz, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.08 (s, 4 H) 7.24 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 571 (M+H), 593 (M+Na).</p>
15		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.48 Hz, 1 H) 3.52 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.60 (s, 6 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 1 H) 6.92 (dd, <i>J</i>=8.25, 1.83 Hz, 1 H) 7.09 (s, 4 H) 7.18 (d, <i>J</i>=2.29 Hz, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 537 (M+H), 559 (M+Na).</p>
16		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 2 H) 3.25 - 3.49 (m, 6 H) 3.62 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 3 H) 4.09 (d, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 5 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H). ESI <i>m/z</i> = 521 (M+NH<sub>4</sub>).</p>

10

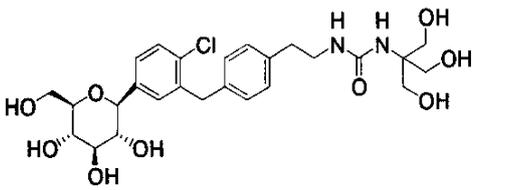
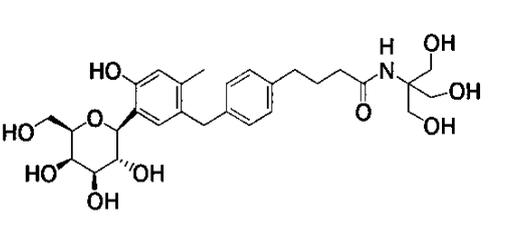
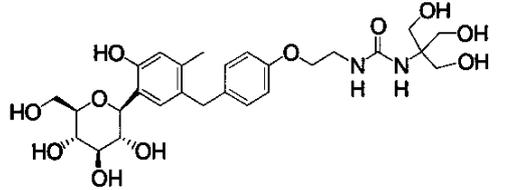
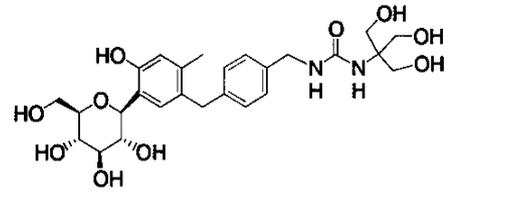
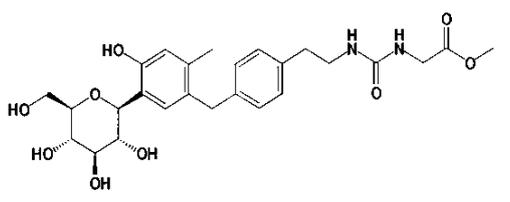
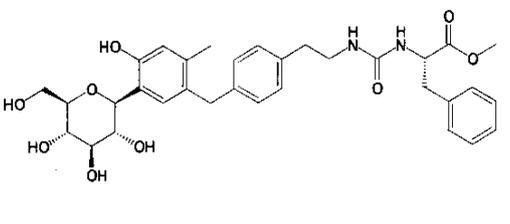
20

30

40

【 0 2 3 8 】

【表 1 - 4】

17		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.71 (t, <math>J=7.07</math> Hz, 2 H) 3.21 - 3.48 (m, 6 H) 3.61 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, <math>J=11.97, 5.13</math> Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 3 H) 7.12 (s, 4 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H). ESI <math>m/z</math> = 555 (M+H), 577 (M+Na).</p>
18		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.38 (t, <math>J=7.34</math> Hz, 2 H) 2.60 (t, <math>J=7.34</math> Hz, 2 H) 3.56 - 3.61 (m, 6 H) 3.61 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 (d, <math>J=3.21</math> Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.42 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 4 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 550 (M+H), 548 (M-H).</p>
19		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.09 (s, 3 H) 3.37 - 3.51 (m, 6 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.65 (s, 6 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.95 (t, <math>J=5.13</math> Hz, 2 H) 4.51 (d, <math>J=9.33</math> Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.80 (d, <math>J=8.24</math> Hz, 2 H) 7.01 (d, <math>J=8.24</math> Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H)</p>
20		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.08 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 3.65 (s, 6 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 4.51 (d, <math>J=9.48</math> Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H). ESI <math>m/z</math> = 537 (M+H).</p>
21		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.10 (s, 3 H) 2.72 (t, <math>J=7.07</math> Hz, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 3 H) 3.49 (t, 1 H) 3.56 (t, <math>J=8.32</math> Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 5 H) 4.51 (d, <math>J=9.64</math> Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 5 H). ESI <math>m/z</math> = 541 (M+Na).</p>
22		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.09 (s, 3 H) 2.66 (t, <math>J=7.31</math> Hz, 2 H) 2.93 (dd, 1 H) 3.06 (dd, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.57 (t, <math>J=8.86</math> Hz, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 (t, <math>J=5.44</math> Hz, 3 H) 4.47 - 4.59 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 3 H). ESI <math>m/z</math> = 631 (M+Na).</p>

【 0 2 3 9 】

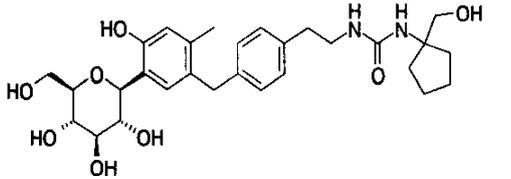
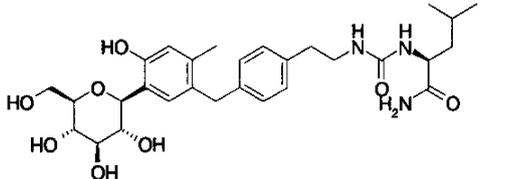
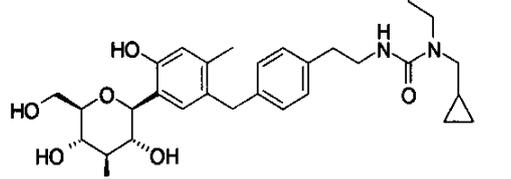
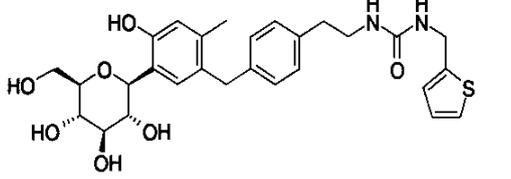
10

20

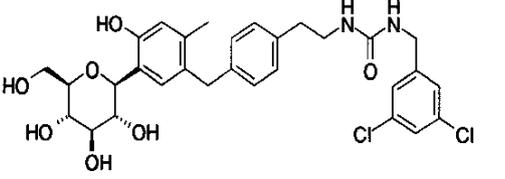
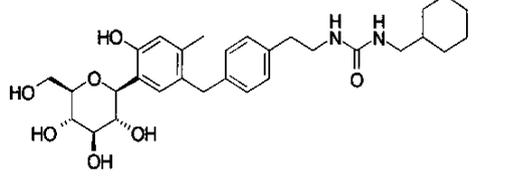
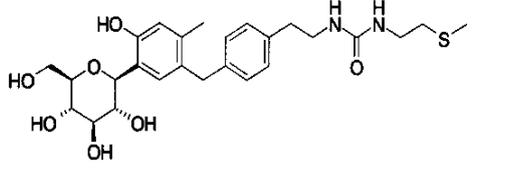
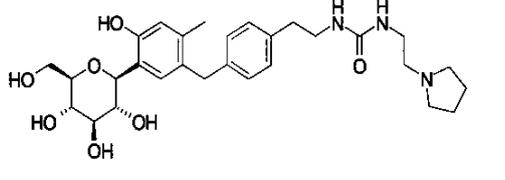
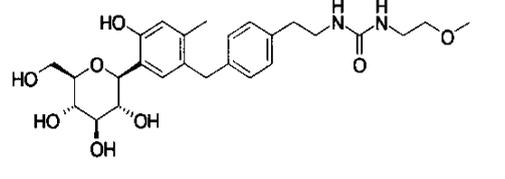
30

40

【表 1 - 5】

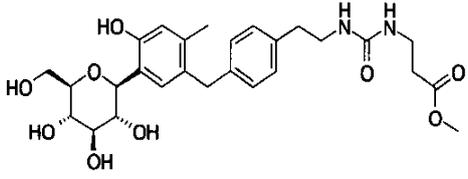
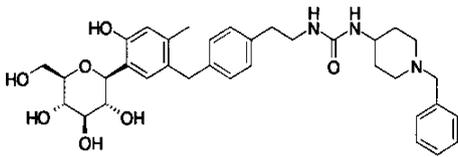
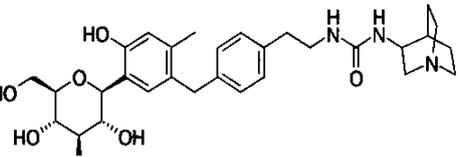
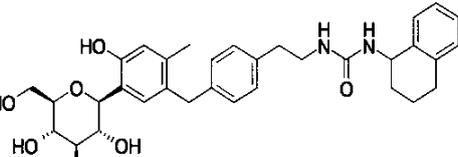
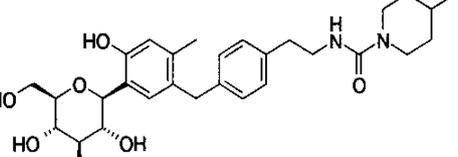
23		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 1.54 - 1.77 (m, 8 H) 2.07 (s, 3 H) 2.67 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.53 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.50</math> Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 567 (M+Na). 543 (M-H).</p>	10
24		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i><sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.69 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.25</math> Hz, 1 H) 3.54 (t, <math>J=9.17</math> Hz, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.04</math> Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.18 (dd, <math>J=10.32, 4.81</math> Hz, 1 H) 4.50 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 5 H). ESI <math>m/z</math> = 582 (M+Na). 558 (M-H).</p>	20
25		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i><sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm 0.16 (q, 2 H) 0.44 (q, <math>J=5.96</math> Hz, 2 H) 0.83 (t, <math>J=7.34</math> Hz, 3 H) 0.86 - 0.96 (m, 1 H) 1.45 - 1.54 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.72 (t, <math>J=7.34</math> Hz, 2 H) 3.08 (d, <math>J=6.42</math> Hz, 2 H) 3.17 (t, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.54 (t, 1 H) 3.69 (dd, <math>J=11.92, 5.04</math> Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.01 (d, <math>J=8.25</math> Hz, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p>	30
26		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.07 (s, 3 H) 2.69 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.54 (t, <math>J=9.40</math> Hz, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.50</math> Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 4.49 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 2 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.22 (dd, <math>J=4.36, 2.06</math> Hz, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p>	40

【表 1 - 6】

27		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.07 (s, 3 H) 2.70 (t, <math>J=6.88</math> Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.04</math> Hz, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.23 (s, 2 H) 4.49 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.21 (d, 2 H) 7.27 (d, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 605 (M+H). 603 (M-H).</p>	
28		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 0.82 - 0.96 (m, 2 H) 1.13 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H) 1.60 - 1.77 (m, 5 H) 2.07 (s, 3 H) 2.68 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 2.89 (d, <math>J=6.88</math> Hz, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.54 (t, <math>J=9.17</math> Hz, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.04</math> Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 543 (M+H). 541 (M-H).</p>	10
29		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.03 - 2.11 (m, 6 H) 2.52 (t, <math>J=6.88</math> Hz, 2 H) 2.69 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=11.92, 5.04</math> Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 543 (M+Na). 519 (M-H).</p>	20
30		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 1.77 (ddd, <math>J=6.76, 3.32, 3.21</math> Hz, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 6 H) 2.69 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.22 (t, <math>J=6.65</math> Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.53 (t, <math>J=9.17</math> Hz, 1 H) 3.68 (dd, <math>J=12.15, 5.27</math> Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.09 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 544 (M+H). 542 (M-H).</p>	30
31		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) <math>\delta</math> ppm 2.08 (s, 3 H) 2.68 (t, <math>J=7.11</math> Hz, 2 H) 3.23 (t, <math>J=5.50</math> Hz, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 5 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.46 (t, <math>J=8.71</math> Hz, 1 H) 3.54 (t, <math>J=9.17</math> Hz, 1 H) 3.68 (dd, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, <math>J=9.63</math> Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <math>m/z</math> = 527 (M+Na). 503 (M-H).</p>	40

【 0 2 4 1 】

【表 1 - 7】

32		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (t, <i>J</i>=6.42 Hz, 2 H) 2.67 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.21 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.30 - 3.35 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, 1 H) 3.54 (dd, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 555 (M+Na). 531 (M-H).</p>	10
33		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 2 H) 2.67 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 2.88 (br. s., 2 H) 3.25 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 2 H) 3.54 (t, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 620 (M+H). 618 (M-H).</p>	20
34		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 1.40 - 1.80 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.66 - 2.82 (m, 5 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 3.29 - 3.35 (m, 4 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.94 Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 556 (M+H). 554 (M-H).</p>	30
35		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.65 - 2.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 3 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 3 H) 7.05 - 7.12 (m, 6 H). ESI <i>m/z</i> = 599 (M+Na). 575 (M-H).</p>	40
36		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ ppm 0.91 (d, <i>J</i>=6.42 Hz, 3 H) 0.96 - 1.05 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.58 (d, <i>J</i>=15.13 Hz, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.40 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 3.89 (d, <i>J</i>=12.84 Hz, 2 H) 4.50 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 551 (M+Na). 527 (M-H).</p>	

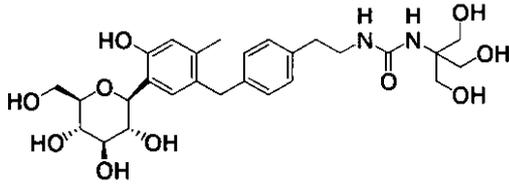
【 0 2 4 2 】

実施例 11 - 1 (実施例 11 の化合物の別製造法)

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノカルボニル]アミノ]エチル]ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトールの製造

【 0 2 4 3 】

## 【化 6 7】



## 【 0 2 4 4 】

(1) (1S) - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 1 - [ 2 - アセトキシ - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1,1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシト - ルの製造

10

1,1 - カルボニルジイミダゾール(7.30 mg、0.045 mmol)のクロロホルム溶液(300  $\mu$ L)に、(1S) - 1 - [ 5 - [ 4 - (2-アミノエチル)ベンジル] - 2 - アセトキシ - 4 - メチルフェニル] - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - D - グルシトール(18.4 mg、0.030 mmol)のクロロホルム溶液(150  $\mu$ L)とN - メチルモルホリン(4.95  $\mu$ L、0.045 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。次に、反応液にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(10.9 mg、0.09 mmol)とN,N - ジメチルホルムアミド(150  $\mu$ L)を加え、反応混合物を60 で一晩攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルを加え、これを水、1 M塩酸、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、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 = 95 : 5)にて精製し、無色のアモルファスとして表題化合物(7.9 mg、35%)を得た。

20

(2) (1S) - 1,5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1,1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトールの製造

(1S) - 1,5 - アンヒドロ - 2,3,4,6 - テトラ - O - アセチル - 1 - [ 2 - アセトキシ - 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 2 - ヒドロキシ - 1,1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]ベンジル] - 4 - メチルフェニル] - D - グルシトール(7.9 mg、0.0104 mmol)のメタノール(600  $\mu$ L)溶液に、2.5 wt.%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(34  $\mu$ L、0.015 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (メタノール)にて精製し、無色のアモルファスとして表題化合物(3.0 mg、52%)を得た。

30

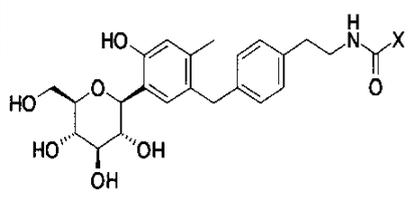
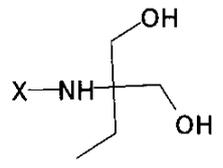
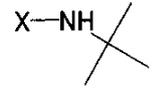
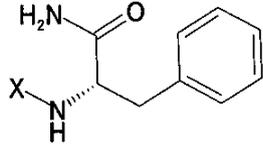
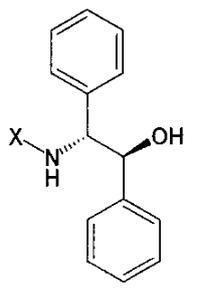
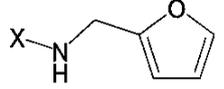
## 【 0 2 4 5 】

相当するアミンを用いることで実施例 11 - 1と同じ方法で化合物 37乃至188を合成した。

## 【 0 2 4 6 】

40

【表 2 - 1】

化合物 No.		式	Exact MS	MS (M+H) 又は (M+Na)	MS (M-H)	イオン化
37	X-NH <sub>2</sub>	C23H30N2O7	446.21	484	460	ESI
38		C28H40N2O9	548.27	571	547	ESI
39		C27H38N2O7	502.27	525	501	ESI
40		C32H39N3O8	593.27	616	592	ESI
41		C37H42N2O8	642.29	665	641	ESI
42		C28H34N2O8	526.23	527	525	ESI

10

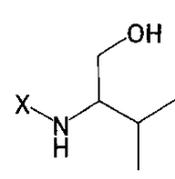
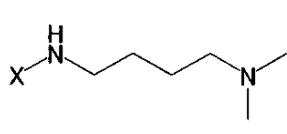
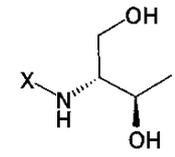
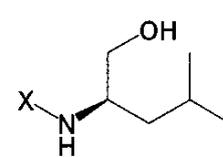
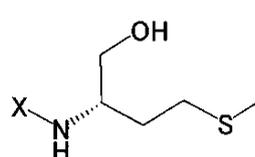
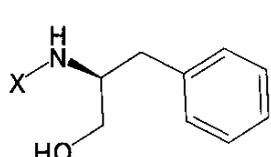
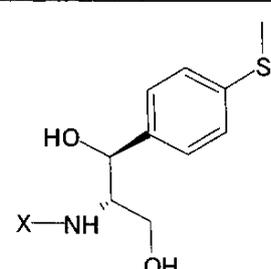
20

30

【 0 2 4 7 】

40

【表 2 - 2】

43		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI
44		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
45		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
46		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
47		C28H40N2O8S	564.25	587	563	ESI
48		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
49		C33H42N2O9S	642.26	665	641	ESI

10

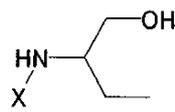
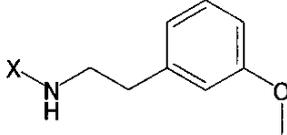
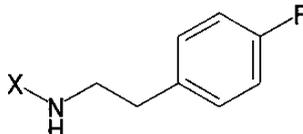
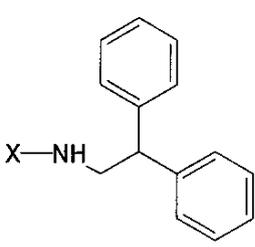
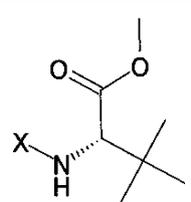
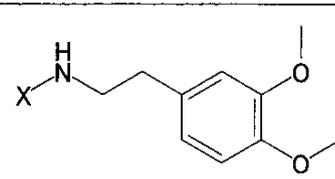
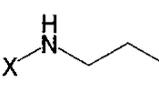
20

30

40

【 0 2 4 8 】

【表 2 - 3】

50		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
51		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
52		C31H37FN2O7	568.26	591	567	ESI
53		C37H42N2O7	626.3	649	625	ESI
54		C30H42N2O9	574.29	597	573	ESI
55		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
56		C26H36N2O7	488.25	511	487	ESI

10

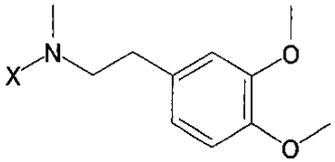
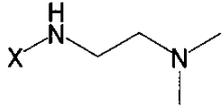
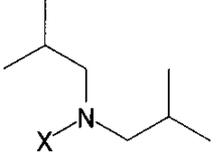
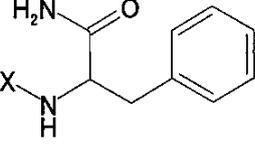
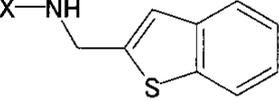
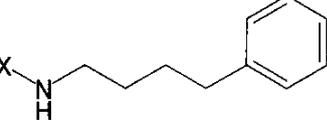
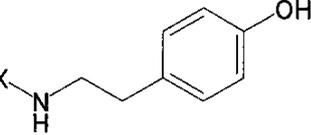
20

30

40

【 0 2 4 9 】

【表 2 - 4】

57		C34H44N2O9	624.3	625	623	ESI
58		C27H39N3O7	517.28	518	516	ESI
59		C31H46N2O7	558.33	581	557	ESI
60		C32H39N3O8	593.27	616	ND	ESI
61		C32H36N2O7S	592.22	615	591	ESI
62		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
63		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI

10

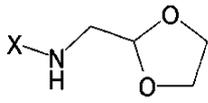
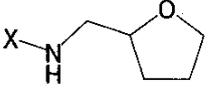
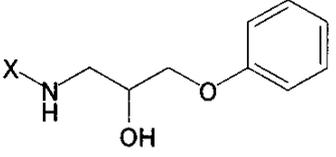
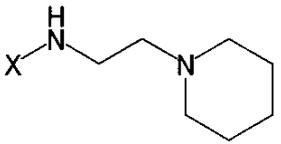
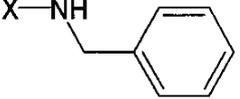
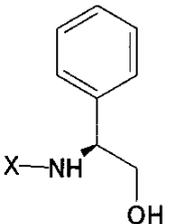
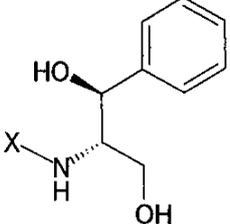
20

30

40

【 0 2 5 0 】

【表 2 - 5】

64		C27H36N2O9	532.24	555	531	ESI
65		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
66		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI
67		C30H43N3O7	557.31	558	556	ESI
68		C30H36N2O7	536.25	559	535	ESI
69		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
70		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI

10

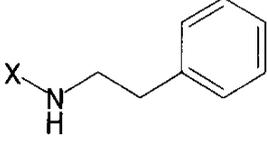
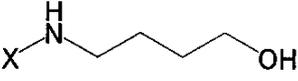
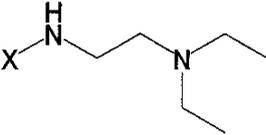
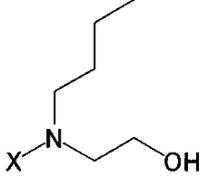
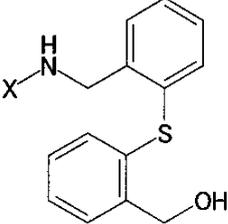
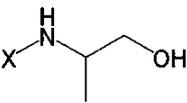
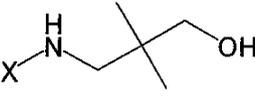
20

30

40

【 0 2 5 1 】

【表 2 - 6】

71		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
72		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
73		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
74		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
75		C37H42N2O8S	674.27	676	673	APCI
76		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
77		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI

10

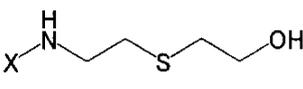
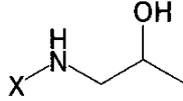
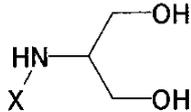
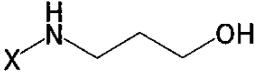
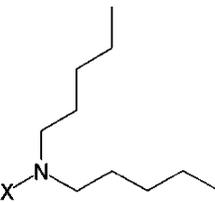
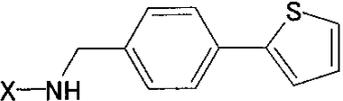
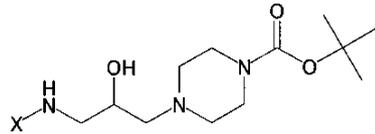
20

30

40

【 0 2 5 2 】

【表 2 - 7】

78		C27H38N2O8S	550.23	573	549	ESI
79		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
80		C30H45N3O7	559.33	560	558	ESI
81		C26H36N2O9	520.24	543	519	ESI
82		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
83		C33H50N2O7	586.36	609	585	ESI
84		C34H38N2O7S	618.24	641	617	ESI
85		C35H52N4O10	688.37	689	687	ESI

10

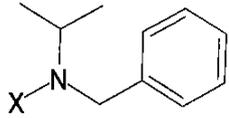
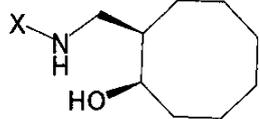
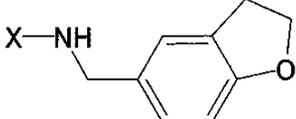
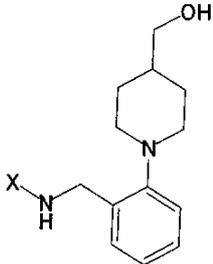
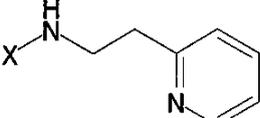
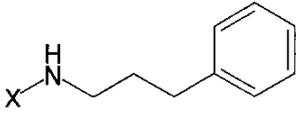
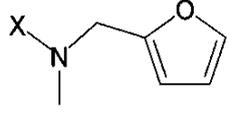
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 2 - 8】

86		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
87		C32H46N2O8	586.33	587	585	ESI
88		C32H38N2O8	578.26	579	577	ESI
89		C36H47N3O8	649.34	672	648	ESI
90		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
91		C32H40N2O7	564.28	565	563	ESI
92		C29H36N2O8	540.25	563	539	ESI

10

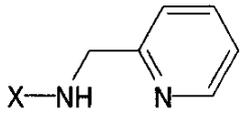
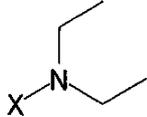
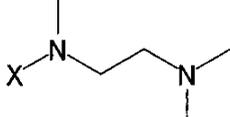
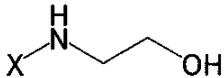
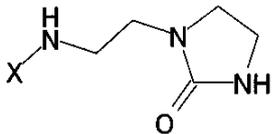
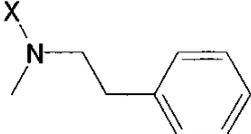
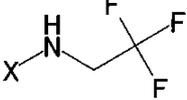
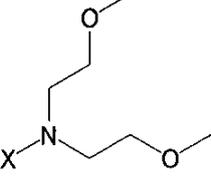
20

30

40

【 0 2 5 4 】

【表 2 - 9】

93		C29H35N3O7	537.25	560	536	ESI
94		C27H38N2O7	502.27	503	501	ESI
95		C28H41N3O7	531.29	532	530	ESI
96		C25H34N2O8	490.23	513	489	ESI
97		C28H38N4O8	558.27	559	557	ESI
98		C32H40N2O7	564.28	587	563	ESI
99		C25H31F3N2O7	528.21	551	527	ESI
100		C29H42N2O9	562.29	563	561	ESI

10

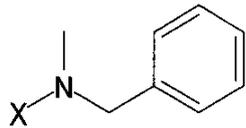
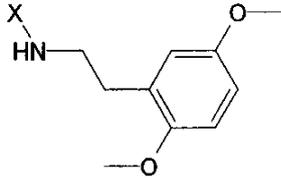
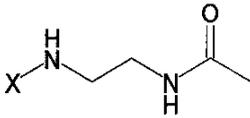
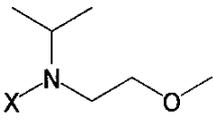
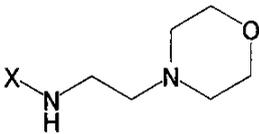
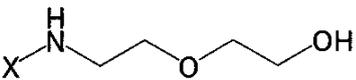
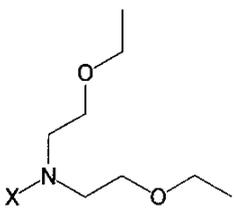
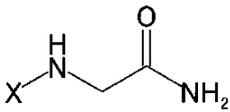
20

30

40

【 0 2 5 5 】

【表 2 - 1 0】

101		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
102		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
103		C27H37N3O8	531.26	554	530	ESI
104		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
105		C29H41N3O8	559.29	582	558	ESI
106		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
107		C31H46N2O9	590.32	613	589	ESI
108		C25H33N3O8	503.23	504	502	ESI

10

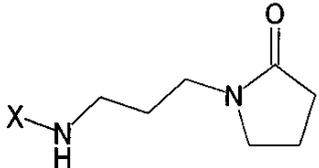
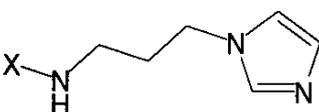
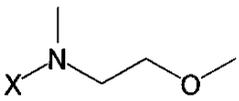
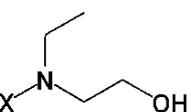
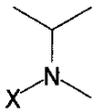
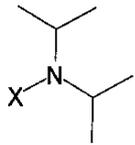
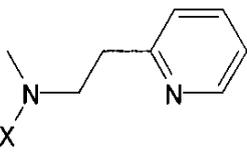
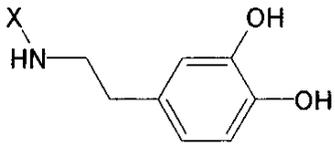
20

30

40

【 0 2 5 6】

【表 2 - 1 1】

109		C30H41N3O8	571.29	594	570	ESI
110		C29H38N4O7	554.27	577	553	ESI
111		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
112		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
113		C27H38N2O7	502.27	525	501	ESI
114		C29H42N2O7	530.3	531	529	ESI
115		C31H39N3O7	565.28	588	564	ESI
116		C31H38N2O9	582.26	ND	581	ESI

10

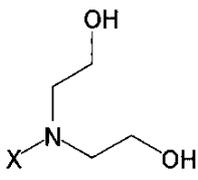
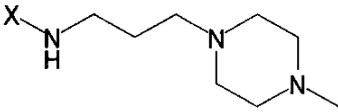
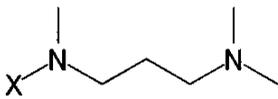
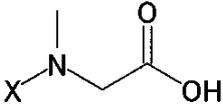
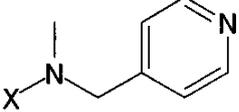
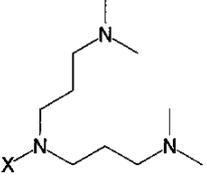
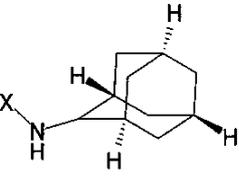
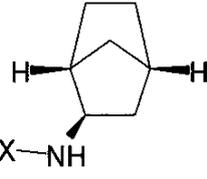
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 2 - 1 2】

117		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
118		C31H46N4O7	586.34	587	ND	ESI
119		C29H43N3O7	545.31	547	544	ESI
120		C26H34N2O9	518.23	ND	517	ESI
121		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
122		C33H52N4O7	616.38	617	615	ESI
123		C33H44N2O7	580.31	581	579	ESI
124		C30H40N2O7	540.28	563	539	ESI

10

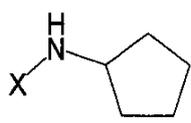
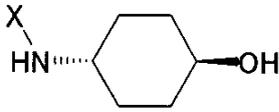
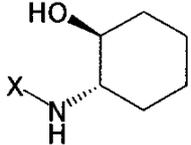
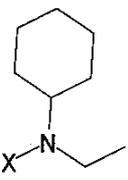
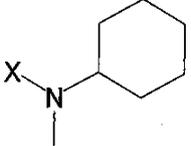
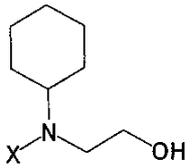
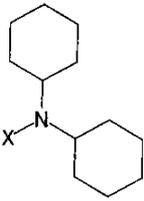
20

30

40

【 0 2 5 8】

【表 2 - 1 3】

125		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
126		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
127		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
128		C31H44N2O7	556.31	579	555	ESI
129		C30H42N2O7	542.3	565	541	ESI
130		C31H44N2O8	572.31	595	571	ESI
131		C35H50N2O7	610.36	633	609	ESI

10

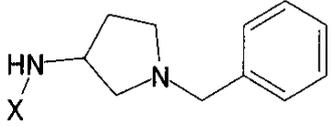
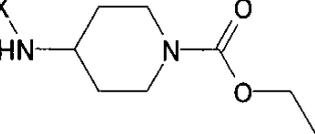
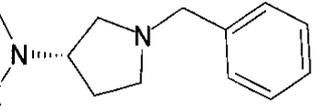
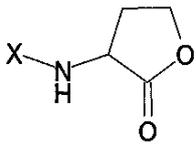
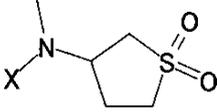
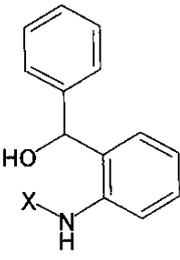
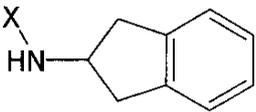
20

30

40

【 0 2 5 9】

【表 2 - 1 4】

132		C34H43N3O7	605.31	606	604	ESI
133		C31H43N3O9	601.3	624	600	ESI
134		C35H45N3O7	619.33	620	618	ESI
135		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
136		C28H38N2O9S	578.23	601	577	ESI
137		C36H40N2O8	628.28	651	627	ESI
138		C32H38N2O7	562.27	563	561	ESI

10

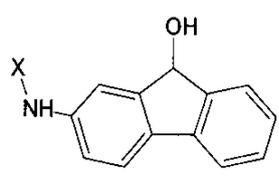
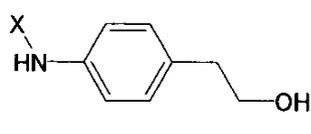
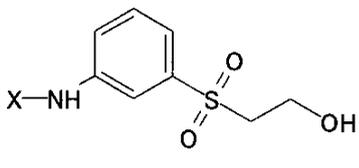
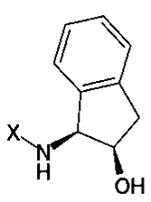
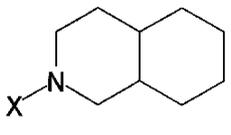
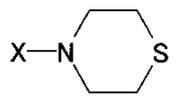
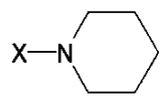
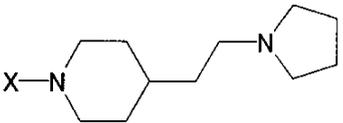
20

30

【 0 2 6 0 】

40

【表 2 - 1 5】

139		C36H38N2O8	626.26	649	625	ESI
140		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
141		C31H38N2O10S	630.22	653	629	ESI
142		C32H38N2O8	578.26	601	577	ESI
143		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
144		C27H36N2O7S	532.22	555	531	ESI
145		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
146		C34H49N3O7	611.36	613	610	ESI

10

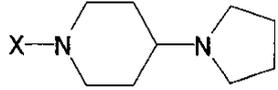
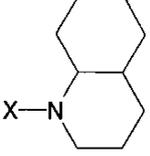
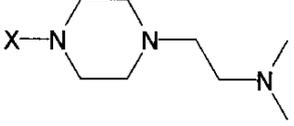
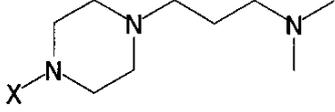
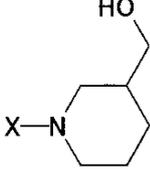
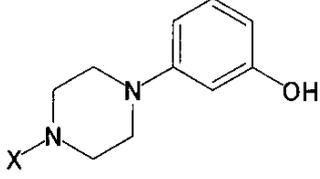
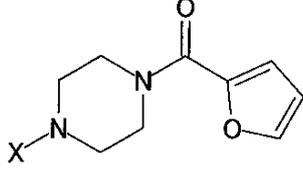
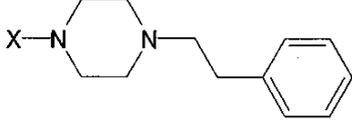
20

30

40

【 0 2 6 1】

【表 2 - 1 6】

147		C32H45N3O7	583.33	585	582	ESI
148		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
149		C31H46N4O7	586.34	587	585	ESI
150		C32H48N4O7	600.35	601	599	ESI
151		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
152		C33H41N3O8	607.29	630	606	ESI
153		C32H39N3O9	609.27	632	608	ESI
154		C35H45N3O7	619.33	642	618	ESI

10

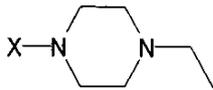
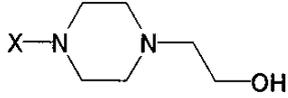
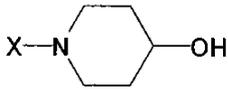
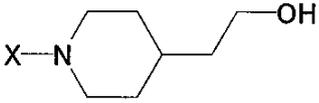
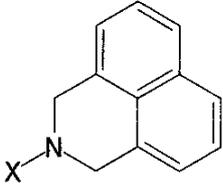
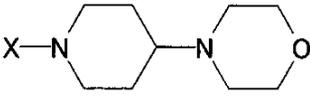
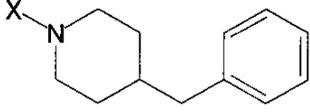
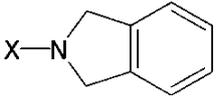
20

30

40

【 0 2 6 2】

【表 2 - 17】

155		C29H41N3O7	543.29	566	542	ESI
156		C29H41N3O8	559.29	560	558	ESI
157		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
158		C30H42N2O8	558.29	581	557	ESI
159		C35H38N2O7	598.27	621	597	ESI
160		C32H45N3O8	599.32	622	598	ESI
161		C28H39N3O7	529.28	552	528	ESI
162		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI
163		C31H36N2O7	548.25	571	547	ESI

10

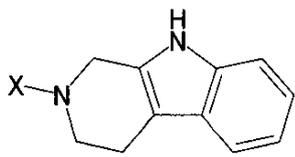
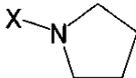
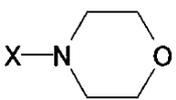
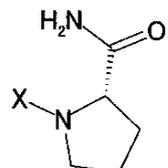
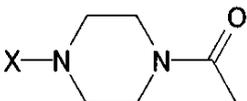
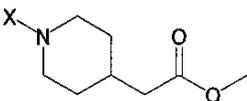
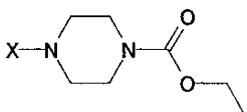
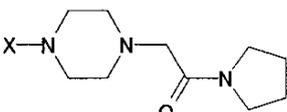
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 2 - 1 8】

164		C34H39N3O7	601.28	624	600	ESI
165		C27H36N2O7	500.25	523	499	ESI
166		C27H36N2O8	516.25	539	515	ESI
167		C28H37N3O8	543.26	566	542	ESI
168		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
169		C31H42N2O9	586.29	609	585	ESI
170		C30H41N3O9	587.28	610	586	ESI
171		C33H46N4O8	626.33	649	625	ESI

【 0 2 6 4】

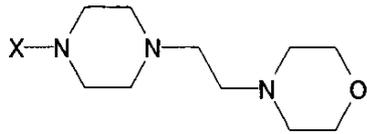
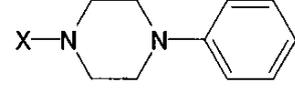
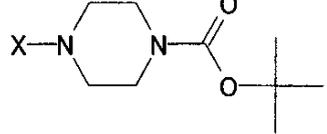
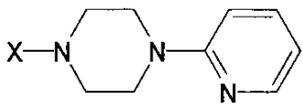
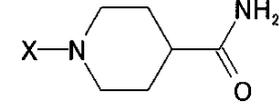
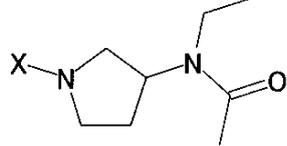
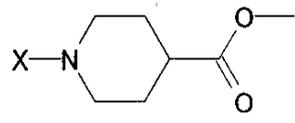
10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

172		C33H48N4O8	628.35	651	627	ESI
173		C33H41N3O7	591.29	614	590	ESI
174		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI
175		C32H45N3O9	615.32	638	614	ESI
176		C32H40N4O7	592.29	593	591	ESI
177		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
178		C31H43N3O8	585.3	608	584	ESI
179		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI

【 0 2 6 5 】

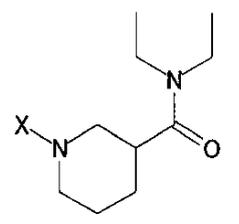
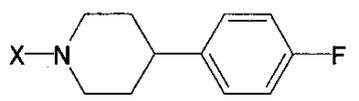
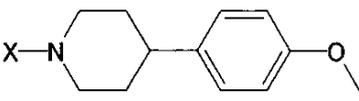
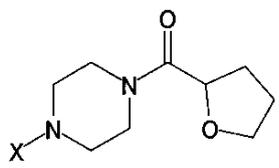
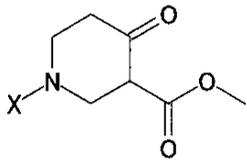
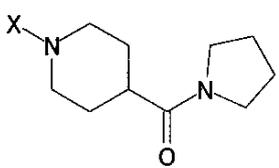
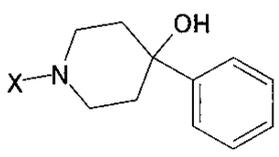
10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

180		C33H47N3O8	613.34	636	612	ESI
181		C34H41FN2O7	608.29	631	607	ESI
182		C35H44N2O8	620.31	643	619	ESI
183		C32H43N3O9	613.3	636	612	ESI
184		C30H38N2O10	586.25	ND	585	ESI
185		C33H45N3O8	611.32	634	610	ESI
186		C34H42N2O8	606.29	629	605	ESI

10

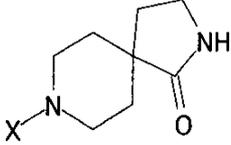
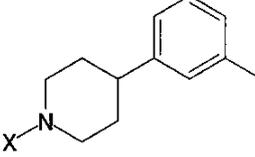
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 2 - 2 1】

187		C31H41N3O8	583.29	606	582	ESI
188		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI

10

## 【0267】

また、エチレンジアミン又はN - メチル - 1 , 3 - プロパンジアミンを用い、実施例 1 1 - 1 と同様の方法により、化合物 (III) において、R<sup>B</sup> がアミノ基で置換されたアルキル基である化合物を合成することができる。

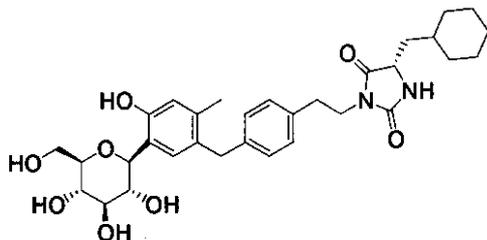
## 【0268】

実施例 1 9

(1S) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [ 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( 4S ) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 , 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ] エチル ] ベンジル ] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル ] - D - グルシトールの製造

## 【0269】

## 【化68】



30

## 【0270】

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの代わりに3 - シクロヘキシル - L - アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 1 1 - 1 と同様の方法で無色の油状化合物として表題化合物 ( 5 m g , 2 9 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz , METHANOL-D<sub>4</sub> ) ppm 0.81 - 1.00 ( m , 2 H ) 1.31 ( br. s. , 3 H ) 1.38 - 1.47 ( m , 1 H ) 1.48 - 1.55 ( m , 1 H ) 1.56 - 1.78 ( m , 4 H ) 2.05 ( s , 3 H ) 2.83 ( t , J=7.34 Hz , 2 H ) 3.28 - 3.33 ( m , 2 H ) 3.35 - 3.43 ( m , 2 H ) 3.46 ( t , J=8.71 Hz , 1 H ) 3.54 ( t , J=9.17 Hz , 1 H ) 3.57 - 3.71 ( m , 3 H ) 3.81 - 3.88 ( m , 3 H ) 3.96 ( d , J=9.40 , 4.36 Hz , 1 H ) 4.50 ( d , J=10.09 Hz , 1 H ) 6.60 ( s , 1 H ) 7.00 ( d , 2 H ) 7.04 ( d , 2 H ) 7.08 ( d , J=5.96 Hz , 1 H ) .

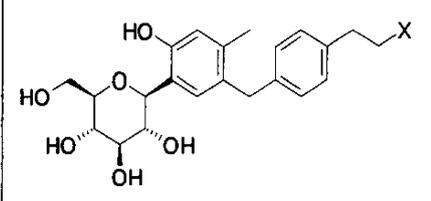
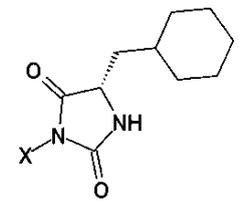
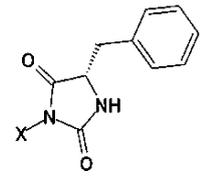
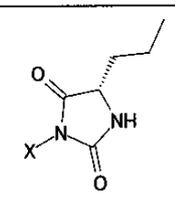
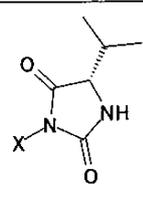
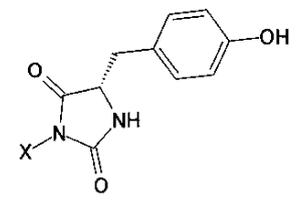
ESI m/z=605(M+Na) . 581(M-H) .

相当するアミノ酸を用いることで実施例 1 9 と同じ方法で化合物 1 9 0 乃至 2 0 2 を合成した。

## 【0271】

40

【表 3 - 1】

化合物 No.		式	Exact MS	MS (M+H) 又は (M+Na)	MS (M-H)	イオン化
189		C32H42N2O8	582.29	605	581	ESI
190		C32H36N2O8	576.25	599	575	ESI
191		C28H36N2O8	528.25	551	527	ESI
192		C28H36N2O8	528.25	551	527	ESI
193		C32H36N2O9	592.24	615	591	ESI

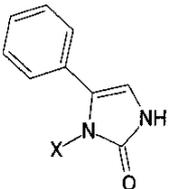
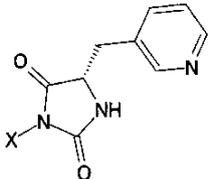
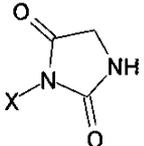
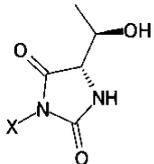
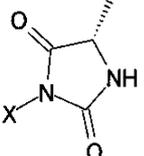
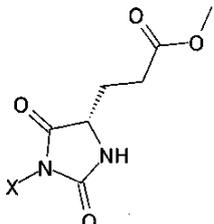
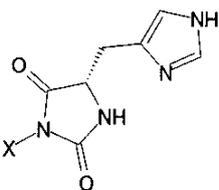
10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 3 - 2】

194		C31H34N2O7	546.24	569	545	ESI
195		C31H35N3O8	577.24	600	576	ESI
196		C25H30N2O8	486.2	509	485	ESI
197		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
198		C26H32N2O8	500.22	523	499	ESI
199		C29H36N2O10	572.24	595	571	ESI
200		C29H34N4O8	566.24	589	565	ESI

10

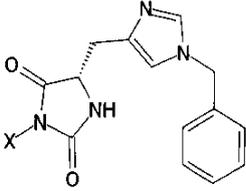
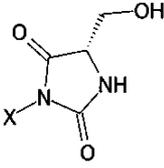
20

30

40

【 0 2 7 3 】

【表 3 - 3】

201		C36H40N4O8	656.28	679	655	ESI
202		C26H32N2O9	516.21	539	515	ESI

10

## 【 0 2 7 4 】

製剤実施例

## 【 0 2 7 5 】

## 【表 4】

薬物含量 100mg 錠剤の処方:	
1 錠中含量:	
薬物	108.35 mg
乳糖一水和物	38.65 mg
結晶セルロース	22.00 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.00 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.00 mg
	200.00 mg

20

## 【 0 2 7 6 】

製造方法

薬物（本発明の化合物）を乳糖一水和物、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム及びヒドロキシプロピルセルロースと混合し、この混合物を粉碎機で粉碎する。粉碎された混合物を攪拌造粒機で1分間混合し、その後、水で4～8分間造粒する。得られた造粒物を70、40分間乾燥する。造粒乾燥末を500μmの篩で篩過する。篩過後の造粒乾燥末とステアリン酸マグネシウムを、V型混合機を用いて30rpmで3分間混合する。ロタリ式打錠機を用いて、得られた打錠用顆粒を圧縮成形し製錠する。

30

## 【 0 2 7 7 】

## 【表 5】

錠剤重量:	200mg
錠径	: 8 mm, 円形

40

## 【 0 2 7 8 】

試験例 1

(1) ヒト SGLT1 及びヒト SGLT2 のクロニング並びに発現ベクタへの導入  
ヒト小腸由来 mRNA からヒト SGLT1 配列 (NM\_000343) を逆転写の後増幅し、pCMV-tag5A (ストラタジーン社) に導入した。また、ヒト SGLT2 配列 (NM\_003041) はヒト腎由来 mRNA から同様な方法で調製し、pcDNA3

50

・ 1 + h y g r o (インビトロジェン社) に導入した。それぞれのクローニングの配列が、報告されている配列と一致することを確認した。

(2) ヒト SGLT1 及びヒト SGLT2 を安定に発現する CHO - k1 細胞の作成

ヒト SGLT1 及びヒト SGLT2 発現ベクターを、リポフェクトアミン 2000 (インビトロジェン社) を用いて CHO - k1 細胞へトランスフェクションした。SGLT 発現細胞は、500 µg / mL の濃度のジェネティシン (SGLT1) 又はハイグロマイシン B (SGLT2) の存在下で培養し耐性株を選択し、下記に示す系により糖取り込み比活性を指標に取得した。

(3) 細胞におけるナトリウム依存的糖取り込み阻害試験

ヒト SGLT1 又はヒト SGLT2 を安定に発現する細胞をナトリウム依存的グルコース取り込み活性阻害試験に用いた。

10

【0279】

細胞を前処理用緩衝液 A (SGLT1 阻害では 200 µL、及び SGLT2 阻害では 2 mL) 中で 20 分間インキュベーションした。前処理用緩衝液を除去し、試験化合物を含む取り込み用緩衝液 B (SGLT1 阻害では 75 µL、及び SGLT2 阻害では 200 µL) を加え、37 °C にて 30 分 (SGLT1) 又は 1 時間 (SGLT2) 取り込み反応を行った。反応後細胞を洗浄用緩衝液 C (SGLT1 阻害では 200 µL、及び SGLT2 阻害では 2 mL) で 2 回洗浄し、0.2 M NaOH 溶液 (SGLT1 阻害では 75 µL、及び SGLT2 阻害では 400 µL) に溶かした。液体シンチレーターを加えよく混和した後、microBETA (SGLT1) または液体シンチレーションカウンタ (ベックマン

20

・ 前処理用緩衝液 A : 140 mM 塩化コリン、2 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES / 5 mM Tris、pH 7.4

・ 取り込み用緩衝液 B : [ <sup>14</sup>C ] メチル - D - グルコピラノシドを含む 1 mM のメチル - D - グルコピラノシド、140 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES / 5 mM Tris、pH 7.4

・ 洗浄用緩衝液 C : 10 mM メチル - D - グルコピラノシド、140 mM 塩化コリン、2 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES / 5 mM Tris、pH 7.4

30

IC<sub>50</sub> 値を求めるにあたり、適当な 6 濃度の試験化合物を用い、対照群の糖取り込み量 (100%) に対し、糖取り込み量が 50% 阻害される試験化合物濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。試験結果を表 6 に示す。

【0280】

【表 6】

化合物 No	SGLT1 (nM)	SGLT2 (nM)
1	11	17
2	32	18
3	35	65
4	51	31
8	65	29
9	175	29
10	51	23
11	59	34
12	113	48
14	49	21
17	79	25
19	302	101
20	382	164
21	75	34
22	37	12
23	19	19
24	37	25
25	64	20
26	52	15
27	54	15
28	64	18
29	75	17
30	111	13
31	148	39
32	245	44
33	12	11
34	49	10
35	83	34
36	94	34

10

20

30

【 0 2 8 1 】

また、試験化合物濃度が 1 0 0 n M における、対照群に対する糖取り込み阻害率を表 7 に示す。

【 0 2 8 2 】

【表 7】

化合物 No.	SGLT1 100nM における阻害%	SGLT2 100nM における阻害%
38	89	83
39	80	83
40	79	89
41	78	86
42	78	87
43	77	86
45	75	80
46	74	91
47	73	89
48	73	87
49	73	81
50	71	77
51	71	84
52	71	84
53	70	74
54	79	73
55	69	69
56	68	77
57	68	51
59	67	86
60	66	91
61	65	95
62	65	79
63	63	81
64	62	76
65	62	76
66	62	83
67	61	82
68	60	83
69	60	83
70	59	83
71	59	86
123	78	87
124	71	79
125	68	90
132	90	90
137	71	79
138	65	84
143	66	80

## 【 0 2 8 3 】

## 試験例 2

ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

## ( 1 ) 糖尿病モデルラットの作製

7 週齢の SD / I G S ラット ( 日本チャールスリバー株式会社 , 雄性 ) について約 1 6 時間の絶食後、エーテル麻酔下でストレプトゾトシン ( S T Z ) 5 0 m g / k g を尾静脈

10

20

30

40

50

内投与し、糖尿病モデルラットを作製した。同様にエーテル麻酔下、 $1.25 \text{ mmol/L}$  クエン酸生理食塩液  $1 \text{ mL/kg}$  を尾静脈内投与し、正常対照ラットを作製した。STZ または  $1.25 \text{ mmol/L}$  クエン酸生理食塩液投与1週間後(8週齢)、経口グルコース負荷試験に供した。

(2) 経口グルコース負荷試験

ラットを約16時間の絶食後、薬物投与群には、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁した薬物( $1 \text{ mg/kg}$ )を、対照群には0.5%CMC水溶液のみ経口投与した。投与5分後に、グルコース溶液( $2 \text{ g/kg}$ )を経口投与し、薬物投与前(0 time)、及び、経口投与0.25、0.5、1、2時間後の計5点で採血した。

10

【0284】

採血は、エーテル麻酔下でラット眼窩静脈洞よりヘパリンコート採血管を用いて行い、遠心分離後、血漿を分取した。血漿中グルコース濃度の定量は、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。血糖値の上昇に対する抑制効果の強度に関して、血糖値曲線下面積(AUC)を、0時間~1時間(from 0 time to 1 hour time)の薬剤治療したグループの血糖値に基づいて台形法則によって計算した。そして、基底値をAUCから控除して、血糖値下面積の増分(AUC)として該強度を表し、対照群のAUCからの低下率(decrease rate)として該強度を表す。

結果を表8に示す。

【0285】

20

【表8】

化合物 No	STZ ラット-OGTT(2g/kg)
	%阻害 $\Delta \text{AUC}_{0-1h}(\text{mg/dL}) @ 1\text{mg/kg}$
1	41.7
2	51.6
3	63.9
4	51.0
8	45.1
11	69.3
9	50.1
10	67.8
12	48.8

30

40

【0286】

本発明により、小腸上皮に発現するSGLT1(ナトリウム依存性グルコース共輸送体1)及び腎臓に発現するSGLT2(ナトリウム依存性グルコース共輸送体2)を阻害し、消化管からのグルコース吸収抑制と尿糖排泄作用とを併有するC-フェニルグリシト-ル化合物を有効成分として含む糖尿病の予防又は治療剤を提供することが期待される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 453/02	(2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 2
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 31/473	(2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	

- (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
- (72)発明者 小橋 陽平  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 橋本 優子  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 大井 隆宏  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (72)発明者 高橋 仁美  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
- (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
- (72)発明者 岩田 由紀  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 特表2003-511458(JP,A)  
国際公開第2006/073197(WO,A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 309/00-315/00,401/00-421/14  
451/00-461/00,471/00-471/22  
487/00-491/22  
A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00  
REGISTRY (STN)  
CAplus (STN)