

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-7519

(P2008-7519A)

(43) 公開日 平成20年1月17日(2008.1.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/10	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/205 (2006.01)	A 6 1 K 31/205	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166	

審査請求 有 請求項の数 11 O L (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-218474 (P2007-218474)	(71) 出願人	000104560 キッセイ薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成19年8月24日 (2007.8.24)		長野県松本市芳野19番48号
(62) 分割の表示	特願2002-555096 (P2002-555096) の分割	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
原出願日	平成13年12月25日 (2001.12.25)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	特願2000-403534 (P2000-403534)	(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(32) 優先日	平成12年12月28日 (2000.12.28)	(72) 発明者	藤倉 秀紀 長野県松本市大字島内4152-1モダニ ティパレス望月101
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	伏見 信彦 長野県松本市岡田下岡田89-6

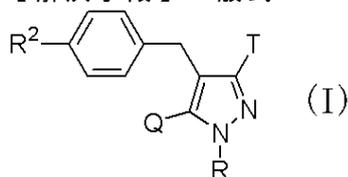
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の医薬用途

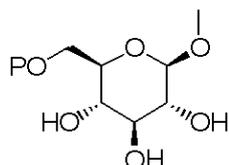
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ヒト SGLT2 活性阻害作用を発現し、経口吸収性が改善された、糖尿病等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な医薬の提供。

【解決手段】 一般式



〔式中の R は水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、Q および T はどちらか一方が一般式



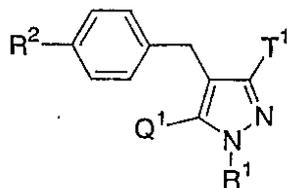
(式中の P は水素原子、プロドラッグを構成する基である) で表される基、他方が低級アルキル基等、R² は水素原子、低級アルキル基等) で表されるグルコピラノシルオキシピ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 成分：

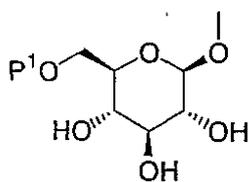
【化 1】



10

〔式中の R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、Q¹ および T¹ はどちらか一方が一般式

【化 2】



20

〔式中の P¹ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である〕で表される基であり、他方が低級アルキル基または八口低級アルキル基であり、R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、八口低級アルキル基または八口ゲン原子であり、但し、R¹ が水素原子または低級アルキル基の場合、P¹ は水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、および

(B) 成分：インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロキシメチルグルタルリコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンド

30

40

50

セリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

【請求項2】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

(B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項2記載の医薬。

10

【請求項4】

(B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項3記載の医薬。

20

【請求項5】

(B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される薬剤である、請求項4記載の医薬。

30

【請求項6】

(B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リノクト- α -アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高

40

50

血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項 2 記載の医薬。

【請求項 7】

(B)成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤である、請求項 6 記載の医薬。

【請求項 8】

(B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、3 - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 2 記載の医薬。

10

【請求項 9】

(B)成分が、3 - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤である、請求項 8 記載の医薬。

20

【請求項 10】

食欲抑制剤が

モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、1 - アドレナリン受容体アゴニスト、2 - アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、α - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃ - ヒスタミンアンタゴニスト、L - ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、α - メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン - アンドアンフェタミン - レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチド Y アンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン - コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択される薬剤である、請求項 9 記載の医薬。

30

【請求項 11】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)成分：請求項 1 に記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、および (B)成分：インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類

40

50

縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- β -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β -2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

10

【発明の詳細な説明】

20

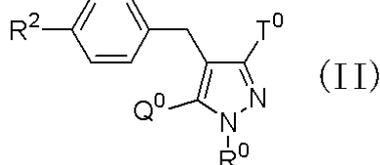
【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する、一般式

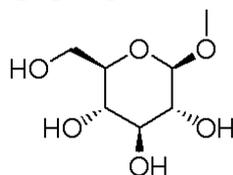
【化1】



30

(式中のR⁰は水素原子または低級アルキル基であり、Q⁰およびT⁰はどちらか一方が式

【化2】

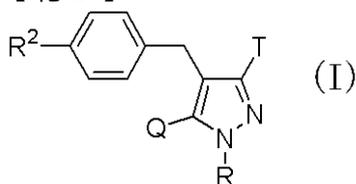


40

で表される基であり、他方が低級アルキル基または八口低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、八口低級アルキル基または八口ゲン原子である)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を活性本体とする、一般式

【0002】

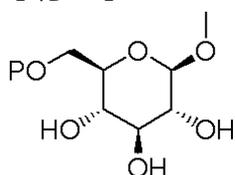
【化 3】



〔式中の R は水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、Q および T はどちらか一方が一般式〕

【0003】

【化 4】



（式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基である）で表される基であり、他方が低級アルキル基または八口低級アルキル基であり、R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、八口低級アルキル基または八口ゲン原子であり、但し、R が水素原子または低級アルキル基の場合、P は水素原子ではない）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0004】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿病薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の

【0005】

近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されている（後記非特許文献 1 参照）。また、腎臓の近位尿細管の S 1 領域に SGLT 2（ナトリウム依存性グルコース輸送体 2）が存在し、この SGLT 2 が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている（後記非特許文献 2 参照）。それ故、ヒト SGLT 2 を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒト SGLT 2 活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

【0006】

ピラゾール骨格を有する化合物として、WAY-123783 が正常マウスにおいて尿糖排泄量を増加させたことが記載されているが、ヒトにおける作用効果については何ら記載されていない（後記非特許文献 3 参照）。

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

【非特許文献 2】 J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397 - 404

(1994)

【非特許文献3】J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 3920 - 3928 (1996)

【発明の開示】

【0007】

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式(I)で表される化合物が、下記の如く生体内において活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換されて優れたヒトSGLT2阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、生体内においてヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理的に許容される塩の医薬用途を提供するものである。

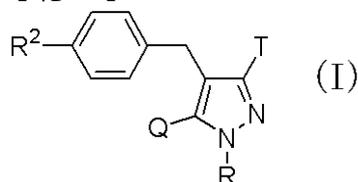
10

【0008】

即ち、本発明は、

(A)成分：一般式

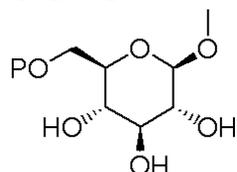
【化5】



20

〔式中のRは水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、QおよびTはどちらか一方が一般式〕

【化6】



30

(式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である)で表される基であり、他方が低級アルキル基または八口低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、八口低級アルキル基または八口ゲン原子であり、但し、Rが水素原子または低級アルキル基の場合、Pは水素原子ではない)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、および

【0009】

(B)成分：インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF-κB阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化-リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド

40

50

、 Y - 1 2 8、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

本発明は、(A) 成分：前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、および (B) 成分：インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 α - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、E G B - 7 6 1、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 1 2 8、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

【 0 0 1 1 】

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 成分：前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、および (B) 成分：インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害

薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 β - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用に関するものである。

10

20

30

40

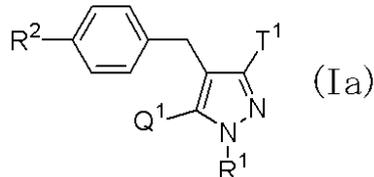
【0012】

本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導體に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、その基が水酸基に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができ、その基が窒素原子に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基、低級アルコキシカルボニルオキシメチル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができるアミノ基の保護基を挙げることができる。

【0013】

前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導體としては、例えば、一般式

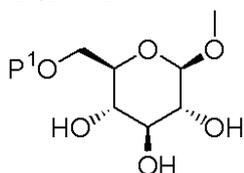
【化 7】



〔式中の R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、Q¹ および T¹ はどちらか一方が一般式

【0014】

【化 8】



(式中の P^1 は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基または八口低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、八口低級アルキル基または八口ゲン原子であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 P^1 は水素原子ではない) で表される化合物を挙げることができる。

10

【 0 0 1 5】

本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。八口ゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。八口低級アルキル基とは、異種または同種の 1 ~ 3 個の上記八口ゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数 2 ~ 7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいい、低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ~ 7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3 - (エトキシカルボニル) プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2 - メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。また、低級アシルオキシメチル基とは、上記低級アシル基で O - 置換されたヒドロキシメチル基をいい、低級アルコキシカルボニルオキシメチル基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で O - 置換されたヒドロキシメチル基をいう。

20

30

40

【 0 0 1 6】

置換基 R においては、好ましくは水素原子又は炭素数 1 ~ 3 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基であり、更に好ましくは水素原子、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基であり、ヒト肝 S 9 画分での代謝安定性から最も好ましくはイソプロピル基である。置換基 R^2 においては、好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、炭素数 1 ~ 3 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基又は炭素数 1 ~ 3 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基であり、更に好ましくはエチル基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシ基又はメチルチオ基である。置換基 Q 及び T においては、Q が低級アルキル基又は八口低級アルキル基であるのが好ましい。中でも、低級アルキルが好ましく、炭素数 1 ~ 3 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基が更に好ましく、メチル基が最も好

50

ましい。置換基 P においては、好ましくは低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基であり、更に好ましくは低級アルコキシカルボニル基であり、最も好ましくは炭素数 2 ~ 5 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はイソブチルオキシカルボニル基が好ましい。

【 0 0 1 7 】

本発明で用いられる化合物としては、4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソブトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エチルフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - エチルフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エチルフェニル) メチル } - 3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エチルフェニル) メチル } - 3 - (6 - O - イソブトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エトキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - エトキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エトキシフェニル) メチル } - 3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - { (4 - エトキシフェニル) メチル } - 3 - (6 - O - イソブトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - メトキシフェニル) メチル } - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 4 - { (4 - メトキシフェニル) メチル } - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 4 - { (4 - メトキシフェニル) メチル } - 5 - メチルピラゾール、1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - { (4 - メチルチオフェニル) メチル } ピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - { (4 - メチルチオフェニル) メチル } ピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - { (4 - メチルチオフェニル) メチル } ピラゾール等が好ましく、4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - イソプロポキシフェニル) メチル } - 1 - イソブ

ロピル - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール等が更に好ましく、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール等が最も好ましい。

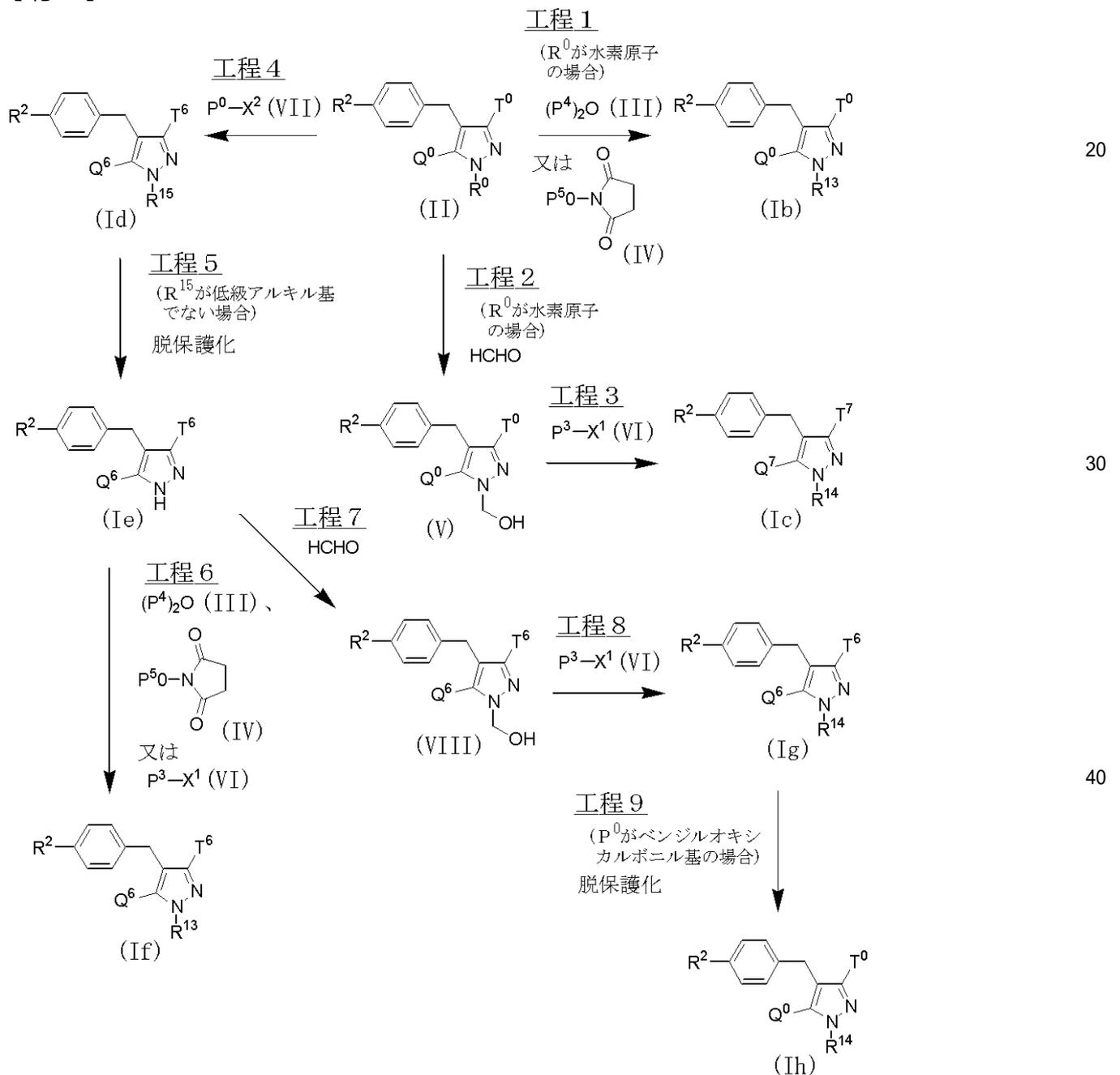
【0018】

本発明で用いられる前記一般式(I)で表される化合物は、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の水酸基又はノ及び窒素原子に、常法に従い通常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基又はノ及びアミノ基の保護基を導入することにより製造することができる。

例えば、本発明で用いられる化合物は、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を用いて、以下の方法又はそれに準じた方法に従い製造することができる。

【0019】

【化9】



10

20

30

40

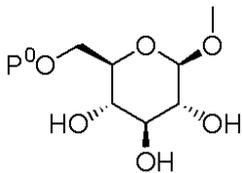
50

〔式中の P^0 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基であり、 P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 P^4 は低級アシル基であり、 P^5 は低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{13} は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{14} は低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、 R^{15} は低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基であり、 Q^6 および T^6 はどちらか一方が一般式

10

【0020】

【化10】

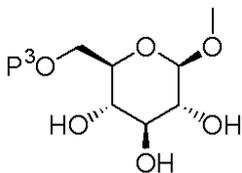


（式中の P^0 は前記と同じ意味をもつ）で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 Q^7 および T^7 はどちらか一方が一般式

20

【0021】

【化11】



（式中の P^3 は前記と同じ意味をもつ）で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 X^1 および X^2 は臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、 R^0 、 R^2 、 Q^0 および T^0 は前記と同じ意味をもつ

30

【0022】

工程 1

1) 前記一般式 (II) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子を前記一般式 (III) で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常 0 ~ 還流温度で、通常 30 分間 ~ 1 日間反応させて保護するか、2) 前記一般式 (II) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子を前記一般式 (IV) で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常室温 ~ 還流温度で、通常 1 時間 ~ 1 日間反応させて保護することにより前記一般式 (Ib) で表されるプロドラッグを製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などに応じて適宜加減することができる。

40

【0023】

工程 2

前記一般式 (II) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

50

【0024】

工程 3

前記一般式(V)で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式(VI)で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式(Ic)で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常-40～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

10

【0025】

工程4

前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のヒドロキシメチル基、又は窒素原子及びヒドロキシメチル基を、前記一般式(VII)で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式(Id)で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常-40～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

20

【0026】

工程5

前記一般式(Id)で表される化合物を、メタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の弱塩基の存在下に脱アシル化することにより前記一般式(Ie)で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常15分間～1日間である。

30

【0027】

工程6

前記一般式(Ie)で表される化合物の窒素原子を、(1)前記一般式(III)で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常0～還流温度で、通常30分間～1日間反応させて保護するか、(2)前記一般式(IV)で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、通常1時間～1日間反応させて保護するか、又は(3)前記一般式(VI)で表される保護化試薬を用いて、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒の不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等の塩基の存在下に通常-40～還流温度で、通常30分間～2日間反応させて保護することにより前記一般式(If)で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などに応じて適宜加減することができる。

40

【0028】

工程7

50

前記一般式 (I e) で表される化合物の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式 (V I I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 2 9 】

工程 8

前記一般式 (V I I I) で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式 (V I) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン、1, 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式 (I g) で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、アセトン、tert - ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 - 40 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 2 日間である。

【 0 0 3 0 】

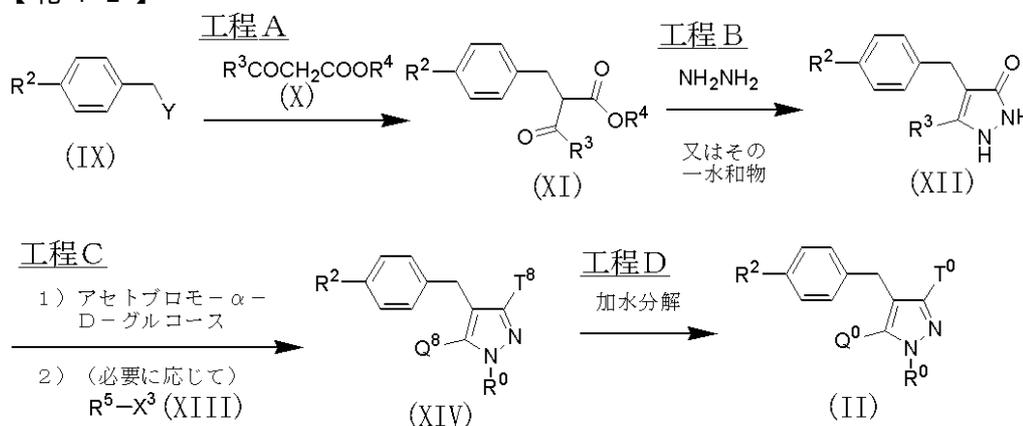
工程 9

前記一般式 (I g) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウムカーボン等のパラジウム系触媒の存在下に接触還元により脱保護化することにより前記一般式 (I h) で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 3 1 】

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (I I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【 化 1 2 】



(式中の X^3 および Y はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^3 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^4 はメチル基またはエチル基であり、 R^5 は低級アルキル基であり、 Q^8 および T^8 はどちらか一方が 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^0 、 R^2 、 Q^0 および T^0 は前記と同じ意味をもつ)。

【0032】

工程 A

前記一般式 (IX) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (X) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウムなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (XI) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1,2-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、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0033】

工程 B

前記一般式 (XI) で表される化合物をヒドラジン又はその一水和物と不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体は常法に従いその塩に変換した後、工程 C において使用することもできる。

【0034】

工程 C

(1) 前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体において R³ が低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体をアセトプロモ-D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (XIII) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (XIV) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0035】

(2) 前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体において R³ がハロ低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (XII) で表されるピラゾロン誘導体をアセトプロモ-D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (XIII) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (XIV) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0036】

尚、出発原料である前記一般式 (XII) で表される化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化する。

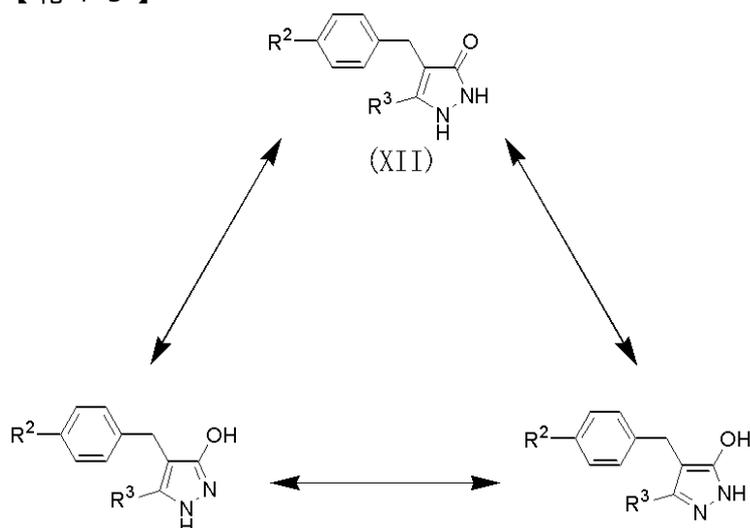
10

20

30

40

【化 1 3】



10

(式中の R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)

また、得られた前記一般式 (XIV) で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程 D において使用することもできる。

【0037】

工程 D

前記一般式 (XIV) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、前記一般式 (II) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。反応温度は通常 $0 \sim$ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 \sim 6 時間である。

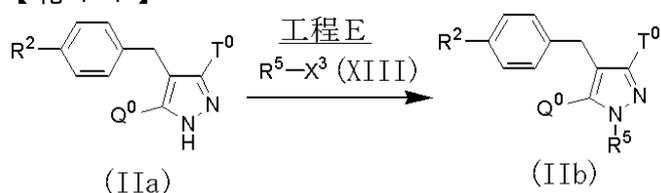
20

【0038】

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (II) で表される化合物の内、置換基 R^0 が低級アルキル基である化合物は、以下の方法に従い製造することもできる。

30

【化 1 4】



(式中の R^2 、 R^5 、 Q^0 、 T^0 および X^3 は前記と同じ意味をもつ)

【0039】

工程 E

前記一般式 (IIa) で表される化合物を前記一般式 (XIII) で表される N-アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、必要に応じ触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させることにより、前記一般式 (IIb) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温 \sim 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 \sim 1 日間である。

40

前記製造方法において得られる一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段であ

50

る分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0040】

本発明で用いられる前記一般式(I)で表されるグルコピラノシロキシピラゾール誘導体は、常法により、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンカルボン酸、ベンゼンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、オレイン酸、ステアリン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

10

【0041】

本発明で用いられる前記一般式(I)で表されるプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明で用いられる前記一般式(I)で表される化合物のうち、グルコピラノシロキシ部分を除き不斉炭素を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0042】

本発明で用いられる前記一般式(I)で表されるプロドラッグは、生体内で活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシロキシピラゾール誘導体に変換され、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮することができる。一方、WAY-123783はヒトSGLT2活性阻害作用が極めて弱く、ヒトSGLT2活性阻害薬として満足な効果は期待できるものではない。また、本発明で用いられる前記一般式(I)で表されるプロドラッグは、経口吸収性が改善されており、当該プロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与製剤としても高い有用性を有する。それ故、本発明で用いられるプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、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、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

20

30

【0043】

また、本発明で用いられる化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明で用いられる化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation end products)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EG

40

50

F)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

10

20

【0044】

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

【0045】

本発明で用いられる化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

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

【0046】

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

30

40

50

症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

【0047】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の - グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の - アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

【0048】

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

【0049】

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

【0050】

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

【0051】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

【0052】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパ

10

20

30

40

50

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

10

【0053】

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

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

20

【0054】

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

30

【0055】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC - 45355、SQ - 33600、CP - 83101、BB - 476、L - 669262、S - 2468、DMP - 565、U - 20685、BAY - x - 2678、BAY - 10 - 2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestrolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS - 180431、BMY - 21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY - 22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

40

【0056】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートア

50

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

₃ - アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-5861
 1A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-373
 44、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-1874
 13、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-03
 42SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135
 、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、
 GW-427353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。₃ - アドレナリン
 受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロー
 ル血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における
 ₃ - アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させること
 から、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0057】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-1
 22、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U
 -76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-731
 63、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-31
 15、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-2
 8654、YIC-C8-434、アバシミブ(avasimibe)、CI-976、
 RP-64477、F-1394、エルダシミブ(eldacimibe)、CS-50
 5、CL-283546、YM-17E、レシミビデ(lecimibide)、447
 C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ(
 eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル
 基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
 、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基
 転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、
 高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0058】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシ
 ナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチ
 ミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、A
 TL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミ
 トイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成
 酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049
 、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等
 が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、
 ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コ
 レスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、
 ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、
 SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、P
 NU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げら
 れる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテ
 イン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質
 血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【 0 0 5 9 】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2c}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ププロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H₃-ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【 0 0 6 0 】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ペナゼプリル、セロナプリル-水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル

(*moexipril*)、レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0061】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル(*fasidotril*)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル(*mixanpril*)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0062】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム(*sitaxsentan*)、BMS-193884、ダルセンタン(*darusentan*)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム(*tezosentan*)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

【0063】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU-、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン(*lixivaptan*)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0064】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラジジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオ

10

20

30

40

50

ロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ポピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン(moxonidine)、ロフェキシジン(lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

【0065】

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

10

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

【0066】

例えば、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリ

20

30

40

50

ン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

10

20

【0067】

本発明の医薬を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化すること

30

【0068】

本発明の医薬を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明で用いられる化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【実施例】

40

【0069】

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

参考例1

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコール(0.34g)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液にトリエチルアミン(0.28mL)およびメタンスルホンクロリド(0.16mL)を加え、室温にて30分間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸4 - イソプロポキシベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム(60%, 8

50

1 mg) およびアセト酢酸メチル (0.20 mL) の 1, 2 - ジメトキシエタン (10 mL) 懸濁液に加え、80 にて一晚攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (5 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0.19 mL) を加え、80 にて一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) にて精製することにより 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

10

【0070】

参考例 2

1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロピルフェニル)メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - プロピルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.75-0.95 (3H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

20

【0071】

参考例 3

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソブチルフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - イソブチルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.83 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.30-2.45 (2H, m), 3.50 (2H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

30

【0072】

参考例 4

1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロポキシフェニル)メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - プロポキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

40

【0073】

参考例 5

4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - エトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

1.20-1.35 (3H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

【0074】

参考例 6

1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチル] -

50

3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - トリフルオロメチルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm :

2.02 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

【 0 0 7 5 】

参考例 7

4 - [(4 - tert - ブチルフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - tert - ブチルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。 10

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm :

1.24 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)

【 0 0 7 6 】

参考例 8

4 - [(4 - ブトキシフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - ブトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm :

0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

【 0 0 7 7 】

参考例 9

1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - (メチルチオ) ベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm :

1.99 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 0 7 8 】

参考例 10

5 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに 4 - (メチルチオ) ベンジルアルコール、アセト酢酸メチルの代わりに 3 - ケト吉草酸メチルを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) ppm :

1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 2.39 (2H, q, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 3.51 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 0 7 9 】

参考例 11

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

水素化ナトリウム (60% , 40 mg) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 mL) 懸濁液にアセト酢酸メチル (0 . 11 mL) 、 4 - イソプロピルベンジルクロリド (0 . 17 g) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80 にて一晚攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (1 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0 . 094 mL) を加え、80 にて一晚攪拌した。溶 40

媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン / メタノール = 10 / 1）にて精製することにより 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (0 . 1 2 g) を得た。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :
1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.49 (2H, s), 6.95-7.20 (4H, m)

【 0 0 8 0 】

参考例 1 2

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン 10

4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりに 4 - エチルベンジルクロリドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :
1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (4H, m)

【 0 0 8 1 】

参考例 1 3

1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オン 20

4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりに 4 - メチルベンジルブロミドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :
1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

【 0 0 8 2 】

参考例 1 4

4 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

アセト酢酸メチルの代わりにトリフルオロアセト酢酸エチル、4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。 30

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :
3.73 (2H, s), 7.05-7.35 (5H, m), 12.50-13.10 (1H, brs)

【 0 0 8 3 】

参考例 1 5

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりに 4 - メトキシベンジルブロミドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m : 40
1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 8.70-11.70 (2H, br)

【 0 0 8 4 】

参考例 1 6

4 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (DMSO - d_6) p p m :
2.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 7.05-7.30 (5H, s)

【 0 0 8 5 】

参考例 17

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (46 mg)、アセトプロモ - D - グルコース (99 mg) 及び 4 A モレキュラシーブスのテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に炭酸銀 (66 mg) を加え、反応容器を遮光し 65 にて一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : テトラヒドロフラン) にて精製した。さらにシリカゲル分取用薄相クロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 1) にて精製することにより 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (42 mg) を得た。

10

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

1.25-1.35 (6H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 4.40-4.55 (1H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

【 0 0 8 6 】

参考例 18

5 - メチル - 4 - [(4 - プロピルフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

20

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロピルフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.50-1.65 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=3.9, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

30

【 0 0 8 7 】

参考例 19

4 - [(4 - イソブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.40 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m)

40

【 0 0 8 8 】

参考例 20

5 - メチル - 4 - [(4 - プロポキシフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロポキシフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の

50

方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) ppm :

1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=15.7Hz), 3.59 (1H, d, J=15.7Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

【0089】

参考例 2 1

4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) ppm :

1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0Hz), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

【0090】

参考例 2 2

5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチル] - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル)メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) ppm :

1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=15.9Hz), 3.71 (1H, d, J=15.9Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.40 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

【0091】

参考例 2 3

4 - [(4 - tert - ブチルフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - tert - ブチルフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) ppm :

1.27 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.64 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

【0092】

参考例 2 4

4 - [(4 - ブトキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3

10

20

30

40

50

H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - ブトキシフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5Hz), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

【 0 0 9 3 】

10

参考例 25

5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.65-8.85 (1H, brs)

20

【 0 0 9 4 】

参考例 26

5 - エチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 5 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.80-9.20 (1H, brs)

【 0 0 9 5 】

参考例 27

4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 8.70-9.30 (1H, brs)

【 0 0 9 6 】

参考例 28

50

4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (2 . 0 g) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 溶液にアセトプロモ - D - グルコース (3 . 1 g) および炭酸カリウム (1 . 1 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (2 . 0 g) を得た。

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

1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.15-5.65 (4H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

【 0 0 9 7 】

参考例 2 9

4 - ベンジル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 2 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.70-3.90 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.10-5.50 (4H, m), 7.10-7.30 (5H, m)

【 0 0 9 8 】

参考例 3 0

4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 2 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.93 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.10-5.45 (4H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【 0 0 9 9 】

参考例 3 1

4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J=2.2, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

10

20

30

40

50

【0100】

参考例 3 2

4 - ベンジル - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) p p m :

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.66 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 8.75-9.55 (1H, brs)

【0101】

参考例 3 3

4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 , 5 - ジメチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール

4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (18 mg)、炭酸カリウム (14 mg) およびヨードメタン (4.7 mg) のアセトニトリル (2 mL) 懸濁液を 75 にて一晚攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル分取用薄相クロマトグラフィー (展開溶媒 : ベンゼン / アセトン = 2 / 1) にて精製することにより 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 , 5 - ジメチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール (4 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) p p m :

1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【0102】

参考例 3 4

1 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (30 mg)、炭酸カリウム (8.0 mg) およびヨードメタン (8.2 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 懸濁液を 75 にて一晚攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル分取用薄相クロマトグラフィー (展開溶媒 : 塩化メチレン / 酢酸エチル = 5 / 1) にて精製することにより 1 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾール (13 mg) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) p p m :

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.65-3.95 (6H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.3, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

【0103】

参考例 3 5

1 - エチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テ

ラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 3 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.40 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (3H, m), 4.27 (1H, dd, $J=4.5, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

【 0 1 0 4 】

10

参考例 3 6

4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 - プロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

ヨードメタンの代わりに 1 - ヨードプロパンを用いて、参考例 3 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.90 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=4.5, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

20

【 0 1 0 5 】

参考例 3 7

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (6 1 m g) のエタノール (3 m L) 溶液に 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 5 3 m L) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水 , 溶出溶媒 : メタノール) により精製して 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (3 9 m g) を得た。

30

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

1.26 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【 0 1 0 6 】

参考例 3 8

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロピルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

40

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - プロピルフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

【 0 1 0 7 】

50

参考例 3 9

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソブチルフェニル) メチル]
- 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6
- テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わ
りに 4 - [(4 - イソブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 -
テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて
、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41 (2H, d, J=7.1Hz), 3 10
.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

【 0 1 0 8 】

参考例 4 0

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - プロポキシフェニル)
メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6
- テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わ
りに 5 - メチル - 4 - [(4 - プロポキシフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 -
テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて
、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。 20

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-
3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15
(2H, m)

【 0 1 0 9 】

参考例 4 1

4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) -
5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6
- テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わ 30
りに 4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テ
トラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、
参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-
3.90 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-
7.15 (2H, m)

【 0 1 1 0 】

参考例 4 2

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - トリフルオロメチ
ルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール 40

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6
- テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わ
りに 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノ
シルオキシ) - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール
を用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

2.08 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.0, 11.9Hz), 3.75-3.90 (3H, m)
, 5.00-5.10 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m)

【 0 1 1 1 】

参考例 4 3

4 - [(4 - tert - ブチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - tert - ブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.28 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m) 10

【 0 1 1 2 】

参考例 4 4

4 - [(4 - ブトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - ブトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20

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

0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=12.0Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【 0 1 1 3 】

参考例 4 5

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

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

2.06 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 1 1 4 】

参考例 4 6

5 - エチル - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - エチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

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

1.06 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

【 0 1 1 5 】

参考例 4 7

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - イソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.05 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

【 0 1 1 6 】

参考例 4 8

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

2.42 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

20

【 0 1 1 7 】

参考例 4 9

4 - ベンジル - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - ベンジル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.97 (1H, d, J=7.4Hz), 7.05-7.25 (5H, m)

【 0 1 1 8 】

参考例 5 0

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, d, J=5.4, 12.1Hz), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【 0 1 1 9 】

参考例 5 1

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

50

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.04 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【 0 1 2 0 】

参考例 5 2

4 - ベンジル - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - ベンジル - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.25 (5H, m)

【 0 1 2 1 】

参考例 5 3

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 , 5 - ジメチルピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 , 5 - ジメチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【 0 1 2 2 】

参考例 5 4

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=4.7, 12.0\text{Hz}$), 3.75-3.90 (6H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 1 2 3 】

参考例 5 5

1 - エチル - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わ

10

20

30

40

50

りに 1 - エチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 1 2 4 】

参考例 5 6

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 - プロピル - 5 - トリフルオロメチルピラゾール

10

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 - プロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

【 0 1 2 5 】

20

参考例 5 7

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 17 と同様の方法で 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

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

2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

【 0 1 2 6 】

参考例 5 8

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

40

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 17 と同様の方法で 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

50

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.04 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.20 (4H, m)

【0127】

参考例 59

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 28 と同様の方法で 4 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール 合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

2.25 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.90-7.15 (4H, m)

【0128】

参考例 60

4 - [(4 - エチルフェニル)メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 28 と同様の方法で 4 - [(4 - エチルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール 合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

【0129】

参考例 61

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロピルフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 28 と同様の方法で 4 - [(4 - イソプロピルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グル

コピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - イソプロピルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

【0130】

参考例 62

4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 28 と同様の方法で 4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :

3.20-3.40 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

【0131】

参考例 63

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (50 mg) 及び炭酸セシウム (0.20 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に、50 にて 1 - ヨードプロパン (0.036 mL) を加え一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ODS 固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水, 溶出溶媒: メタノール) により精製した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 8/1) により精製して 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール (28 mg) を得た。

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :

0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【0132】

参考例 64

1 - エチル - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール

1 - ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 63 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 5

.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【0133】

参考例 6 5

1 - エチル - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール、1 - ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.07 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 3.90-4.05 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0134】

参考例 6 6

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.35-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【0135】

参考例 6 7

1 - エチル - 4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール、1 - ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【0136】

参考例 6 8

4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エトキシフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H - NMR (CD₃OD) p p m :

0.87 (3H, t, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 3.85-4.05 (4H

10

20

30

40

50

, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【 0 1 3 7 】

参考例 6 9

1 - エチル - 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール、1 - ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15(4H, m)

【 0 1 3 8 】

参考例 7 0

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.95 (6H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

【 0 1 3 9 】

参考例 7 1

1 - ブチル - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

1 - ヨードプロパンの代わりに 1 - ブロモブタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.40 (8H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.0Hz), 3.91 (2H, t, J=7.2Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 4 0 】

参考例 7 2

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール

1 - ヨードプロパンの代わりに 2 - ブロモプロパンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.78 (1H, dd, J=2.3, 12.0Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45- 4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 4 1 】

参考例 7 3

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

50

4 - エチルチオベンジルアルコール (8 . 3 g) 及びトリエチルアミン (6 . 9 m L) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 溶液に、メタンスルホンクロリド (3 . 8 m L) を 0 で加え 1 時間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸 4 - エチルチオベンジルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (6 0 % 、 2 . 2 g) 及びアセト酢酸メチル (5 . 3 m L) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 0 m L) 懸濁液に加え、8 0 で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (1 5 0 m L) 溶液にヒドラジーン水和物 (7 . 2 m L) を加え、8 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、さらに 1 時間攪拌した。析出物をろ取後、水及びヘキサンで洗浄し、4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (1 . 5 g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) p p m :

1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.90 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

【 0 1 4 2 】

参考例 7 4

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (1 . 6 g) 及びアセトプロモ - D - グルコース (2 . 9 g) のテトラヒドロフラン (3 0 m L) 懸濁液に、炭酸銀 (2 . 1 g) を加え、反応容器を遮光し 6 0 で一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : テトラヒドロフラン) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3) で精製し、4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (1 . 4 g) を得た。

20

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

1.28 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.89 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.6\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=3.9, 12.6\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.79 (1H, brs)

30

【 0 1 4 3 】

参考例 7 5

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (1 . 3 g) のメタノール (1 0 m L) 溶液にナトリウムメトキシド (2 8 % メタノール溶液、 0 . 1 3 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 5 / 1) で精製し、4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0 . 8 7 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) p p m :

1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

【 0 1 4 4 】

参考例 7 6

1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [

50

(4-イソプロポキシフェニル)メチル}-5-メチルピラゾール

3-(α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール(1.3g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(1.6g)を加え、一晚加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール(1.3g)を得た。

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

1.27 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 3.45-3.70 (6H, m), 3.76 (1H, dd, $J=4.5, 12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J=2.8, 12.0\text{Hz}$), 4.40-4.50 (1H, m), 5.30-5.40 (2H, m), 5.48 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

【0145】

参考例77

1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(6-O-エトキシカルボニル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール

1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール(0.20g)の2,4,6-トリメチルピリジン(4mL)溶液にクロロギ酸エチル(0.092mL)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水及びクエン酸一水和物を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(6-O-エトキシカルボニル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール(0.17g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.75 (3H, m), 4.10 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.25-4.35 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.35-5.45 (2H, m), 5.45-5.60 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m)

【0146】

参考例78

1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-3-(6-O-メトキシカルボニル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸メチルを用いて、参考例77と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.30 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.43 (3H, s), 3.45-3.70 (6H, m), 3.78 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J=2.2, 11.8\text{Hz}$), 4.40-4.55 (2H, m), 5.38 (2H, s), 5.40-5.50 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m)

【0147】

参考例A01

3-(6-O-エトキシカルボニル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール

3-(α -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール(0.10g)の2,4,6-トリメチルピリジン(1mL)溶液にクロロギ酸エチル(0.072g)を加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物(3.3g)及び水を加え、ODS固層抽出法

(洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール)で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製した後、再結晶(再結晶溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/3)を行い3-(6-O-エトキシカルボニル-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール(0.084g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm:

1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=5.4, 11.6\text{Hz}$), 4.34 (1H, dd, $J=1.7, 11.6\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

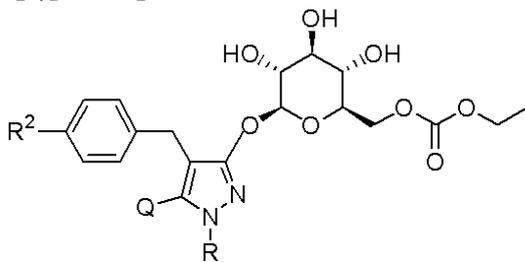
10

【0148】

参考例 A 0 2 ~ A 1 4

参考例 A 0 1 と同様の方法で対応する原料化合物より表 1 の化合物を合成した。

【化 1 5】



20

【0149】

【表 1】

参考例	R	R ²	Q
A 0 2	メチル基	メトキシ基	メチル基
A 0 3	メチル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
A 0 4	エチル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
A 0 5	プロピル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
A 0 6	プロピル基	イソプロポキシ基	メチル基
A 0 7	エチル基	イソプロポキシ基	メチル基
A 0 8	エチル基	メトキシ基	メチル基
A 0 9	プロピル基	メトキシ基	メチル基
A 1 0	エチル基	エトキシ基	メチル基
A 1 1	プロピル基	エトキシ基	メチル基
A 1 2	エチル基	エチル基	メチル基
A 1 3	プロピル基	エチル基	メチル基
A 1 4	ブチル基	イソプロポキシ基	メチル基

30

40

【0150】

参考例 A 1 5

50

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸メチルを用いて参考例 A 0 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.22 (1H, dd, $J=5.2, 11.7\text{Hz}$), 4.35 (1H, dd, $J=2.1, 11.7\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 5 1 】

10

参考例 A 1 6

3 - (6 - O - イソブチルオキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソブチルを用いて参考例 A 0 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.90 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.21 (1H, dd, $J=5.2, 11.5\text{Hz}$), 4.36 (1H, dd, $J=1.8, 11.5\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

20

【 0 1 5 2 】

参考例 A 1 7

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 3 - (6 - O - プロピオニル - - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール (0 . 1 0 g) の 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン (1 m L) 溶液に 0 でプロピオニルクロリド (0 . 0 7 2 g) を加え、5 時間攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物 (3 . 3 g) 及び水を加え、ODS 固層抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 3 - (6 - O - プロピオニル - - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール (0 . 0 7 4 g) を得た。

30

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

1.05 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.18 (1H, dd, $J=5.6, 11.8\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=2.2, 11.8\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 5 3 】

参考例 A 1 8

40

3 - (6 - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール

プロピオニルクロリドの代わりにアセチルクロリドを用いて参考例 A 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.26 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 1.98 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, dd, $J=5.6, 11.8\text{Hz}$), 4.29 (1H, dd, $J=2.0, 11.8\text{Hz}$), 4.35-4.55 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-7.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 A 1 9

50

3 - (6 - O - ブチリル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール

プロピオニルクロリドの代わりにブチリルクロリドを用いて参考例 A 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.15-2.30 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.17 (1H, dd, $J=5.7, 11.9\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=2.0, 11.9\text{Hz}$), 4.30-4.55 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 5 4 】

参考例 A 2 0

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 3 - (6 - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール

プロピオニルクロリドの代わりにピバロイルクロリドを用いて参考例 A 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.10 (9H, s), 1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.06 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, dd, $J=5.8, 11.7\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=2.0, 11.7\text{Hz}$), 4.30-4.55 (2H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【 0 1 5 5 】

参考例 A 2 1

1 - エトキシカルボニル - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0 . 0 3 g) の 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン (0 . 5 m L) 溶液にクロロギ酸エチル (0 . 0 2 1 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 0 % クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、1 - エトキシカルボニル - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0 . 0 2 3 g) を得た。

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

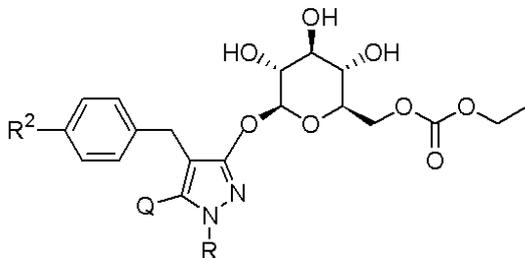
1.15-1.30 (6H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.35-3.50 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, dd, $J=5.3, 11.9\text{Hz}$), 4.35-4.50 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

【 0 1 5 6 】

参考例 A 2 2 ~ A 4 3

参考例 A 2 1 と同様の方法で対応する原料化合物より表 2 の化合物を合成した。

【 化 1 6 】



【 0 1 5 7 】

10

20

30

40

【表 2】

参考例	R	R ²	Q
A 2 2	エトキシカルボニル基	イソプロピル基	メチル基
A 2 3	エトキシカルボニル基	プロピル基	メチル基
A 2 4	エトキシカルボニル基	イソブチル基	メチル基
A 2 5	エトキシカルボニル基	プロポキシ基	メチル基
A 2 6	エトキシカルボニル基	エトキシ基	メチル基
A 2 7	エトキシカルボニル基	トリフルオロメチル基	メチル基
A 2 8	エトキシカルボニル基	tert-ブチル基	メチル基
A 2 9	エトキシカルボニル基	ブトキシ基	メチル基
A 3 0	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	メチル基
A 3 1	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	エチル基
A 3 2	エトキシカルボニル基	イソプロピル	メチル基
A 3 3	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
A 3 4	エトキシカルボニル基	水素原子	トリフルオロメチル基
A 3 5	エトキシカルボニル基	メトキシ基	トリフルオロメチル基
A 3 6	エトキシカルボニル基	メトキシ基	メチル基
A 3 7	エトキシカルボニル基	水素原子	メチル基
A 3 8	エトキシカルボニル基	メチル基	メチル基
A 3 9	エトキシカルボニル基	エチル基	メチル基
A 4 0	エトキシカルボニル基	メチル基	トリフルオロメチル基
A 4 1	エトキシカルボニル基	エチル基	トリフルオロメチル基
A 4 2	エトキシカルボニル基	イソプロピル	トリフルオロメチル基
A 4 3	エトキシカルボニル基	塩素原子	トリフルオロメチル基

10

20

30

40

【0158】

参考例 A 4 4

3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - (エトキシカルボニルオキシメチル) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール (0 . 1 1 g) の水 (0 . 5 m L) 及びエタノール (0 . 1 m L) 溶液に、ホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液、 0 . 0 6 8 m L) を加え、 4 0 で 3 日間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン及び無水硫酸マグネシウムを加え、不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣を 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジ

50

ン (1 m L) に溶解し、クロロギ酸エチル (0 . 0 9 9 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物 (4 g) 及び水を加え、ODS 固層抽出法 (洗浄溶媒 : 1 0 % クエン酸、蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 5 / 1) で精製し、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - (エトキシカルボニルオキシメチル) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0 . 0 5 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) p p m :

1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.18 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.30-3.45 (3H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=16.0Hz), 3.70 (1H, d, J=16.0Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.28 (1H, dd, J=4.8, 11.7Hz), 4.39 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.80-5.95 (2H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

10

【 0 1 5 9 】

参考例 A 4 5

1 - アセチル - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0 . 4 1 g) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液に、酢酸 (0 . 1 1 m L) 及び無水酢酸 (0 . 1 8 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶をろ取り、1 - アセチル - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール (0 . 3 6 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) p p m :

1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 2.43 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.89 (2H, q, J=7.3Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

【 0 1 6 0 】

参考例 A 4 6

1 - アセチル - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

30

1 - アセチル - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール (0 . 0 3 g) の 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン (0 . 5 m L) 溶液にクロロギ酸エチル (0 . 0 1 2 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 0 % クエン酸水溶液 (5 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。沈殿物を集め、1 0 % クエン酸水溶液及び水で洗浄し、1 - アセチル - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0 . 0 2 0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) p p m :

1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24 (3H, t, J=7.4Hz), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.88 (2H, q, J=7.4Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.65 (1H, d, J=15.8Hz), 3.72 (1H, d, J=15.8Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=6.3, 11.7Hz), 4.42 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 5.40-5.55 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

40

【 0 1 6 1 】

参考例 A 4 7

3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0 . 1 7 g) のテトラヒドロフラン (4 m L) 溶液に 1 0 % パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を

50

減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン / メタノール = 10 / 1）で精製し、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0.10 g) を得た。

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

1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 2.04 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.67 (1H, d, J=15.9Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.27 (1H, dd, J=4.9, 11.7Hz), 4.38 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 4.45-4.60 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【0162】

10

参考例 A 4 8

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾールの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾールを用いて参考例 A 4 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

20

1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 2.04 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.67 (1H, d, J=15.9Hz), 3.72 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J=5.2, 11.7Hz), 4.39 (1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【0163】

試験例 1

ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT2 発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIPT Preamplification system (Gibco - BRL : LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Origene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50µg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用いPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン100µg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-Bのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellisらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459 - 465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換(433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結果43

30

40

50

3番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

【0164】

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC
 配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA
 配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC
 配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA
 配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHH

【0165】

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKE N CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーI (Bio-Rad Laboratories)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) 500 μ Lに対しCOS-7細胞 2×10^6 個とKL29 20 μ gを含む0.4 cmキューベット内で0.290 kV、975 μ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し1 mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96ウェルプレートの1ウェルあたり125 μ Lずつ分注した。37、5% CO₂の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬)、100 units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)、100 μ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

【0166】

3) メチル-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液(140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、5 mMメチル-D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH 7.4)で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒトSGLT2一過性発現COS-7細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH 7.4)を200 μ L加え、37で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200 μ L加え、37で10分間静置した。作製した検体525 μ Lに7 μ Lのメチル-D-(U-14C)グルコピラノシド(Amersham Pharmacia Biotech)を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1ウェルあたり75 μ Lずつ加え37で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液(140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mMメチル-D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH 7.4)を1ウェルあたり200 μ Lずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに2回行い、0.2 mol/L水酸化ナトリウムを1ウェルあたり75 μ Lずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート(Packard)に移し、150 μ Lのマイ

10

20

30

40

50

クロシンチ 40 (Packard) を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター
 トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から
 基礎取り込み量を差し引いた値を 100% とし、取り込み量の 50% 阻害する濃度 (IC₅₀
 値) を濃度 - 阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 3 の通りで
 ある。

【0167】

【表 3】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
参考例 37	181
参考例 38	441
参考例 39	346
参考例 40	702
参考例 41	185
参考例 45	84
参考例 46	509
参考例 47	441
参考例 48	679
参考例 50	415
参考例 51	383
参考例 54	835
参考例 57	280
参考例 58	190
参考例 60	634
参考例 72	369
WAY-123783	>100000

10

20

30

【0168】

試験例 2

経口吸収性確認試験

1) 尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食した SD 系ラット (日本クレア、雄性 5 週齢、140 ~ 170 g) を用いた。試験化合物 60 mg に対し、エタノール 1.8 mL、ポリエチレングリコール 400 7.2 mL および生理食塩水 9 mL の割合で加え溶解し、3.3 mg/mL 溶液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物溶液を 3 mL/kg の用量 (10 mg/kg) で無麻酔下尾静脈内投与した。尾静脈内投与は 26 G 注射針および 1 mL シリンジを用いて行った。採血時間は尾静脈内投与後 2、5、10、20、30、60、120 分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

40

【0169】

50

2) 経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット(日本クレア、雄性5週齢、140~170g)を用いた。試験化合物を活性本体として1mg/mLになるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁または溶解させた。この条件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を活性本体として100mg/mLになるようにエタノールで溶解し、99倍量の0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に加え懸濁液とした。ラットの体重を測定し、上記試験化合物液を10mL/kgの用量(活性本体として10mg/kg)で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mLシリンジを用いて行った。採血時間は経口投与後15、30、60、120および240分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

10

【0170】

3) 薬物濃度の測定

方法A)

上記1)および2)により得られた血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、メタノール1mLを加え、除タンパクを行った。遠心分離後、メタノール層を窒素気流下で蒸発乾固した。移動相300μLで希釈し、その30μLをHPLCに注入した。血中薬物濃度はHPLC法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質および種々の濃度の活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作成した。

【0171】

カラム: Develosil ODS-UG-5 (4.6 × 250 mm)

移動相: アセトニトリル / 10 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0) = 22 : 78 (v/v)

カラム温度: 50

流量: 1.0 mL / 分

測定波長: UV 232 nm

【0172】

方法B)

上記1)および2)により得られた血漿50μLに常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、蒸留水100μLを加え、ジエチルエーテル1mLで抽出した。遠心分離後、ジエチルエーテル層を窒素気流下で蒸発乾固した。移動相200μLで希釈し、その10μLをLC-MS/MSに注入した。血中薬物濃度はLC-MS/MS法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿50μLに常法に従い適当な内部標準物質および種々の濃度の活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作成した。

30

【0173】

LC

カラム: Symmetry C₈ (2.1 × 20 mm)

移動相: アセトニトリル / 0.1% 酢酸水溶液 = 65 : 35 (v/v)

カラム温度: 40

流速: 0.2 mL / 分

40

【0174】

MS/MS

イオン化法: ESI (Turbo Ion Spray), 正イオン検出モードイオンス

プレー電圧: 5000 V

ヒーターガス温度: 450

コリジョンエネルギー: 17.5 V

マルチプライヤー電圧: 2300 V

ターボイオンプレーガス流量: 7000 mL / 分

ネブライザーガス: 11 BIT

カーテンガス: 11 BIT

50

コリジョンガス：4 B I T

【0175】

尚、バイオアベイラビリティ（％）は、方法A又は方法Bにより得られた各時間の血中薬物濃度より、Pharsight Corporation社製WinNonlin Standardを用いて、試験化合物の尾静脈内投与および経口投与による血中薬物濃度 - 時間曲線下面積を求め、下記式に基づき算出した。その結果は以下の表4の通りである。

【0176】

バイオアベイラビリティ（％）＝（経口投与での血中薬物濃度 - 時間曲線下面積 / 尾静脈内投与での血中薬物濃度 - 時間曲線下面積）× 100

10

【表4】

試験化合物	方法	バイオアベイラビリティ（％）
参考例A01	B	27
参考例A15	B	27
参考例A16	B	32
参考例A47	A	15
参考例A48	A	11
参考例37	A	0

20

【0177】

試験例3

尿糖排泄促進作用確認試験

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本SLC、雄性7週齢、202～221g）を用いた。試験化合物を2mg/mLになるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させた。この条件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を200mg/mLになるようにエタノールで溶解し、99倍量の0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に加え2mg/mLの懸濁液とした。この懸濁液の一部を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液にて希釈し、0.6、0.2mg/mLの各濃度の懸濁液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物懸濁液を5mL/kgの用量（1、3、10mg/kg）で経口投与した。対照群用に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを5mL/kgの用量で経口投与した。経口投与直後に400g/Lグルコース水溶液を5mL/kgの用量（2g/kg）で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mLシリンジを用いて行った。1群あたりの頭数は3頭とした。グルコース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はグルコース投与後24時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査キット：グルコースBテストワコー（和光純薬）にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体重から24時間での体重200gあたりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以下の表5の通りである。

30

40

【0178】

【表 5】

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg/24時間/200g体)
参考例A01	1	1.6
	3	28.3
	10	127.5
参考例A15	1	1.7
	3	36.8
	10	167.3

10

【0179】

試験例 4

急性毒性試験

雄性4週齢ICR系マウス(日本SLC, 20~25g, 1群5例)に4時間絶食後、試験化合物に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を加えて調製した懸濁液(200mg/mL)を10mL/kg(2000mg/kg)の用量で経口投与し、24時間観察した。その結果は以下の表6の通りである。

20

【表 6】

試験化合物	死亡例
参考例A48	0/5

【産業上の利用可能性】

【0180】

本発明で用いられる前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩は、経口吸収性が改善されており、経口吸収後体内において活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換されて強力なヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により経口投与製剤としても好適な、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。

30

【配列表】

[2008007519000001.app](#)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26	
A 6 1 K 38/26 (2006.01)	A 6 1 K 37/28	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 38/27 (2006.01)	A 6 1 K 37/36	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 西村 俊洋
長野県安曇野市穂高柏原 4 5 1 1

(72)発明者 中林 毅司
長野県松本市岡田松岡敷ノ内 3 4 7 - 5 レザン松岡 B 棟

(72)発明者 伊佐治 正幸
長野県塩尻市広丘郷原 1 7 6 3 - 1 8 9

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 DA40 DB32 DB33 DB35 DB52 DB53 DB55 DB58
MA02 NA14 ZA701 ZC351
4C086 AA01 AA02 BC38 EA11 EA17 EA18 MA02 MA04 NA14 ZA70
ZC35
4C206 AA01 AA02 FA59 JA32 MA02 MA04 NA14 ZA70 ZC35

【要約の続き】

ラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を用いる医薬。

【選択図】なし