

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4540475号
(P4540475)

(45) 発行日 平成22年9月8日(2010.9.8)

(24) 登録日 平成22年7月2日(2010.7.2)

(51) Int.Cl.	F I
C 0 7 H 17/02 (2006.01)	C O 7 H 17/02 C S P
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06

請求項の数 27 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-527355 (P2004-527355)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月7日(2003.8.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/010048
 (87) 国際公開番号 W02004/014932
 (87) 国際公開日 平成16年2月19日(2004.2.19)
 審査請求日 平成18年7月5日(2006.7.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-232074 (P2002-232074)
 (32) 優先日 平成14年8月8日(2002.8.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-321729 (P2002-321729)
 (32) 優先日 平成14年11月5日(2002.11.5)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (72) 発明者 寺西 弘孝
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 (72) 発明者 伏見 信彦
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 (72) 発明者 米窪 滋
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4365-1
 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

最終頁に続く

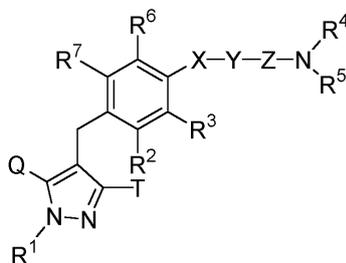
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途及びその製造中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

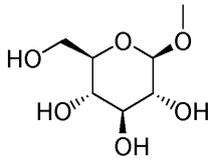
【化1】



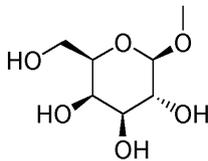
〔式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシ(C₂₋₆アルキル)基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリーール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリーール(C₁₋₆アルキル)基であり；

QおよびTはどちらか一方が式
【化2】



または式
【化3】



10

で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルキル）基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{1-6} アルコキシ）基、 C_{3-7} シクロアルキル（ C_{2-6} アルコキシ）基、または一般式 - A - R^8 （式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、- OCH₂ - または - CH₂O - であり、 R^8 は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ（ C_{1-6} アルキル）基、ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有しているもよいヘテロアリール基である）で表される基であり；

20

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）；

30

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

R^4 および R^5 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基から選択される基を有しているもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^3 、 R^6 および R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群（i）は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式 - CON（ R^9 ）

40

R^{10} （式中の R^9 および R^{10} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（ C_{1-6} アルキル）ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ（ C_{1-6} アルキル）基から選択される基を有しているもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する）で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロア

50

ルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である]で表されるピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項2】

Yが C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり、 R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～3個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

置換基群(i)は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式-CON(R^9) R^{10} (式中の R^9 および R^{10} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項3】

R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群(iA)から選択される基を1個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子であり、

置換基群(iA)は、一般式-CON(R^{9A}) R^{10A} (式中の R^{9A} および R^{10A} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項4】

Xが単結合であり、Yがトリメチレン基または1-プロペニレン基である、請求項1～3の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項5】

Xが酸素原子であり、Yがエチレン基またはトリメチレン基である、請求項1～3の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項6】

Xが単結合であり、Yが単結合であり、 R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群(iB)から選択される同種または異種の基を1～3個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群(iB)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

置換基群 (i B) は、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) スルファミド基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、一般式 -CON(R^{9B})R^{10B} (式中のR^{9B} およびR^{10B} は、どちらか一方が置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ (C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) ウレイド基、C₂₋₇アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有するC₁₋₆アルキル基であり、他方が水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ (C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C₁₋₆アルキル) ウレイド基、C₂₋₇アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよいC₁₋₆アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC₁₋₆アルキル基およびヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基から選択される基を有しているもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成する) で表される基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有しているもよいヘテロアリール基、置換基としてC₁₋₆アルキル基およびヒドロキシ (C₁₋₆アルキル) 基から選択される基を有しているもよいC₂₋₆環状アミノ基、および置換基としてC₁₋₆アルキル基を有しているもよいC₁₋₄芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

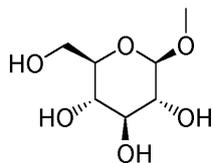
10

20

【請求項7】

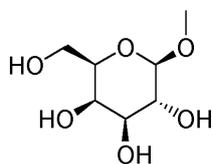
R¹が水素原子またはヒドロキシ (C₂₋₆アルキル) 基であり、Tが式

【化4】



または式

【化5】

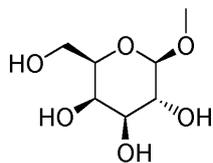


で表される基であり、QがC₁₋₆アルキル基またはハロ (C₁₋₆アルキル) 基であり、R³、R⁶およびR⁷が水素原子である、請求項1~6の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項8】

QまたはTのどちらか一方が、式

【化6】



で表される基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ (C₁₋₆アルキル) 基、C₁₋₆アルコキシ (C₁₋₆アルキル) 基またはC₃₋₇シクロアルキル基である、請求項1~6の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

30

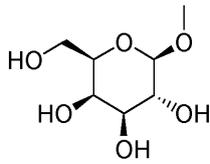
40

50

【請求項 9】

T が、式

【化 7】



で表される基である、請求項 7 または 8 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10

【請求項 10】

Q がイソプロピル基である、請求項 7 または 9 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

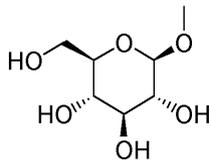
【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の プロドラッグ であって、T が、4 位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、或いは 6 位の水酸基がグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、C₂₋₇アシル基、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、アリアル(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基または C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基で置換されている下記の基である 化合物：

20

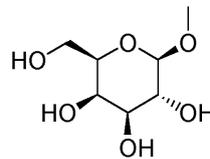
式

【化 8】



または式

【化 9】



で表される基。

【請求項 12】

下記の群から選択される化合物である、請求項 1 記載のピラゾール誘導体：

4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルバモイル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

40

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { 2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール；

4 - { (4 - { 3 - { 1 - (2 - アミノエチルカルバモイル) - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

50

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

10

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

20

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジ (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

30

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

40

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロ

50

ロポキシ) - 2 - メチルフェニル)メチル} - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル) メチル } - 3 - (- D - ガラク
 トピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { [2 - クロロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコ
 ピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ; 及びそれらの薬理的に許
 容される塩。

【請求項 1 3】

下記の群から選択される化合物である、請求項 1 2 記載のピラゾール誘導体 :

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 -
 ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバ
 モイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {
 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プ
 ロピル) フェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒ
 ドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモ
 イル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ
 ール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {
 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバ
 モイル } プロピル) フェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1
 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモ
 イル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒ
 ドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモ
 イル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ
 ール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1
 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エト
 キシ) - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1
 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロ
 ピル) - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1
 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロ
 ポキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {
 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プ
 ロポキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール ;

4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1
 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル) メチル } - 3 - (- D - ガラ
 クトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ; 及びそれらの薬理的
 に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 及び請求項 1 2 ~ 1 3 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理
 学的に許容される塩、或いは請求項 1 1 記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成
 物。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物を有効成分として含有するヒト SGLT1 活性阻害剤。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物を有効成分として含有する食後高血糖抑制剤。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物を有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤。

10

【請求項 18】

高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症及び高インスリン血症からなる群から選択される疾患である、請求項 17 記載の予防または治療剤。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物を有効成分として含有する、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤。

【請求項 20】

剤形が徐放性製剤である、請求項 14 記載の医薬組成物。

20

【請求項 21】

剤形が徐放性製剤である、請求項 15 ~ 19 の何れかに記載の製剤。

【請求項 22】

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、請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物の使用。

【請求項 23】

耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物の使用。

30

【請求項 24】

(A) 請求項 1 ~ 10 及び請求項 12 ~ 13 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項 11 記載の化合物、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコ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、ピモクロモル、スロデキシド、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブрат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

40

50

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種の薬剤を組合わせてなる医薬。

10

【請求項25】

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)請求項1~10及び請求項12~13の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項11記載の化合物、および(B)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、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α - 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、ピモクロモル、スロデキシド、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リ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。

20

30

40

【請求項26】

耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、(A)請求項1~10及び請求項12~13の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは請求項11記載の化合物、および(B)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、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グ

50

ルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド 1 - 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 α - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、ピモクロモル、スロデキシド、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイム 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、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 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。

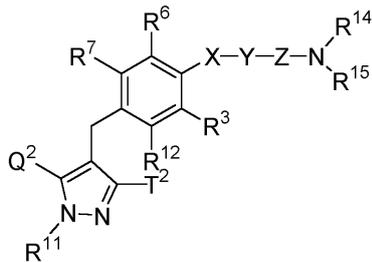
10

20

【請求項 27】

一般式

【化 10】



30

〔式中、

R¹¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（C₂₋₆アルキル）基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル（C₁₋₆アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール（C₁₋₆アルキル）基であり；

40

Q²およびT²はどちらか一方が 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ基または 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、C₁₋₆アルコキシ（C₁₋₆アルキル）基またはC₃₋₇シクロアルキル基であり；

R¹²は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、ハロ（C₁₋₆アルコキシ）基、C₁₋₆アルコキシ（C₁₋₆アルコキシ）基、C₃₋₇シクロアルキル（C₂₋₆アルコキシ）基、または一般式 - A - R¹⁸（式中の A は単結合、酸素原子、メチレン基、エ

50

チレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^{18} は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である)で表される基であり；

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり(但し、単結合の場合、Xは単結合である)；

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

R^{14} および R^{15} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

R^3 、 R^6 および R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群(i i)は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式 $-CON(R^{19})R^{20}$ (式中の R^{19} および R^{20} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である；

但し、ここで水酸基の保護基は、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピパロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基及びアリル基から選択される基であり、アミノ基の保護基は、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基及びトリフルオロアセチル基から選択される基であり、カルボキシ基の保護基は、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基及びアリル基から選択される基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、
 或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにそ
 の製造中間体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、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合
 併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒト SGLT
 T1 活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いは
 それらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにその製造
 中間体に関するものである。

【背景技術】

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

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

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

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

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

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

文献 2 : UK Prospective Diabetes Study Group
 , 「ランセット (Lancet)」, 1998 年 9 月, 第 352 巻, 第 9131 号, p.
 837 - 853 ;

文献 3 : 富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001 年 11 月, 第 13 巻, 第 5 号, p.
 . 534 - 542 ;

文献 4 : Jean-Louis Chiasson、外 5 名, 「ランセット (Lanc

10

20

30

40

50

e t)」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072 - 2077 ;

文献5 : 小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, 第1号, p. 27 - 31 ;

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

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

文献8 : 土屋友房、外1名, 「日本臨床」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p. 2131 - 2139 ;

文献9 : 金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232 - 237 ;

文献10 : E. Turk、外4名, 「ネイチャー (Nature)」, 1991年3月, 第350巻, p. 354 - 356 ;

文献11 : Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459 - 1466 ;

文献12 : J. Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p. 479S ;

文献13 : J. Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241 - G248

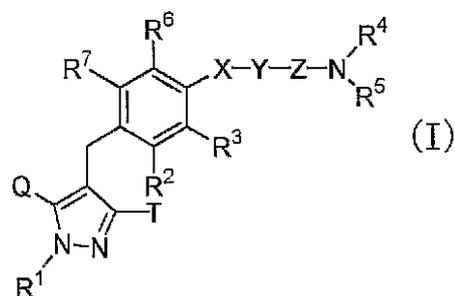
【発明の開示】

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

本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する、新規なピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを提供するものであり、また、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。

即ち、本発明は、

(1) 一般式



〔式中、

R¹ は水素原子、C₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、ヒドロキシ(C₂-6アルキル)基、C₃-7シクロアルキル基、C₃-7シクロアルキル(C₁-6アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁-6アルキル基およびC₁-6アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁-6アルキル基およびC₁-6アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール(C₁-6アルキル)基であり；

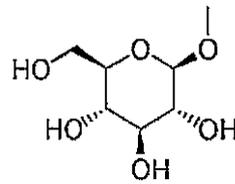
QおよびTはどちらか一方が式

10

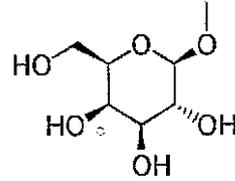
20

30

40



または式



10

で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{2-6} アルコキシ)基、または一般式 $-A-R^8$ (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^8 は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリアル基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリアル基である)で表される基であり；

20

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり(但し、単結合の場合、Xは単結合である)；

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

R^4 および R^5 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し；

30

R^3 、 R^6 および R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群(i)は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式 $-CON(R^9)R^{10}$ (式中の R^9 および R^{10} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリアル基、置換基としてハロゲン原

40

50

子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩;

(2) Y が C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり、 R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、置換基群 (i) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式 -CON(R^9) R^{10} (式中の R^9 および R^{10} は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する) で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である、前記 (1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩;

(3) R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群 (iA) から選択される基を 1 個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子であり、置換基群 (iA) は、一般式 -CON(R^9A) R^{10A} (式中の R^9A および R^{10A} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する) で表される基である、前記 (2) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(4) X が単結合であり、Y がトリメチレン基または 1-プロペニレン基である、前記 (1) ~ (3) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩;

(5) X が酸素原子であり、Y がエチレン基またはトリメチレン基である、前記 (1) ~ (3) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩;

(6) X が単結合であり、Y が単結合であり、 R^4 および R^5 はどちらか一方が下記の置換基群 (iB) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群 (iB) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、置換基群 (iB) は、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) スルファミド基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式 -CON(R^9B) R^{10B} (式中の R^9B および R^{10B} は、どちらか一方が置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C_{1-6} アルキル) ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカ

10

20

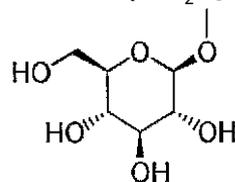
30

40

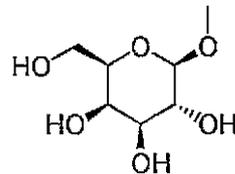
50

ルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有するC₁₋₆アルキル基であり、他方が水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基、C₂₋₇アシルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC₁₋₆アルキル基およびヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基から選択される基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基を形成する)で表される基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC₁₋₆アルキル基およびヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基から選択される基を有していてもよいC₂₋₆環状アミノ基、および置換基としてC₁₋₆アルキル基を有していてもよいC₁₋₄芳香族環状アミノ基である、前記(1)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(7) R¹が水素原子またはヒドロキシ(C₂₋₆アルキル)基であり、Tが式

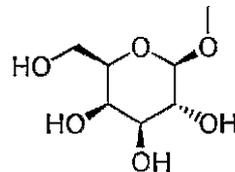


または式



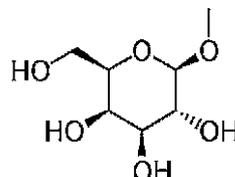
で表される基であり、QがC₁₋₆アルキル基またはハロ(C₁₋₆アルキル)基であり、R³、R⁶およびR⁷が水素原子である、前記(1)～(6)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(8) QまたはTのどちらか一方が、式



で表される基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキル)基またはC₃₋₇シクロアルキル基である、前記(1)～(6)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(9) Tが、式



で表される基である、前記(7)または(8)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(10) Qがイソプロピル基である、前記(7)または(9)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

10

20

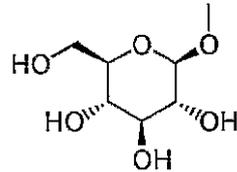
30

40

50

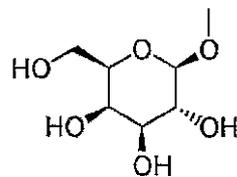
(11) 前記(1)～(10)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩のプロドラッグ；

(12) Tが、4位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、或いは6位の水酸基がグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、C₂-₇アシル基、C₁-₆アルコキシ(C₂-₇アシル)基、C₂-₇アルコキシカルボニル(C₂-₇アシル)基、C₂-₇アルコキシカルボニル基、アリアル(C₂-₇アルコキシカルボニル)基またはC₁-₆アルコキシ(C₂-₇アルコキシカルボニル)基で置換されている下記の基である、前記(11)記載のプロドラッグ；
式



10

または式



20

で表される基；

(13) 下記の群から選択される化合物である、前記(1)記載のピラゾール誘導体：
4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルバモイル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { 2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール；

30

4 - { (4 - { 3 - { 1 - (2 - アミノエチルカルバモイル) - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

40

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル } - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール；

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { (S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール；

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジ (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

10

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

20

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

30

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル } メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

4 - { [2 - クロロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル } メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ; 及びそれらの薬理的に許容される塩 ;

40

(1 4) 下記の群から選択される化合物である、前記 (1 3) 記載のピラゾール誘導体 ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール ;

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール ;

4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ; 及びそれらの薬理的に許容される塩 ;

(15) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物 ;

(16) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト S G L T 1 活性阻害剤 ;

(17) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食後高血糖抑制剤 ;

(18) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤 ;

(19) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記 (18) 記載の予防または治療剤 ;

(20) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤 ;

(21) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、血中ガラクト

10

20

30

40

50

ース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤；

(22) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、請求項21記載の予防または治療剤；

(23) 剤形が徐放性製剤である、前記(15)記載の医薬組成物；

(24) 剤形が徐放性製剤である、前記(16)～(22)の何れかに記載の製剤；

(25) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効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；

(26) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

(27) 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、前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

(28) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

(29) (A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコ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、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬；

(30) (A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体

10

20

30

40

50

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 -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を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；

(31)(A)前記(1)~(14)の何れかに記載のピラゾール誘導體またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- 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、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻

10

20

30

40

50

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、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

(32) 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) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコ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 -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、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、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスフェラーゼ阻害薬、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；

(33) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコ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 -リノクト-アシッド-

10

20

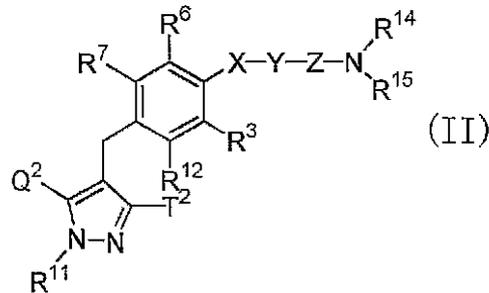
30

40

50

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、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β - 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、 α_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用；

(34) 一般式



〔式中、

R^{11} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6} アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール (C_{1-6} アルキル) 基であり；

Q^2 および T^2 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または 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり；

R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、または一般式 - A - R^{18} (式中の A は単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、- OCH₂ - または - CH₂O - であり、 R^{18} は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよ

10

20

30

40

50

いヘテロアリール基である)で表される基であり;

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり;

Yは単結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基であり(但し、単結合の場合、Xは単結合である);

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり;

R^{14} および R^{15} は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成し;

R^3 、 R^6 および R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり;

置換基群(i i)は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)スルファミド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、一般式- $CON(R^{19})R^{20}$ (式中の R^{19} および R^{20} は同一でも異

なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C_{1-6} アルキル)ウレイド基、 C_{2-7} アシルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル

基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有して

いてもよいヘテロアリール基、置換基として C_{1-6} アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基、および置換基として C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{1-4} 芳香族環状アミノ基である)

で表されるピラゾール誘導体またはその塩;等に関するものである。

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

C_{2-6} アルキル基とは、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2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記 C_{2-6} アルキル基をいう。 C_{1-6} アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオ

10

20

30

40

50

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。C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキル)基とは、上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、メトキシメトキシ基等の上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₂₋₆アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂₋₆アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C₂₋₆アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記C₁₋₆アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C₁₋₆アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)ウレイド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C₁₋₆アルキル)スルファミド基とは、上記C₁₋₆アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C₁₋₆アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C₂₋₇アシルアミノ基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基で置換されたアミノ基をいう。C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。C₃₋₇シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)基とは、上記C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキル(C₂₋₆アルコキシ)基とは、上記C₃₋₇シクロアルキル基で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C₂₋₆ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ペペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む上記C₃₋₇シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ(C₁₋₆アルキル)基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C₁₋₆アルキル基をいう。ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基とは、異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C₁₋₆アルコキシ基をいう。C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1~3環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール(C₁₋₆アルキル)基とは、上記アリール基で置換された上記C₁₋₆

10

20

30

40

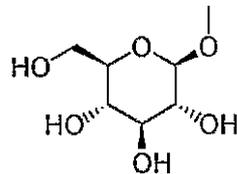
50

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

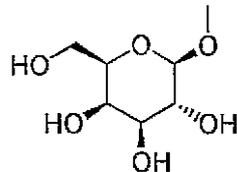
10

20

本発明において、例えば、R¹は水素原子またはヒドロキシ(C₂～6アルキル)基が好ましく、水素原子が更に好ましい。Tは式



または式



30

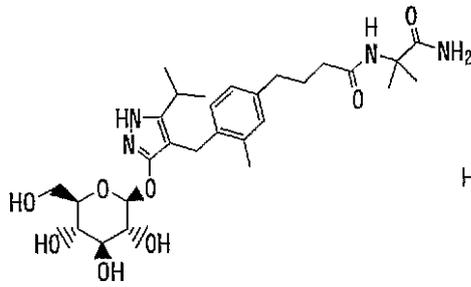
で表される基が好ましい。QはC₁～6アルキル基またはハロ(C₁～6アルキル)基が好ましく、C₁～6アルキル基が更に好ましい。QにおけるC₁～6アルキル基としては、エチル基またはイソプロピル基が好ましく、イソプロピル基が更に好ましい。Xは単結合または酸素原子が好ましい。更には、Xが単結合の場合、YはC₁～6アルキレン基またはC₂～6アルケニレン基が好ましく、トリメチレン基または1-プロペニレン基が更に好ましく、またXが酸素原子の場合、YはC₁～6アルキレン基が好ましく、エチレン基またはトリメチレン基が更に好ましい。Zはカルボニル基が好ましい。R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルコキシ(C₁～6アルコキシ)基、C₃～7シクロアルキル(C₂～6アルコキシ)基、または一般式-A-R⁸(式中のA及びR⁸は前記と同じ意味である)で表される基が好ましく、水素原子、塩素原子、フッ素原子又はメチル基が更に好ましい。R⁴およびR⁵はどちらか一方が1～3個の水酸基または一般式-CON(R⁹)R¹⁰(式中のR⁹およびR¹⁰は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(C₁～6アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ(C₁～6アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C₁～6アルキル)ウレイド基、C₂～7アシルアミノ基、C₁～6アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁～6アルキル基である

40

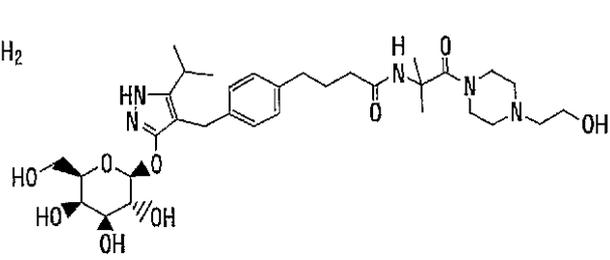
50

か、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基を有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子であるのが好ましく、どちらか一方が一般式 $-CON(R^{9A})R^{10A}$ (式中の R^{9A} および R^{10A} は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C_{1-6} アルキル基およびヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基から選択される基を有していてもよい C_{2-6} 環状アミノ基を形成する)で表される基を有する C_{1-6} アルキル基であり、他方が水素原子であるのが更に好ましい。 R^3 、 R^6 および R^7 は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、全て水素原子が更に好ましい。

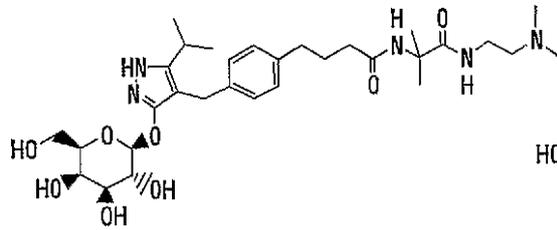
本発明における具体的な化合物としては、実施例1~116記載の化合物等を例示することができる。中でも、下記の化合物又はそれらの薬理的に許容される塩が好ましく、



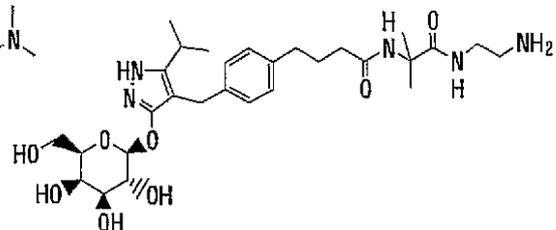
(実施例 4 4)



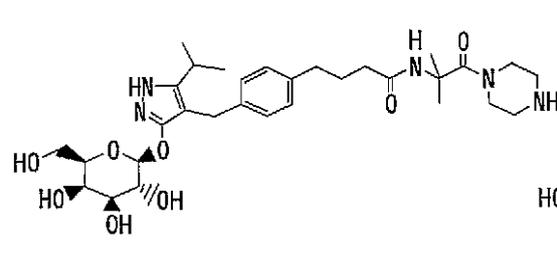
(実施例 4 8)



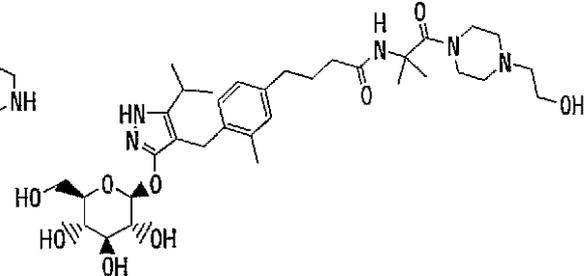
(実施例 5 2)



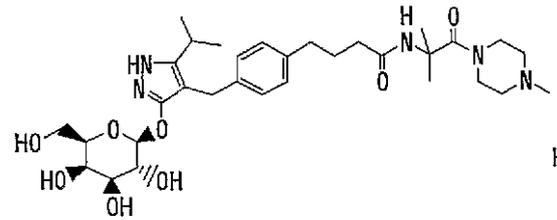
(実施例 5 6)



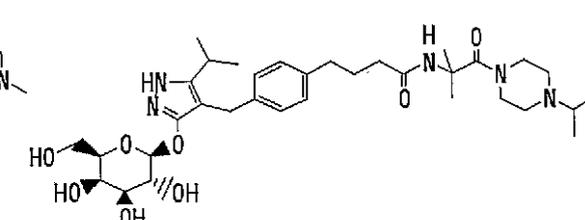
(実施例 5 7)



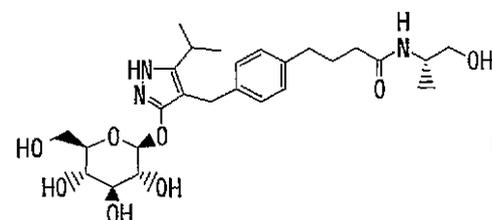
(実施例 5 9)



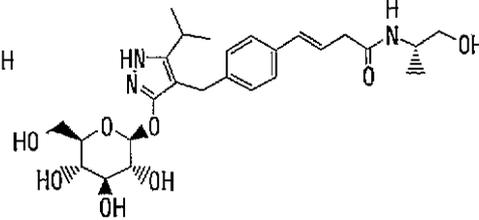
(実施例 6 1)



(実施例 6 2)



(実施例 6 6)



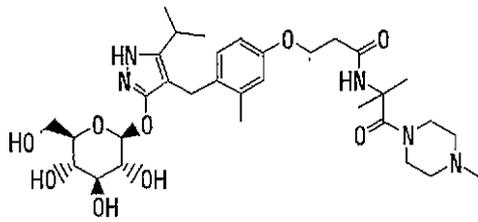
(実施例 7 3)

10

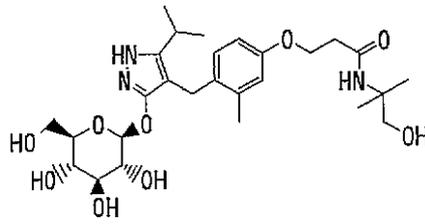
20

30

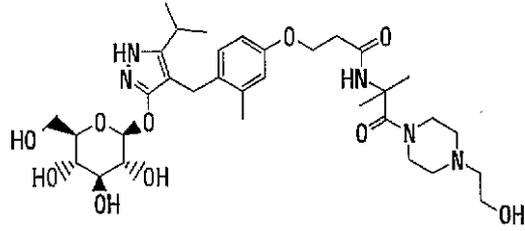
40



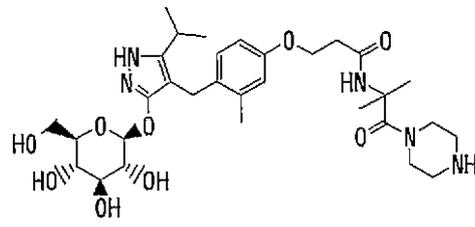
(実施例 85)



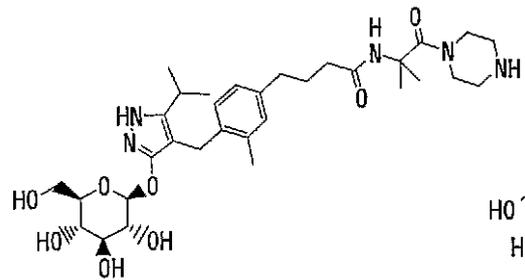
(実施例 87)



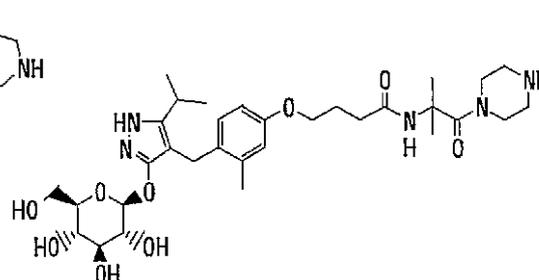
(実施例 89)



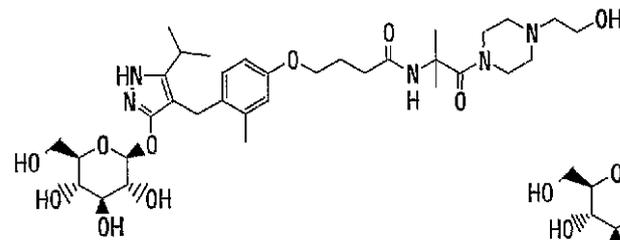
(実施例 99)



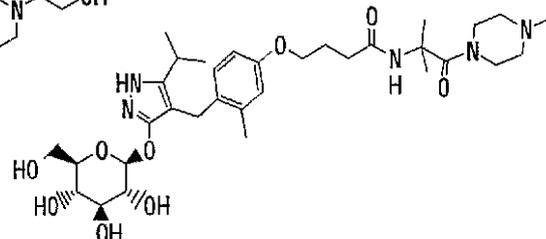
(実施例 103)



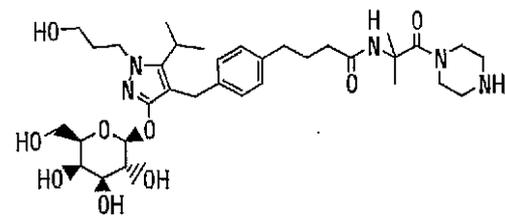
(実施例 105)



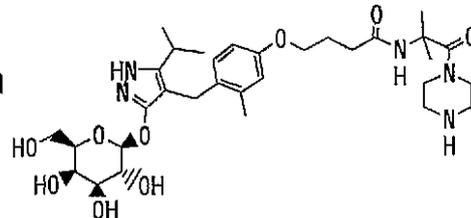
(実施例 106)



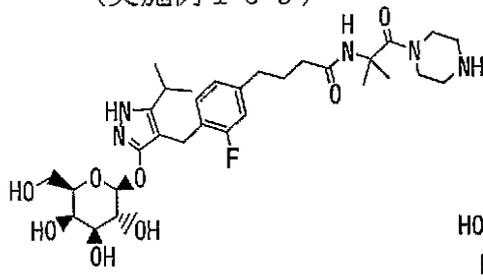
(実施例 107)



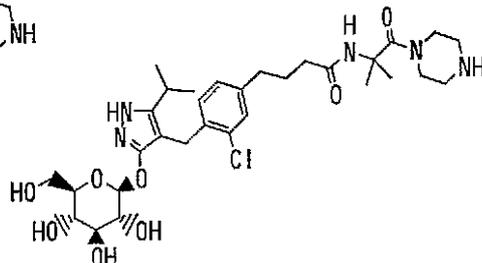
(実施例 109)



(実施例 112)



(実施例 115)



(実施例 116)

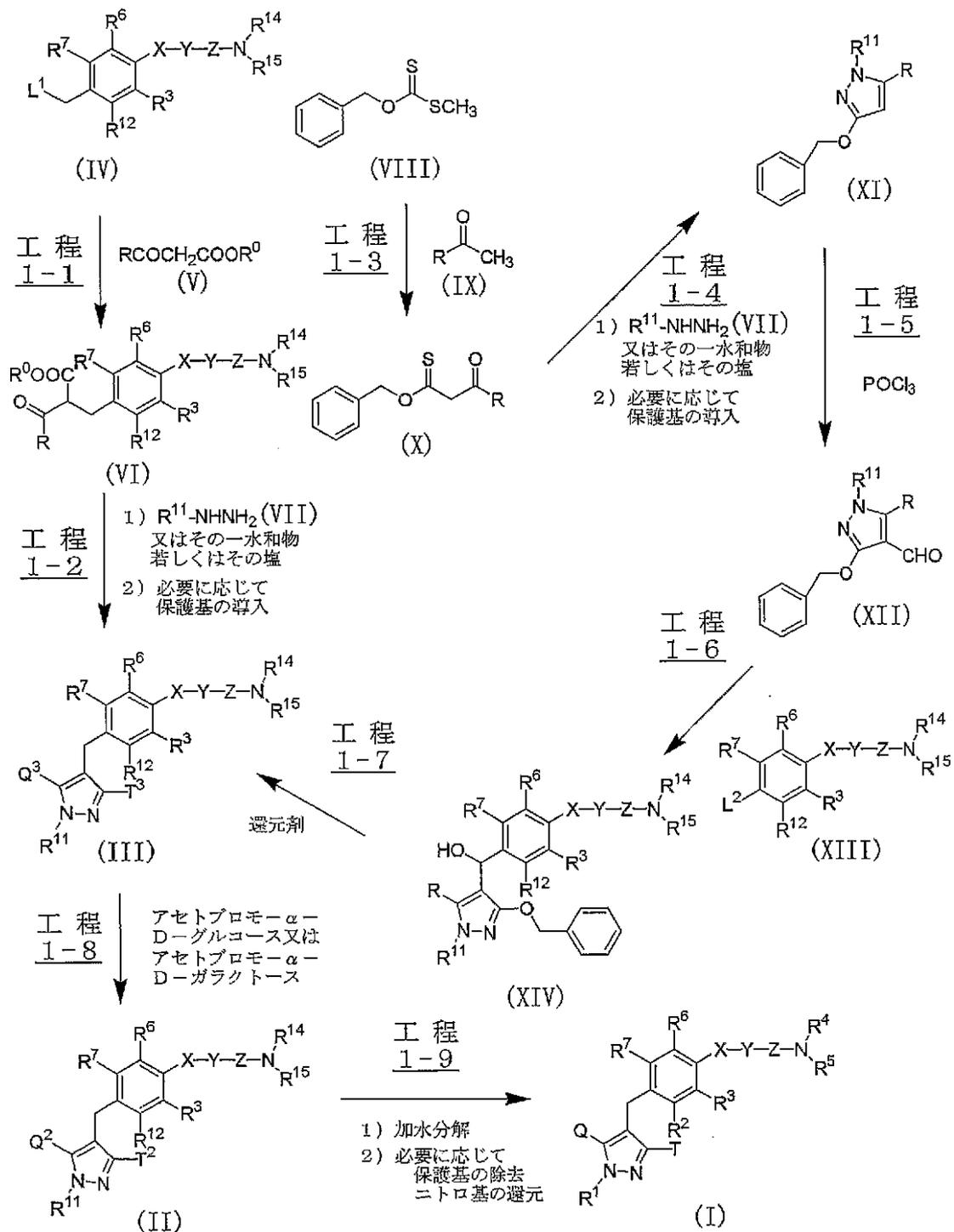
- (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} フェニル) メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロボキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロボキシ) - 2 - メチルフェニル) メチル} - 1 H - ピラゾール、4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル) メチル} - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール又はそれらの薬理学的に許容される塩が好ましい。

10

20

30

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



10

20

30

(式中の L^1 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、 L^2 は MgBr 、 MgCl 、 MgI 、 ZnI 、 ZnBr 、 ZnCl またはリチウム原子であり、 R は C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^0 は C_{1-6} アルキル基であり、 Q^3 および T^3 はどちらか一方が水酸基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

40

工程 1 - 1

前記一般式 (IV) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (V) 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、カリウム *tert*-ブトキシド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 (VI) で表される化合物を製造すること

50

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。

工程1-2

前記一般式(VI)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる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、メタノール、エタノール、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、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

10

工程1-3

前記一般式(VIII)で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式(IX)で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミド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(X)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、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常-20～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～1日間である。

20

工程1-4

前記一般式(X)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(XI)で表されるベンジロキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

30

工程1-5

前記一般式(XI)で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN,N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、Vilsmeier反応を行うことにより前記一般式(XII)で表されるピラゾールアルデヒド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、N,N-ジメチルホルムアミド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。

工程1-6

前記一般式(XII)で表される化合物と前記一般式(XIII)で表されるグリニャール試薬、Reformatsky試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式(XIV)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-78～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～1日間である。

40

工程1-7

前記一般式(XIV)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式

50

(XIV)で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常0～還流温度にて30分間～1日間酸処理することにより前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。尚、得られた前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

工程1-8

(1)前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかが C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ-D-グルコースまたはアセトプロモ-D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式(II)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、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、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。

(2)前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかがハロ(C_{1-6} アルキル)基である場合、相当する前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ-D-グルコースまたはアセトプロモ-D-ガラクトースを用いて、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ることにより相当する本発明の前記一般式(II)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、テトラヒドロフラン、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。

(3)前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかが C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ-D-グルコースまたはアセトプロモ-D-ガラクトースを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムブロミド、テトラ(n-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによっても相当する本発明の前記一般式(II)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、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、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。

尚、得られた前記一般式(II)で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用してもよい。

工程1-9

前記一般式(II)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0～還流温度であり

10

20

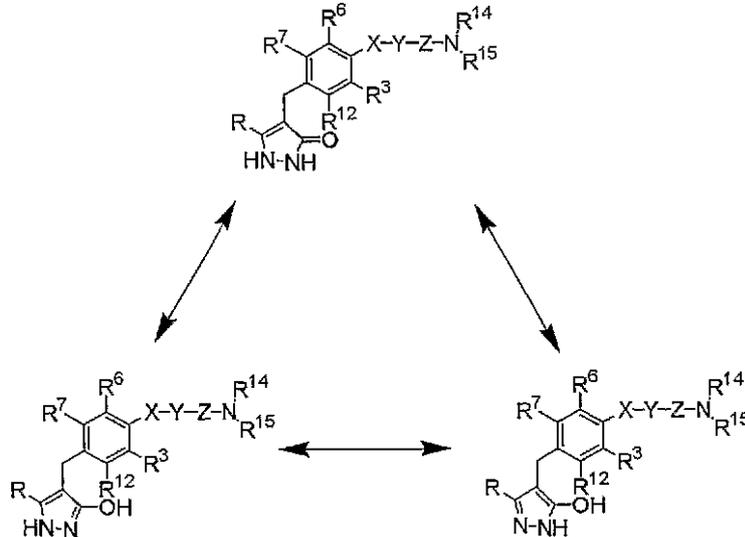
30

40

50

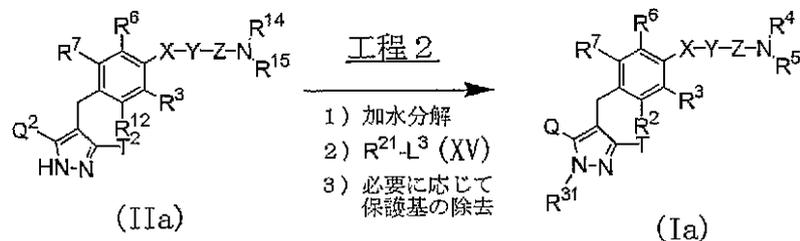
、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。上記の如く、加水分解後、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 及び/又は R^{15} に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、 R^2 にニトロ基を有する前記一般式(I)の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常30分間～1日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

尚、出発原料である前記一般式(III)で表される化合物の内、 R^{11} が水素原子である化合物には、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が、前記一般式(III)で表される化合物には何れの化合物も含まれる。



(式中の R 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 X 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

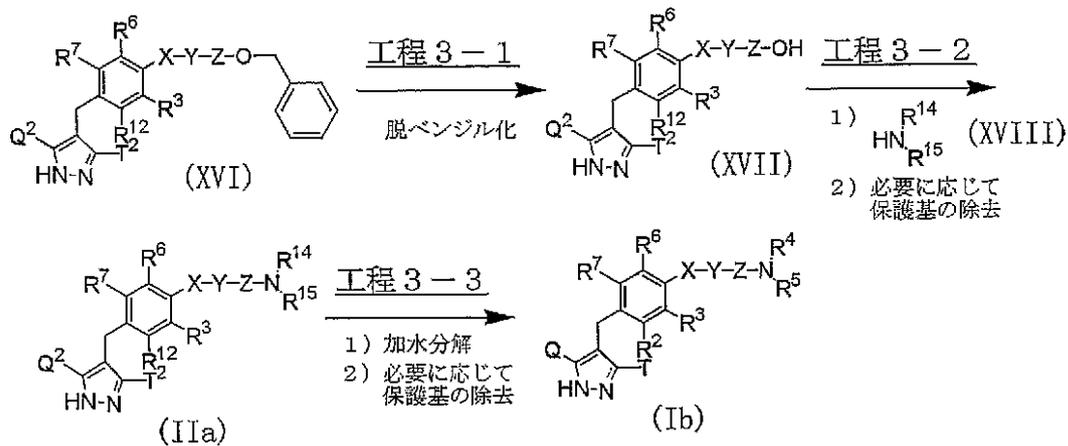


(式中の L^3 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^2 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)基であり、 R^{31} は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6} アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^1

²、 R^{14} 、 R^{15} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)
 工程 2

前記一般式 (I Ia) で表される化合物を前記工程 1 - 9 と同様の方法により加水分解した後、前記一般式 (X V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N -アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。 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、エタノール、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、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げる
 10

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 が水素原子である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 X 、 Y および Z は前記と同じ意味をもつ)

工程 3 - 1

前記一般式 (X V I) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元してベンジル基を除去することにより、前記一般式 (X V I I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げる
 30

工程 3 - 2

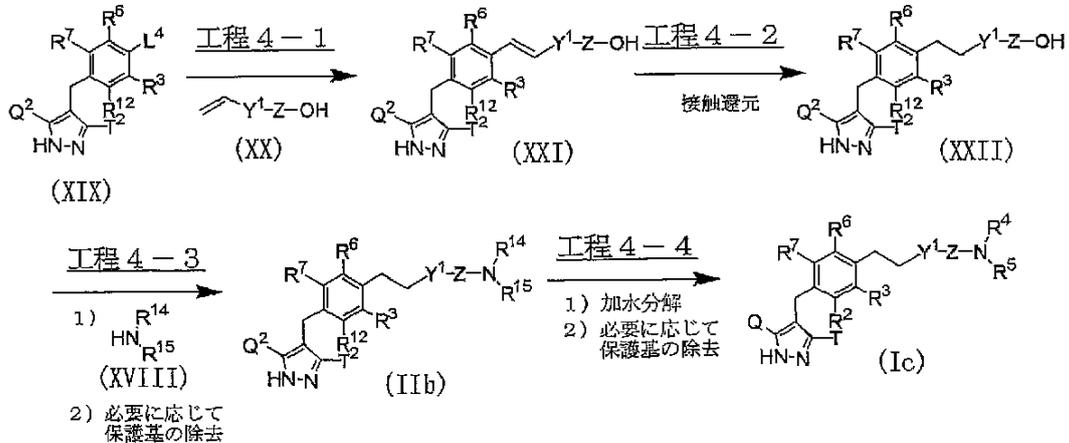
前記一般式 (X V I I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、 N, N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I Ia) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、 N, N -ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げる
 40

工程 3 - 3

前記一般式 (I Ia) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I b) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メ
 50

タノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げるができる。その反応温度は通常0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間 ~ 1日間である。工程1 - 9同様、加水分解後、R^{1 2}、R^{1 4}及び/又はR^{1 5}に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R¹が水素原子であり、Xが単結合であり、YがC₂₋₆アルキレン基又はC₂₋₆アルケニレン基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中のL⁴は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり、Y¹は単結合又はC₁₋₄アルキレン基であり、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{1 2}、R^{1 4}、R^{1 5}、Q、Q²、T、T²およびZは前記と同じ意味をもつ)

工程 4 - 1

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

工程 4 - 2

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

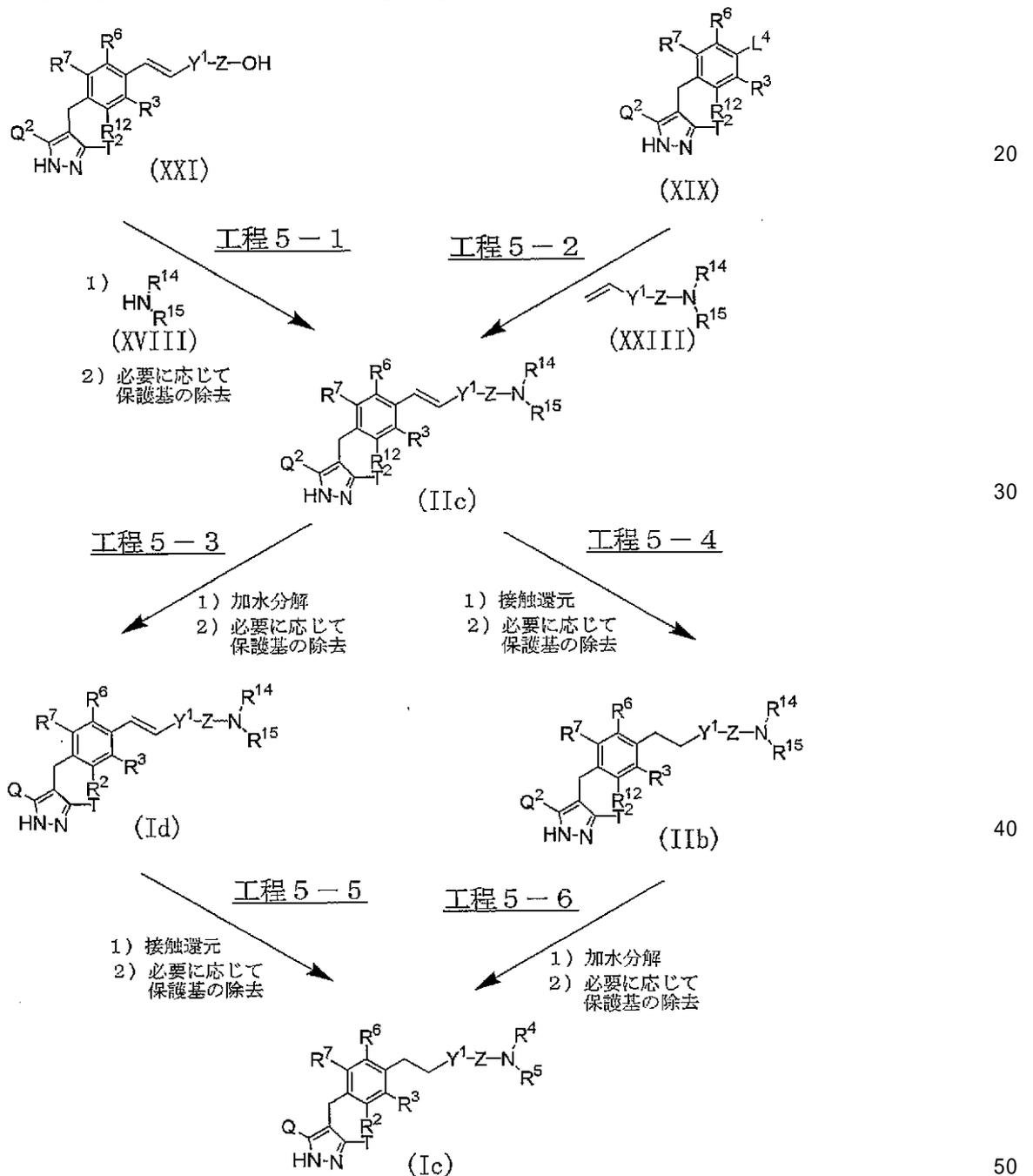
工程 4 - 3

前記一般式(XXII)で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式(XVIII)で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基

を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I b) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

工程 4 - 4

前記一般式 (I I b) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。工程 1 - 9 同様、加水分解後、R^{1 2}、R^{1 4} 及び / 又は R^{1 5} に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。



(式中の L^4 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 Q 、 Q^2 、 T 、 T^2 、 Y^1 および Z は前記と同じ意味をもつ)

工程 5 - 1

前記一般式 (X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、 N 、 N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、 N 、 N - ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0 \sim$ 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 1 時間 ~ 2 日間である。

10

工程 5 - 2

前記一般式 (X I X) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (X X I I I) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *t e r t* - ブトキシド、カリウム *t e r t* - ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に *H e c k* 反応を行うことにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表される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、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0 \sim$ 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 1 時間 ~ 2 日間である。

20

工程 5 - 3

前記一般式 (I I c) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 $0 \sim$ 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 30 分間 ~ 1 日間である。工程 1 - 9 同様、加水分解後、 R^{12} 、 R^{14} 及び / 又は R^{15} に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

30

工程 5 - 4

前記一般式 (I I c) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (I I b) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0 \sim$ 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 1 時間 ~ 2 日間である。

40

工程 5 - 5

前記一般式 (I d) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0 \sim$ 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 1 時間 ~ 2 日間である。

50

工程 5 - 6

前記一般式 (I I b) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。工程 1 - 9 同様、加水分解後、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,4}$ 及び / 又は $R^{1,5}$ に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

10

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

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

20

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

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2 つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス (Z) 体の化合物またはトランス (E) 体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、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。

30

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基 (グルコピラノシル部分又はガラクトピラノシル部分の水酸基、場合により R^1 、 R^2 、 R^4 や R^5 に存在する水酸基)、環状アミノ基 (R^1 が水素原子の場合) およびアミノ基 (R^1 、 R^2 、 R^4 や R^5 がアミノ基を有する置換基である場合) から選択される 1 以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、アリーール (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル (C_{2-7} アシル) 基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{2-7} アルコキシカルボニル) 基、(C_{2-7} アシルオキシ) メチル基、1 - (C_{2-7} アシルオキシ) エチル基、(C_{2-7} アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1 - [(C_{2-7} アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C_{3-7} シクロアルキル) オキシカルボ

40

50

ニルオキシメチル基、1 - [(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げることができる。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ (C₂₋₇アシル) 基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル (C₂₋₇アシル) 基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、アリール (C₂₋₇アルコキシカルボニル) 基とは、ベンジルオキシカルボニル基等の、前記アリール基で置換された前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいい、C₁₋₆アルコキシ (C₂₋₇アルコキシカルボニル) 基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいい、(C₂₋₇アシルオキシ) メチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO - 置換されたヒドロキシメチル基をいい、1 - (C₂₋₇アシルオキシ) エチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO - 置換された1 - ヒドロキシエチル基をいい、(C₂₋₇アルコキシカルボニル) オキシメチル基とは、前記C₂₋₇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い、1 - [(C₂₋₇アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO - 置換された1 - ヒドロキシエチル基をいう。また、(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニル基とは、前記C₃₋₇シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記 (C₃₋₇シクロアルキル) オ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い、1 - [(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基とは、上記 (C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニル基でO - 置換された1 - ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

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

また、本発明の化合物は、SGLT1活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻

10

20

30

40

50

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、 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 - β -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated β -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)、
10 上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、
20 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 -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。

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。
30

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

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。

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(isagliptazine)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 / アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン(bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CL
40
50

X - 0900、MBX - 668、MBX - 675、S - 15261、GW - 544、AZ - 242、LY - 510929、AR - H049020、GW - 501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

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のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

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

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、またRO - 28 - 1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

SGLT2活性阻害薬としては、T - 1095を始め、特開平10 - 237089号公報、特開2001 - 288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

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

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、N

10

20

30

40

50

N - 4 2 0 1、C P - 3 6 8 2 9 6 等が挙げられ、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬としては、R - 1 3 2 9 1 7 等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、A Z D - 7 5 4 5 等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、F R - 2 2 5 6 5 9 等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体としては、エキセンジン - 4 (e x e n d i n - 4)、C J C - 1 1 3 1 等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニストとしては、A Z M - 1 3 4、L Y - 3 1 5 9 0 2 が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬及びグルカゴン様ペプチド - 1 は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

10

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、トルレストット、エバルレストット、A D N - 1 3 8、B A L - A R I 8、Z D - 5 5 2 2、A D N - 3 1 1、G P - 1 4 4 7、I D D - 5 9 8、フィダレストット、ソルビニール、ポナルレストット (p o n a l r e s t a t)、リサレストット (r i s a r e s t a t)、ゼナレストット (z e n a r e s t a t)、ミナルレストット (m i n a l r e s t a t)、メトソルビニール、A L - 1 5 6 7、イミレストット (i m i r e s t a t)、M - 1 6 2 0 9、T A T、A D - 5 4 6 7、ゾボルレストット、A S - 3 2 0 1、N Z - 3 1 4、S G - 2 1 0、J T T - 8 1 1、リンドルレストット (l i n d o l r e s t a t) 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理に好ましい。

20

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、O P B - 9 1 9 5、A L T - 9 4 6、A L T - 7 1 1、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、L Y - 3 3 3 5 3 1、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。

30

- 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N F - B 阻害薬としては、デクスリポタム (d e x l i p o t a m) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬としては、G P I - 5 6 9 3 等が挙げられ、カルニチン誘導體としては、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、S T - 2 6 1 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、E G B - 7 6 1、ピモクロモル、スロデキシド及びY - 1 2 8 は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

40

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

ヒドロキシメチルグルタルилコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (l o v a s t a t i n)、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、S C - 4 5 3 5 5、S Q - 3 3 6 0 0、C P - 8 3 1 0 1、B B - 4 7 6、L - 6 6 9 2 6 2、S - 2 4 6 8、D M P - 5 6 5、U - 2 0 6 8 5、B A Y - x - 2 6 7 8、B A Y - 1 0 - 2 9 8 7、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 (c o

50

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

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白質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-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。

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。

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

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

10

20

30

40

50

が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リ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。

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-レギュレー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、サイトロ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、ブプロピオン、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、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチ

10

20

30

40

50

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。

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、塩酸ベナゼプリル、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。

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。

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。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU-、PNU-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。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサ

10

20

30

40

50

ゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ポピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン(moxonidine)、ロフェキシジン(lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

10

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、塩酸サルボグレラート、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。

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。

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

20

30

40

50

ーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-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、SGLT2活性阻害薬、 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

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜附着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第W099/10010号パンフレット、国際公開第W099/26606号パンフレット、特開2001-2567号公報）も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組み合わせる使用する場合、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

30

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

40

【実施例】

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

参考例1

2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.63g

50

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

¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm:

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

参考例2

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

水素化ナトリウム(60%、3.85g)のテトラヒドロフラン(250mL)懸濁液に4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル(15.2g)を加え、0 で10分間攪拌した。反応混合物に4-プロモベンジルプロミド(20g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン(10mL)溶液にヒドラジン1水和物(8.01g)を加え、100 で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(20mL)を加え、室温で2時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶を水、n-ヘキサンで順次洗浄した。減圧下40 で乾燥して標記化合物(11.5g)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm:

1.07(6H, d, J=7.1Hz), 2.75-2.9(1H, m), 3.55(2H, s), 7.05-7.15(2H, m), 7.35-7.45(2H, m)

参考例3

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-プロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-プロモフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン(5.0g)の塩化メチレン(50mL)懸濁液に、アセトプロモ-D-グルコース(7.0g)、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(5.3g)、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(8.5mL)を加え、室温で一晩攪拌した。有機層を分取し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して標記化合物(4.12g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ppm:

1.1-1.25(6H, m), 1.86(3H, s), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.06(3H, s), 2.85-2.95(1H, m), 3.58(1H, d, J=16.2Hz), 3.64(1H, d, J=16.2Hz), 3.8-3.95(1H, m), 4.15(1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.32(1H, dd, J=12.4Hz, 3.9Hz), 5.15-5.35(3H, m), 5.53(1H, d, J=7.5Hz), 6.95-7.05(2H, m), 7.3-7.4(2H, m)

参考例4

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-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

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)-

10

20

30

40

50

4 - { (4 - ブロモフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3 . 0 g)、3 - ブテン酸 (1 . 0 g) のアセトニトリル (1 5 m L) 溶液に、トリエチルアミン (2 . 4 g)、酢酸パラジウム (I I) (0 . 1 1 g) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (0 . 2 9 g) を加え、遮光下で一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル ~ 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 7 4 g) を得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 8 4 (3 H , s) , 2 . 0 1 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 0 5 (3 H , s) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 - 3 . 3 (2 H , m) , 3 . 5 9 (1 H , d , J = 1 6 . 0 H z) , 3 . 6 6 (1 H , d , J = 1 6 . 0 H z) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 4 . 1 8 (1 H , d d , J = 1 2 . 3 H z , 1 . 8 H z) , 4 . 3 3 (1 H , d d , J = 1 2 . 3 H z , 3 . 8 H z) , 5 . 1 5 - 5 . 3 5 (3 H , m) , 5 . 4 - 5 . 5 (1 H , m) , 6 . 2 - 6 . 3 (1 H , m) , 6 . 4 - 6 . 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 (2 H , m) , 7 . 2 - 7 . 3 (2 H , m)

10

参考例 5

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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ブテン酸の代わりにアクリル酸を用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た

20

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 1 9 (6 H , d , J = 7 . 3 H z) , 1 . 8 4 (3 H , s) , 2 . 0 1 (3 H , s) , 2 . 0 4 (3 H , s) , 2 . 0 5 (3 H , s) , 2 . 8 5 - 3 . 0 (1 H , m) , 3 . 6 6 (1 H , d , J = 1 6 . 2 H z) , 3 . 7 3 (1 H , d , J = 1 6 . 2 H z) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 2 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 H z , 2 . 2 H z) , 4 . 3 4 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 H z , 4 . 1 H z) , 5 . 1 5 - 5 . 3 5 (3 H , m) , 5 . 5 (1 H , d , J = 7 . 7 H z) , 6 . 4 (1 H , d , J = 1 5 . 7 H z) , 7 . 1 5 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 7 1 (1 H , d , J = 1 5 . 7 H z)

30

【実施例 1】

4 - ({ 4 - [3 - (カルバモイルメチルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 3 4 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液にグリシンアミド塩酸塩 (0 . 1 2 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 9 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 1 5 g) およびトリエチルアミン (0 . 2 7 g) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に 5 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 5 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 C A P C E L L P A K U G 1 2 0 O D S , 5 μ m , 1 2 0 , 2 0 × 5 0 m m , 流速 3 0 m L / 分リニアグラジェント , 水 / アセトニトリル = 9 0 / 1 0 ~ 1 0 / 9 0) で精製し 4 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - (カルバモイルメチルカルバモイル) プロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 0 3 g) を得た。これをメタノール (1 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素粉末 (0 . 0 1 g) 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、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0 . 0 2 g) を得た。

40

¹ H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

50

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.6 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.9 (6H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例2】

4 - ({ 4 - (3 - カルバモイルプロピル) フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに塩化アンモニウムを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.3 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.8 (3H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

10

【実施例3】

4 - ({ 4 - [3 - (2 - カルバモイルエチルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-アミノプロピオンアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.15 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.4 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (6H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

20

【実施例4】

4 - ({ 4 - [3 - (2 - アミノエチルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1,2-ジアミノエタン塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.8 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.2 - 3.4 (6H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

30

【実施例5】

4 - ({ 4 - [3 - (3 - アミノプロピルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1,3-ジアミノプロパン塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.6 - 1.7 (2H, m), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

40

【実施例6】

4 - ({ 4 - [3 - (4 - アミノブチルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1,4-ジアミノブタン塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

50

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

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.45 - 1.65 (4H, m), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 7】

4 - { (4 - { 3 - { (S) - 1 - カルバモイル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L - チロシンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.7 - 1.8 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J = 13.9\text{ Hz}$, 9.3 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 13.9\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 9.3\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 5.0 - 5.1 (1H, m), 6.65 - 6.75 (2H, m), 6.95 - 7.15 (6H, m)

【実施例 8】

4 - { [4 - (3 - ベンジルカルバモイルプロピル) フェニル] メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにベンジルアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 4.33 (2H, s), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m), 7.15 - 7.45 (5H, m)

【実施例 9】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - フェネチルカルバモイルプロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにフェネチルアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.75 - 1.9 (2H, m), 2.12 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.51 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (6H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.15 (1H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.05 - 7.3 (7H, m)

【実施例 10】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - [3 - (3 - ピリジルメチルカルバモイル) プロピル] フェニル } メチル) - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 3 - ピコリルアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 4.37 (

10

20

30

40

50

2 H, s), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m), 7.35 - 7.45 (1 H, m), 7.7 - 7.8 (1 H, m), 8.4 - 8.45 (1 H, m), 8.45 - 8.5 (1 H, m)

【実施例 1 1】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - {3 - [2 - (2 - ピリジル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - (2 - アミノエチル) ピリジンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6 H, m), 1.75 - 1.9 (2 H, m), 2.11 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.51 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 - 3.0 (3 H, m), 3.25 - 3.45 (4 H, m), 3.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.6 - 3.9 (4 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 6.95 - 7.15 (4 H, m), 7.2 - 7.35 (2 H, m), 7.7 - 7.8 (1 H, m), 8.4 - 8.5 (1 H, m)

【実施例 1 2】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - {3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N, N - ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.17 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.25 (6 H, s), 2.42 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 2.57 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.25 - 3.4 (6 H, m), 3.6 - 3.9 (4 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m)

【実施例 1 3】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - {3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 4 - (2 - アミノエチル) モルホリンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.17 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.4 - 2.55 (6 H, m), 2.58 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.25 - 3.45 (6 H, m), 3.6 - 3.9 (8 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m)

【実施例 1 4】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (3 - {2 - [ビス(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル) エチレンジアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.18 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.5 - 2.7 (8 H, m), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.25 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 3.3 - 3.4 (4 H, m), 3.5 - 3.9 (8 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m)

10

20

30

40

50

【実施例 15】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジアミノプロパンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.2 (6 H, m), 1.6 - 1.75 (2 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.17 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.5 - 2.75 (8 H, m), 2.8 - 2.95 (1 H, m), 3.21 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 3.25 - 3.45 (4 H, m), 3.5 - 3.9 (8 H, m), 5.0 - 5.15 (1 H, m), 7.0 - 7.2 (4 H, m)

10

【実施例 16】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - { 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N, N - ジメチル - 1, 3 - ジアミノプロパンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.1 - 1.15 (6 H, m), 1.6 - 1.75 (2 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.16 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.22 (6 H, s), 2.3 - 2.35 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.17 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.25 - 3.45 (4 H, m), 3.6 - 3.9 (4 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m)

20

【実施例 17】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - (イミダゾール - 1 - イル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 1 - (2 - アミノエチル) イミダゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.1 - 1.15 (6 H, m), 1.8 - 2.0 (4 H, m), 2.17 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.14 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 3.3 - 3.45 (4 H, m), 3.6 - 3.9 (4 H, m), 4.03 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 6.9 - 7.0 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (5 H, m), 7.6 - 7.7 (1 H, m)

30

【実施例 18】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) カルバモイルプロピル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H, m), 1.8 - 1.95 (2 H, m), 2.18 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.27 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 3.3 - 3.5 (4 H, m), 3.57 (2 H, t, J = 5.9 Hz), 3.6 - 3.9 (4 H, m), 5.0 - 5.1 (1 H, m), 7.0 - 7.15 (4 H, m)

40

【実施例 19】

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] カルバモイルプロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 2 1 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 3 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 9 5 (9 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 2 0】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル) エチル] カルバモイルプロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 2 2 (3 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 7 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 9 (8 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 2 1】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 2 3 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 9 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (1 0 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 2 2】

4 - [(4 - { 3 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L - アラニンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 3 2 (3 H , d , J = 7 . 2 H z) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 5 - 2 . 2 5 (2 H , m) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (4 H , m) , 4 . 3 2 (1 H , q , J = 7 . 2 H z) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 2 3】

4 - [(4 - { 3 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L - セリンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.2 - 2.3 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (6H, m), 4.4 (1H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.05 - 7.15 (4H, m)

【実施例 24】

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.58 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 25】

4 - [(4 - { 3 - [2 - (アセチルアミノ) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N - アセチルエチレンジアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.8 - 1.95 (5H, m), 2.16 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.2 - 3.45 (8H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.15 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 26】

4 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルバモイルプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (32 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に塩化アンモニウム (8 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15 mg) およびトリエチルアミン (21 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に 5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm , 120, 20 \times 50 mm, 流速 30 mL / 分リニアグラジェント, 水 / アセトニトリル = 90 / 10 ~ 10 / 90) で精製して標記化合物 (7 mg) を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.05 - 3.15 (2H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.15 (1H, m), 6.15 - 6.35 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 15.6\text{ Hz}$), 7.1 - 7.2 (2H, m), 7.2 - 7.3 (2H, m)

【実施例 27】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ビニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

10

20

30

40

50

塩化アンモニウム代わりに2 - アミノ - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオール、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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 3 (3 H , s) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (8 H , m) , 5 . 0 5 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 6 4 (1 H , d , J = 1 5 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 2 - 7 . 3 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (3 H , m)

10

【実施例 2 8】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル } ビニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

塩化アンモニウム代わりにトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

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

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 1 \text{ Hz } , 5 . 3 \text{ Hz }) , 3 . 7 - 3 . 9 (9 H , m) , 5 . 0 5 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 6 9 (1 H , d , J = 1 5 . 7 \text{ Hz }) , 7 . 2 4 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 4 5 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 1 5 . 7 \text{ Hz })

30

【実施例 2 9】

4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } ビニル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

塩化アンモニウム代わりに2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミド、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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

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

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 5 2 (6 H , s) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 7 (1 H , d d , J = 1 1 . 9 \text{ Hz } , 5 . 1 \text{ Hz }) , 3 . 7 - 3 . 9 (3 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 6 (1 H , d , J = 1 5 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 2 4 (2 H , d , J = 8 . 4 \text{ Hz }) , 7 . 4 - 7 . 5 (3 H , m)

【実施例 3 0】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

50

2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオン酸 (0 . 5 g) の塩化メチレン (5 m L) 溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 6 1 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 4 3 g)、2 - アミノエタノール (1 . 1 6 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール (5 m L) に溶解した後、10%パラジウム炭素粉末 (0 . 1 0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) エタノール (0 . 1 1 g) を得た。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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (7 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 溶液に1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (3 2 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 3 m g)、2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) エタノール (0 . 1 1 g) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 2 5 m L) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0 . 0 9 m L) を加えた後、水 (1 m L) で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 C A P C E L L P A K U G 1 2 0 O D S , 5 μ L , 1 2 0 , 2 0 × 5 0 m m , 流速 3 0 m L / 分) にアグラージェント、水 / メタノール = 9 0 / 1 0 ~ 1 0 / 9 0) で精製し、3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - (4 - { (1 E) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - メチルエチルカルバモイル] プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1 4 m g) を得た。これをメタノール (0 . 5 m L) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (7 m g) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (1 1 m g) を得た。

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

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (6 H , m) , 3 . 5 6 (2 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz}) , 3 . 6 - 3 . 9 (4 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 3 1】

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルバモイルメチルカルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノエタノールの代わりにグリシンアミド塩酸塩及びトリエチルアミンを用いて実施例 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 2 2 (2 H , t , J = 7 . 5 \text{ Hz}) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 7 \text{ Hz}) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (6 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

参考例 6

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

アセトプロモ - - D - グルコースの代わりにアセトプロモ - - D - ガラクトースを用いて参考例 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 1 7 (6 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 8 8 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s)

, 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.05 - 4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 3.5 Hz), 5.35 - 5.45 (2H, m), 5.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.3 - 7.4 (2H, m)

参考例 7

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.26 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.6 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.69 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.05 - 4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 3.5 Hz), 5.3 - 5.5 (3H, m), 6.2 - 6.3 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.0 - 7.1 (2H, m), 7.2 - 7.3 (2H, m), 10.0 - 12.0 (1H, br)

【実施例 3 2】

3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 3.6 Hz), 3.55 - 3.8 (10H, m), 3.85 - 3.9 (1H, m), 5.05 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 3 3】

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

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

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m),
2.19 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.
85 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 9.7\text{ Hz}$, 3.4 Hz)
3.55 - 3.65 (1H, m), 3.65 - 3.8 (5H, m), 3.85 - 3.9
(1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例34】

4 - ({ 4 - { 3 - (2 - アミノエチルスルファモイル) プロピル } フェニル } メチル)
- 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

アリルスルホン酸ナトリウム (2.0 g) の塩化チオニル (10.4 mL) 懸濁液を 7
0 に加熱して、1.5日間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を再度無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した後、溶媒を減圧下留去してアリルスルホニルクロリド (1.26 g) を得た。N - ベンジルオキシカルボニル - 1, 2 - ジアミノエタン塩酸塩 (0.82 g)、トリエチルアミン (0.63 g) の塩化メチレン (5 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0.25 g) を室温で加え、一晚攪拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。有機層を 1 mol / L 塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) アリルスルホンアミド (82 mg) を得た。これをアセトニトリル (0.25 mL) に溶解し、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 - プロモフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (70 mg)、トリエチルアミン (57 mg)、酢酸パラジウム (II) (3 mg) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (7 mg) を加え、遮光下、一晚還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をメタノール (0.5 mL) に溶解した。この溶液に 5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL , 120 , 20 \times 50 mm, 流速 30 mL / 分) に精製して 4 - ({ 4 - (1E) - 3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチルスルファモイル) プロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (14 mg) を得た。これをメタノール (0.5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (5 mg) 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、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (10 mg) を得た。

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

1.1 - 1.2 (6H, m), 2.0 - 2.1 (2H, m), 2.65 - 2.75 (4H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.05 (4H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.05 - 7.2 (4H, m)

【実施例35】

4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルスルファモイル } プロピル } フェニル } メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (Tetrahedron, 1991, Vol. 47, No. 2, pp. 259 - 270; 3.9 g)、トリエチルアミン (2.7 g) の塩化メチレン (15 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0.75 g) を室温で加え、一晚攪拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。有機層を 1 mol / L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N - { 1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチル } アリルスルホンア

10

20

30

40

50

ミド (0.48 g) を得た。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 - プロモフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.40 g)、N - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチル]アリルスルホンアミド (0.48 g) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.32 g)、酢酸パラジウム (II) (14 mg)、トリス (2 - メチルフェニル)ホスフィン (39 mg) を加え、遮光下、一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル) で精製して 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 - { (1E) - 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルスルファモイル]プロパ - 1 - エニル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.11 g) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、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 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (95 mg) を得た。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 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (50 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (19 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (13 mg) を加え、アンモニアを約2分間通液した。室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.09 mL) を加えた後、水 (1 mL) で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ L, 120, 20 \times 50 mm, 流速 30 mL / 分リニアグラージェント, 水 / メタノール = 90 / 10 ~ 10 / 90) で精製し標記化合物 (14 mg) を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 2.0 - 2.15 (2H, m), 2.7 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.8 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.1 (2H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.15 (1H, m), 7.05 - 7.2 (4H, m)

参考例 8

ヒドロキシピバリン酸ベンジル

ヒドロキシピバリン酸 (3 g) および炭酸カリウム (3.9 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液にベンジルブロミド (2.9 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して標記化合物 (4.7 g) を得た。

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

1.22 (6H, s), 2.33 (1H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 3.58 (2H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 5.15 (2H, s), 7.3 - 7.4 (5H, m)

参考例 9

4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (2.7 g)、ヒドロキシピバリン酸ベンジル (4.7 g) およびトリフェニルホスフィン (6.4 g) のテトラヒドロフラン (22 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、11 mL) を加え室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 4 / 1) で精製して標記化

10

20

30

40

50

合物 (0.97 g) を得た。

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

1.36 (6H, s), 4.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.9 - 7.0 (2H, m), 7.2 - 7.35 (5H, m), 7.75 - 7.85 (2H, m), 9.89 (1H, s)

参考例 10

[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メタノール
4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド (0.97 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (59 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 2) で精製して標記化合物 (0.95 g) を得た。

10

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

1.34 (6H, s), 1.51 (1H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 3.99 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 5.15 (2H, s), 6.8 - 6.9 (2H, m), 7.25 - 7.35 (7H, m)

参考例 11

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オン

20

[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メタノール (0.95 g) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (0.48 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.26 mL) を加え 1 時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸 [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%、139 mg) および 4 - メチル - 3 - オキソ吉草酸エチル (0.52 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に加え、15 時間加熱還流した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のエタノール (10 mL) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (0.16 mL) を加え、室温で二日間攪拌した。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 = 30 / 1 ~ 20 / 1) で精製して標記化合物 (0.25 g) を得た。

30

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

1.15 (6H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.32 (6H, s), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.7 - 6.8 (2H, m), 7.05 - 7.15 (2H, m), 7.2 - 7.35 (5H, m)

参考例 12

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 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

40

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オン (0.25 g)、アセトブロモ - D - グルコース (0.48 g) およびベンジルトリ (n - ブチル) アンモニウムクロリド (0.18 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.35 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。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: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 3) で精製して標記化合物 (0.28 g) を得た。

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

50

1.16 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, s), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.2 Hz), 5.13 (2H, s), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.55 - 5.65 (1H, m), 6.7 - 6.75 (2H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.25 - 7.35 (5H, m)

参考例 13

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 - (2 - カルボキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.28 g) をメタノール (6 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (54 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0.25 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.16 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (6H, s), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.6 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.0 Hz), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.4 - 5.45 (1H, m), 6.7 - 6.8 (2H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m)

【実施例 36】

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 - { 2 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.13 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に L - アラニンアミド塩酸塩 (46 mg)、トリエチルアミン (0.08 mL)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (38 mg) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (0.11 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。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 = 20/1 ~ 10/1) で精製して標記化合物 (0.14 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.8 - 3.9 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 4.3 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.1 Hz), 4.4 - 4.55 (1H, m), 5.15 - 5.4 (4H, m), 5.58 (1H, d

10

20

30

40

50

, J = 8.0 Hz), 6.2 - 6.35 (1H, br), 6.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.7 - 6.8 (2H, m), 7.0 - 7.1 (2H, m)

【実施例 37】

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 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジ(メチル)エチルカルバモイル]} - 2 - メチルプロポキシ}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

L - アラニンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例 36 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.6 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.9 - 4.0 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 2.2 Hz), 4.3 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 4.0 Hz), 5.05 - 5.15 (2H, m), 5.25 - 5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.75 - 6.9 (3H, m), 7.0 - 7.1 (2H, m)

10

【実施例 38】

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 - {2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]} - 2 - メチルプロポキシ}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

L - アラニンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 36 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9 - 4.0 (3H, m), 4.11 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 2.4 Hz), 4.3 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 4.0 Hz), 5.05 - 5.15 (2H, m), 5.25 - 5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.0 - 7.1 (2H, m)

20

30

【実施例 39】

4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (カルバモイル)エチルカルバモイル]} - 2 - メチルプロポキシ}フェニル)メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - {2 - [(S) - 1 - (カルバモイル)エチルカルバモイル]} - 2 - メチルプロポキシ}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.14 g) のメタノール (4 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.04 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (9.4 mg) を得た。

40

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.3 (3H, s), 1.35 (3H, d, J = 7.5 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.8 (3H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.3 - 4.45 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.05 - 7.15 (2H, m)

【実施例 40】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジ(メチル)エチルカルバモイル]} - 2 - メチルプロポキシ}フェニル)メチル] -

50

5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル } - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - (ジメチル) エチルカルバモイル } - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 2 5 (6 H , s) , 1 . 2 7 (6 H , s) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 (2 H , s) , 3 . 6 - 3 . 7 (2 H , m) , 3 . 7 4 (1 H , d , J = 1 6 . 0 H z) , 3 . 8 - 3 . 9 5 (3 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 7 5 - 6 . 9 (2 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 (2 H , m)

10

【実施例 4 1】

4 - { (4 - { 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル } - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } - 2 - メチルプロポキシ } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 2 7 (6 H , s) , 1 . 4 9 (6 H , s) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 8 (3 H , m) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 3 . 9 3 (2 H , s) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 6 . 7 5 - 6 . 8 5 (2 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 (2 H , m)

30

【実施例 4 2】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノエタノールの代わりに 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを用いて実施例 30 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 3 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 - 3 . 9 5 (9 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 2 (4 H , m)

40

【実施例 4 3】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノエタノールの代わりに トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 30 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2

50

. 85 - 3.0 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.9 (10H, m), 5.0 - 5.15 (1H, m), 7.0 - 7.2 (4H, m)

参考例 14

4 - プロモ - 2 - メチルベンジルアルコール

4 - プロモ - 2 - メチル安息香酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に氷冷下ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (7.07 g) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した後、75 で2日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (9.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.55 - 1.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.2 - 7.25 (1H, m), 7.3 - 7.35 (2H, m)

参考例 15

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

4 - プロモ - 2 - メチルベンジルアルコール (9.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に塩化チオニル (3.8 mL) を氷冷下加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより、4 - プロモ - 2 - メチルベンジルクロリド (9.8 g) を得た。水素化ナトリウム (60%、2.1 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 懸濁液に4 - メチル - 3 - オキソ吉草酸エチル (7.5 g) を氷冷下加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。4 - プロモ - 2 - メチルベンジルクロリド (9.8 g) を反応混合物に加え、70 で3日間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および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 (20 mL) 溶液にヒドラジン1水和物 (5.4 mL) を加え、90で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をn - ヘキサン - ジエチルエーテル (10 / 1) で扱い結晶化した。結晶をろ取り、n - ヘキサン、水およびn - ヘキサンで順次洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (12.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) ppm:

1.05 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.65 - 2.8 (1H, m), 3.45 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.5 - 12.0 (2H, br)

参考例 16

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 - プロモ - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

4 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに4 - [(4 - プロモ - 2 - メチルフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例3と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.59 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.05 - 4.2 (1H, m), 4.3 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.0 Hz), 5.1 - 5.3 (3H, m), 5.5 - 5.6 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.1 - 7.2 (1H, m), 7.25 - 7.3 (1H, m)

参考例 17

10

20

30

40

50

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - プロモ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 7 8 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 0 6 (3 H , s) , 2 . 2 9 (3 H , s) , 2 . 7 5 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 1 3 (2 H , d , J = 7 . 3 H z) , 3 . 5 4 (1 H , d , J = 1 6 . 8 H z) , 3 . 6 4 (1 H , d , J = 1 6 . 8 H z) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 1 5 (1 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 3 5 (1 H , m) , 5 . 1 - 5 . 3 (3 H , m) , 5 . 5 - 5 . 6 (1 H , m) , 6 . 1 5 - 6 . 2 5 (1 H , m) , 6 . 4 6 (1 H , d , J = 1 6 . 1 H z) , 6 . 8 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 0 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 1 5 (1 H , s)

参考例 1 8

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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - プロモ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、3 - ブテン酸の代わりにアクリル酸を用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 7 3 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 2 . 0 4 (3 H , s) , 2 . 0 6 (3 H , s) , 2 . 3 5 (3 H , s) , 2 . 8 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 5 8 (1 H , d , J = 1 7 . 2 H z) , 3 . 6 9 (1 H , d , J = 1 7 . 2 H z) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 2 1 (1 H , d d , J = 1 2 . 4 H z , 2 . 2 H z) , 4 . 3 5 (1 H , d d , J = 1 2 . 4 H z , 3 . 9 H z) , 5 . 1 5 - 5 . 3 (3 H , m) , 5 . 4 5 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 6 . 4 (1 H , d , J = 1 5 . 8 H z) , 6 . 9 3 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 2 - 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (1 H , m) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 1 5 . 8 H z)

【実施例 4 4】

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 4 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 (2 H , m) , 2 . 2 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 5 5 (2 H , t , J = 7

10

20

30

40

50

. 6 Hz), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.2 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 4.95 - 5.1 (1H, m), 6.8 - 6.9 (2H, m), 6.9 - 7.0 (1H, m)

【実施例 45】

4 - [(4 - {(1E) - 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]ビニル} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル]フェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - [(1E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、塩化アンモニウム⁺の代わりに2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.2 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.85 (4H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.0 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.2 - 7.3 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 15.8 Hz)

【実施例 46】

3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {(1E) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]ビニル} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル]フェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - [(1E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、塩化アンモニウム⁺の代わりに2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオールを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.85 (8H, m), 5.04 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 15.5 Hz)

【実施例 47】

3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - {(1E) - 2 - [2 - (スルファモイルアミノ)エチルカルバモイル]ビニル} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 1H - ピラゾール

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル]フェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - [(1E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、塩化アンモニウム⁺の代わりにN - スルファモイルエチレンジアミンを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m)

, 3.19 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.25 - 3.4 (4H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.6 - 3.7 (1H, m), 3.7 - 3.9 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.0 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 15.7 Hz)

参考例 19

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.4 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.18 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g)、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (1.16 g) およびトリエチルアミン (0.64 g) を室温で加え、一晚攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル) で精製して 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1E) - 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.18 g) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0.15 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85 - 1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.1 - 2.2 (5H, m), 2.6 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.68 (1H, d, J = 16.1 Hz), 4.0 - 4.1 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 8.2 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 5.6 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 3.5 Hz), 5.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.4 - 5.5 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.95 - 7.1 (4H, m)

参考例 20

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 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.6 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J =

15.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 11.9 Hz, 2.2 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 11.9 Hz, 3.4 Hz), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.35 - 5.45 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.95 - 7.1 (4H, m)

参考例 21

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 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル]フェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - メチルフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.85 - 1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5 - 2.6 (2H, m), 2.7 - 2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.61 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.1 - 4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 3.4 Hz), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, s)

【実施例 48】

3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - {4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (30 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (12 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg) および 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン (54 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 mL) を加えた後、水 (1 mL) で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120, 20 × 50 mm, 流速 30 mL/分) にアグラージェント、水/アセトニトリル = 90/10 ~ 10/60) で精製し、標記化合物 (4 mg) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.35 - 2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 3.4 Hz), 3.55 - 3.8 (1.2H, m), 3.87 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 49】

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - {4 - (3 - {1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ)
- 4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル
} フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ)
 - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル }
 フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3
 - { 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル
 } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラ
 ジンの代わりに 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを用いて実施例 4 8 と同様の方法
 で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 3 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m)
 , 2 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2
 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 - 3 . 9 5 (9
 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 2 (4 H , m)

【実施例 5 0】

3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [2 - ヒドロキシ
- 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカル
バモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ)
 - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル }
 フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3
 - { 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル
 } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラ
 ジンの代わりに トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 4 8 と同様の方
 法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m)
 , 2 . 1 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2
 . 8 5 - 3 . 0 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (1 0
 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 2 (4 H , m)

【実施例 5 1】

3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - { 1 - (2 - ヒドロキシ
エチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル)
メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実
 施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 (2 H , m) ,
 2 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 5 7 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 .
 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 8 (2 H , t , J = 5 . 8 H z) , 3 . 4 5 - 3 . 6
 5 (4 H , m) , 3 . 6 5 - 3 . 8 (5 H , m) , 3 . 8 6 (1 H , d , J = 2 . 7 H z)
) , 5 . 0 8 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 5 2】

3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {
1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイ
ル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに N , N - ジメチルエチレンジアミ
 ンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

10

20

30

40

50

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8 - 1.9 (2H, m),
 2.19 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.24 (6H, s), 2.42 (2H, t,
 J = 6.8 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.8 - 2.95 (1H,
 m), 3.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 9.7 Hz
 , 3.3 Hz), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.65 - 3.8 (5H, m), 3
 .8 - 3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.0 - 7.15
 (4H, m)

【実施例 53】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1
- [2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル
}プロピル)フェニル}メチル} - 1H - ピラゾール

10

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ)
 - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル
 }フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3
 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル
] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラ
 ジンの代わりに N, N - ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例 48 と同様の方法で標
 記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

20

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8 - 1.9 (2H, m)
 , 2.18 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (6H, s), 2.41 (2H, t,
 J = 6.8 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.8 - 2.95 (1H
 , m), 3.2 - 3.45 (6H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.0 - 5.1
 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 54】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1
- [3 - (ジメチルアミノ)プロピルカルバモイル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイ
ル}プロピル)フェニル}メチル} - 1H - ピラゾール

30

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ)
 - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル
 }フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3
 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル
] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラ
 ジンの代わりに N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミンを用いて実施例 48 と同様の
 方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

40

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.6 - 1.7 (2H, m),
 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.22 (6H
 , s), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz
), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.3
 - 3.45 (4H, m), 3.6 - 3.8 (3H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m),
 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 55】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒ
ドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 1 - (メチル)エチルカルバモ
イル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ)
 - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル

50

}フェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに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-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.1-1.2(6H, m), 1.42(6H, s), 1.8-1.95(2H, m), 2.16(2H, t, J=7.5 Hz), 2.35-2.55(6H, m), 2.58(2H, t, J=7.3 Hz), 2.85-3.0(1H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.55-3.9(10H, m), 5.0-5.15(1H, m), 7.0-7.15(4H, m)

10

【実施例56】

4-[(4-{3-[1-(2-アミノエチルカルバモイル)-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-3-(D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにエチレンジアミンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.1-1.2(6H, m), 1.41(6H, s), 1.8-1.9(2H, m), 2.19(2H, t, J=7.5 Hz), 2.58(2H, t, J=7.6 Hz), 2.7(2H, t, J=5.9 Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.24(2H, t, J=5.9 Hz), 3.51(1H, dd, J=9.8 Hz, 3.2 Hz), 3.55-3.65(1H, m), 3.65-3.8(5H, m), 3.86(1H, d, J=3.2 Hz), 5.07(1H, d, J=7.9 Hz), 7.0-7.15(4H, m)

20

【実施例57】

3-(D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[[4-(3-{1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

30

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.2(6H, m), 1.42(6H, s), 1.8-1.95(2H, m), 2.1-2.2(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.4 Hz), 2.65-2.8(4H, m), 2.85-2.95(1H, m), 3.45-3.8(11H, m), 3.8-3.9(1H, m), 5.08(1H, d, J=8.0 Hz), 7.0-7.15(4H, m)

【実施例58】

3-(D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[[4-(3-{1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル]-1H-ピラゾール

40

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに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-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.1-1.2(6H, m), 1.42(6H, s), 1.8-1.95(2H, m), 2.17(2H, t, J=7.6 Hz), 2.5-2.85(6H, m), 2.85-3

50

. 0 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 - 3 . 9 (8 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 5 9】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 (2 H , m) , 2 . 1 - 2 . 2 (2 H , m) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 3 5 - 2 . 6 (8 H , m) , 2 . 7 5 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 7 5 (9 H , m) , 3 . 8 (1 H , d , J = 1 1 . 1 H z) , 4 . 9 5 - 5 . 0 5 (1 H , m) , 6 . 8 - 7 . 0 (3 H , m)

【実施例 6 0】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 5 2 (1 H , d d , J = 9 . 7 H z , 3 . 4 H z) , 3 . 5 5 - 3 . 9 (1 3 H , m) , 5 . 0 7 (1 H , d , J = 7 . 5 H z) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 6 1】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1 - メチルピペラジンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 1 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 9 (2 H , m) , 2 . 1 - 2 . 2 (2 H , m) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 2 . 3 - 2 . 4 5 (4 H , m) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 4 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 5 2 (1 H , d d , J = 9 . 6 H z , 3 . 2 H z) , 3 . 5 5 - 3 . 8 (1 0 H , m) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 5 . 0 8 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 6 2】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1 - イソプロピルピペラジンを用

10

20

30

40

50

いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.03 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.05 - 1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.35 - 2.7 (7H, m), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 9.8\text{ Hz}$, 3.4 Hz), 3.55 - 3.8 (10H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 63】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - { 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル} メチル) - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1.2 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 及び塩化メチレン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (15 mL) を加えた。混合物に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.56 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.4 g) および 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸 (2.0 g) の水 (15 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol / L 酢酸水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル ~ 塩化メチレン / メタノール = 7 / 1 ~ 3 / 1) で精製して 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 - { (1 E) - 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0.44 g) を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド (0.3 mL) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.18 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g) および N, N - ジメチルエチレンジアミン (0.55 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (1 mL) を加えた後、水 (3 mL) で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL , 120, 20 \times 50 mm, 流速 30 mL / 分リニアグラジェント, 水 / アセトニトリル = 90 / 10 ~ 10 / 60) で精製し標記化合物 (71 mg) を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.49 (6H, s), 2.27 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (6H, m), 3.6 - 3.9 (4H, m), 5.05 - 5.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 15.7\text{ Hz}$), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.35 - 7.5 (3H, m)

【実施例 64】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル} メチル) - 1 H - ピラゾール

N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりにピペラジンをを用いて実施例 63 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.65 - 2.8 (4H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.5 - 3.9 (8H, m), 5.05 - 5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 15.8\text{ Hz}$), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.4 - 7.55 (3H, m)

【実施例 65】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル } カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } ピニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンをういて実施例 63 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 5 1 (6 H , s) , 2 . 3 5 - 2 . 6 5 (6 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 9 (1 0 H , m) , 5 . 0 5 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 5 5 (1 H , d , J = 1 5 . 8 H z) , 7 . 2 - 7 . 3 (2 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (3 H , m)

10

【実施例 66】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (9 H , m) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 7 (2 H , t , J = 7 . 7 H z) , 2 . 5 7 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 5 (6 H , m) , 3 . 6 - 3 . 8 (3 H , m) , 3 . 8 3 (1 H , d , J = 1 1 . 9 H z) , 3 . 8 5 - 4 . 0 (1 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

20

【実施例 67】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

30

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (9 H , m) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 7 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 5 7 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 5 5 (3 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 (1 H , m) , 3 . 6 5 - 4 . 0 (7 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

40

【実施例 68】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ジ (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

50

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.8 - 1.9 (2H, m),
2.15 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.
.8 - 2.95 (1H, m), 3.45 - 3.65 (4H, m), 3.65 - 3.8 (5
H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.1
5 (4H, m)

【実施例69】

4 - { (4 - { 3 - { (S) - 5 - アミノ - 5 - (カルバモイル) ペンチルカルバモイル }
プロピル } フェニル) メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イ
ソプロピル - 1 H - ピラゾール

10

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 - { (1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセ
チル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - { (1 E) - 3 - カルボキシ
プロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い
、グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 -
アミノヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.3 - 1.6 (5H, m), 1.6 - 1.75 (1
H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.15 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.
56 (2H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.15 (2H,
t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.28 (1H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.52 (1H, dd
, $J = 9.8\text{ Hz}$, 3.1 Hz), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.65 - 3.8
(5H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$),
7.0 - 7.15 (4H, m)

20

【実施例70】

4 - { (4 - { 3 - { (S) - 2 - アミノ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピ
ル } フェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル
- 1 H - ピラゾール

30

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 - { (1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾール (1.6 g) のメタノール (20 mL) 溶液に 10 %
パラジウム炭素粉末を加え、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
を減圧下濃縮して 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 - (3 - カルボキシプロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソ
プロピル - 1 H - ピラゾール (1.5 g) を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド
(15 mL) に溶解し、(S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (0.89 g)、1 - ヒ
ドロキシベンゾトリアゾール (0.48 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロ
ピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.68 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物
を水中に注ぎ、塩化メチレンで2回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無
水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 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 - { 3 - { (S) - 2 - ヒド
ロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソ
プロピル - 1 H - ピラゾール (1.64 g) を得た。得られた 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 - { 3 - { (S)
- 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル }
- 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0.19 g) を塩化メチレン (2 mL) に溶解
し、トリエチルアミン (0.058 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.032
mL) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、塩化メチレンで
2回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

40

50

媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.18 g)を加え、100 で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(1 mL)および水(2 mL)を加え、不溶物をろ去した。ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90)で精製し、4-[(4-{3-[(1S)-2-アジド-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-(D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(18 mg)を得た。これをメタノール(1 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.01 g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下して標記化合物(12 mg)を得た。

10

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.2(9H, m), 1.8-1.95(2H, m), 2.1-2.25(2H, m), 2.5-2.65(4H, m), 2.8-2.95(1H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.6-3.9(5H, m), 5.0-5.1(1H, m), 7.0-7.15(4H, m)

【実施例71】

4-[(4-{3-[2-アミノ-1,1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-(D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

20

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-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(メチル)プロパンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.15(6H, m), 1.27(6H, s), 1.8-1.9(2H, m), 2.16(2H, t, J=7.7 Hz), 2.57(2H, t, J=7.6 Hz), 2.8-2.95(3H, m), 3.51(1H, dd, J=9.8 Hz, 3.7 Hz), 3.55-3.65(1H, m), 3.65-3.8(5H, m), 3.8-3.9(1H, m), 5.08(1H, d, J=7.7 Hz), 7.0-7.15(4H, m)

30

【実施例72】

4-[(4-{3-[(R)-5-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)ペンチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-(D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

40

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-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに(R)-2-アミノ-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヘキサノールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.2(6H, m), 1.2-1.7(6H, m), 1.8-1.95(2H, m), 2.2(2H, t, J=7.5 Hz), 2.57(2H, t, J=7.6 Hz), 2.65(2H, t, J=7.3 Hz), 2.8-3.0(1H, m), 3.4-3.65(4H, m), 3.65-3.95(7H, m), 5.0-5.15(1H, m), 7

50

. 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 7 3】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

塩化アンモニウム代わりに (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 0 5 - 1 . 2 (9 H , m) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 0 9 (2 H , d , J = 7 . 4 H z) , 3 . 2 5 - 3 . 5 5 (6 H , m) , 3 . 6 - 3 . 9 (4 H , m) , 3 . 9 - 4 . 0 (1 H , m) , 5 . 0 5 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 2 - 6 . 3 (1 H , m) , 6 . 4 7 (1 H , d , J = 1 5 . 9 H z) , 7 . 1 - 7 . 2 (2 H , m) , 7 . 2 - 7 . 3 (2 H , m)

10

【実施例 7 4】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { (S) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル } エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (7 . 1 3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 . 3 1 g) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (3 . 2 5 g) 、 (S) - 2 - アミノプロピオン酸ベンジルエステル (8 . 3 4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) で精製して、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 - { (1 E) - 3 - [(S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) エチルカルバモイル } プロパ - 1 - エニル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3 . 2 5 g) を得た。これをメタノール (4 0 m L) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (1 . 0 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して 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 - { 3 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (2 . 2 5 g) を得た。得られた 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 - { 3 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 0 9 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 2 6 g) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 3 7 g) 、 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール (0 . 1 2 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 5 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 5 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0 . 3 m L) 、 水 (1 m L) を加え、不溶物をろ去した。ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 C A P C E L L P A K U G 1 2 0 O D S , 5 μ L , 1 2 0 , 2 0 × 5 0 m m , 流速 3 0 m L / 分) にアグラージェント、水 / アセトニトリル = 9 0 / 1 0 ~ 1 0 / 9 0) で精製し標記化合物 (0 . 0 1 7 g) を得た。

20

30

40

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 3 2 (3 H , d , J = 6 . 8 H z) , 1 . 8 - 1 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 1 5 - 2 . 3 (2 H , m) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 5 - 3 .

50

9.5 (9H, m), 4.25 - 4.35 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 75】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - [(S) - 1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオールの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実施例 74 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.31 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.15 - 2.25 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (6H, m), 3.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.6 - 3.8 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.25 - 4.35 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 76】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { (S) - 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオールの代わりに 1 - メチルピペラジンを用いて実施例 74 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.26 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.25 - 2.55 (7H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.25 - 3.45 (4H, m), 3.45 - 3.75 (6H, m), 3.77 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.83 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.75 - 4.9 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

【実施例 77】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 3 - [(S) - 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオールの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて実施例 74 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.4 - 2.65 (8H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.2 - 3.45 (4H, m), 3.45 - 3.75 (8H, m), 3.77 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.83 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.75 - 4.9 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 7.0 - 7.15 (4H, m)

参考例 22

(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メタノール

4 - プロモ - 3 - メチルフェノール (10 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.87 g) およびベンジルブロミド (6.36 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4 - ベンジルオキシ - 1 - プロモ - 2 - メチルベンゼン (14.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、-78 アルゴン雰囲気下 n - ブチルリチウム (2.66 mol / L n - ヘキサン溶液、21.7 mL) を加え 10 分間攪拌した。反応混合物に N, N

- ジメチルホルムアミド (10.1 mL) を加え、0 に昇温し 30 分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルベンズアルデヒドを得た。これをエタノール (100 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.99 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて減圧下濃縮し、残渣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。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 1 ~ 1 / 1) で精製して標記化合物 (10.5 g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.06 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 23

4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メタノール (10.5 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (7.36 mL) およびメタンシルホニルクロリド (3.91 mL) を加え、1 時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸 (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%、2.11 g) および 4 - メチル - 3 - オキソ吉草酸エチル (7.99 g) のテトラヒドロフラン (160 mL) 懸濁液に加え、15 時間還流した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン (30 mL) に溶解した後、ヒドラジン 1 水和物 (6.68 mL) を加え、100 で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を n - ヘキサンで扱い析出した結晶をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物 (12.3 g) を得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) ppm:

1.04 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.24 (3H, s), 2.65 - 2.8 (1H, m), 3.44 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 24

4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトプロモ - D - グルコースの代わりに 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルプロミド (Kunz, H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41 - 48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R. J. Org. Chem. 1996, 61, 9541 - 9545) を用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.04 (9H, s), 1.05 - 1.2 (33H, m), 2.27 (3H, s), 2.

50

7 - 2.85 (1H, m), 3.45 - 3.6 (2H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 4.8 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 1.8 Hz), 5.0 (2H, s), 5.15 - 5.3 (2H, m), 5.37 (1H, t, J = 9.5 Hz), 5.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 25

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

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール (5 g) をテトラヒドロフラン (18 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (500 mg) 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、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (4.45 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.0 - 1.2 (42H, m), 2.24 (3H, s), 2.7 - 2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.7 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 1.9 Hz), 4.6 (1H, s), 5.15 - 5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, J = 9.2 Hz), 5.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.5 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz)

参考例 26

4 - プロモ酪酸ベンジルエステル

4 - プロモ酪酸 (1 g)、ベンジルアルコール (0.65 g) およびトリフェニルホスフィン (1.57 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 混合物にアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、2.88 mL) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1) で精製して標記化合物 (0.69 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.15 - 2.25 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.13 (2H, s), 7.25 - 7.4 (5H, m)

参考例 27

4 - ({4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル)プロポキシ] - 2 - メチルフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール

4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール (0.2 g) のN, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、4 - プロモ酪酸ベンジルエステル (0.1 g)、炭酸セシウム (0.18 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 2 / 1) で精製して標記化合物 (0.16 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.04 (9H, s), 1.05 - 1.2 (33H, m), 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.7 - 2.8

5 (1 H, m), 3.53 (2 H, s), 3.8 - 3.9 (1 H, m), 3.94 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.1 (1 H, dd, J = 12.5 Hz, 4.1 Hz), 4.16 (1 H, dd, J = 12.5 Hz, 2.0 Hz), 5.13 (2 H, s), 5.15 - 5.25 (2 H, m), 5.36 (1 H, t, J = 9.6 Hz), 5.65 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 6.54 (1 H, dd, J = 8.5 Hz, 2.7 Hz), 6.64 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 - 7.4 (5 H, m)

参考例 28

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

(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル)メタノールの代わりに4 - ヨードベンジルアルコールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.12 (6 H, d, J = 7.3 Hz), 2.8 - 2.95 (1 H, m), 3.63 (2 H, s), 6.9 - 7.0 (2 H, m), 7.5 - 7.6 (2 H, m)

参考例 29

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - ヨードフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - {[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロボキシ)フェニル]メチル} - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトブロモ - D - グルコースの代わりにアセトブロモ - D - ガラクトースを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.15 - 1.2 (6 H, m), 1.88 (3 H, s), 1.99 (3 H, s), 2.03 (3 H, s), 2.18 (3 H, s), 2.8 - 2.95 (1 H, m), 3.58 (1 H, d, J = 16.0 Hz), 3.65 (1 H, d, J = 16.0 Hz), 4.0 - 4.1 (1 H, m), 4.15 - 4.25 (2 H, m), 5.09 (1 H, dd, J = 10.7 Hz, 3.5 Hz), 5.35 - 5.45 (2 H, m), 5.56 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 6.85 - 6.95 (2 H, m), 7.5 - 7.6 (2 H, m)

参考例 30

{4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]フェニル}メタノール

3 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピオン酸 (0.98 g) および炭酸カリウム (0.9 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物に、ベンジルブロミド (0.65 mL) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 1) で精製することにより標記化合物 (1.1 g) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.5 - 1.55 (1 H, m), 2.85 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.28 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.62 (2 H, d, J = 5.9 Hz), 5.18 (2 H, s), 6.85 - 6.9 (2 H, m), 7.25 - 7.4 (7 H, m)

参考例 31

4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンズアルデヒド

4 - ブロモ - 3 - メチルフェノール (14 g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (39.1 mL) の塩化メチレン (150 mL) 溶液に氷冷下クロロメチルメチルエーテル (11.4 mL) を加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下

10

20

30

40

50

留去することにより 4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (メトキシメトキシ)ベンゼン (16.7 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下 - 78 °C で n - ブチルリチウム (2.64 mol/L n - ヘキサン溶液、32.7 mL) を加え、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に N, N - ジメチルホルムアミド (16.6 mL) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 2 - メチル - 4 - (メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (12.9 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (70 mL) - メタノール (10 mL) に溶解し、濃塩酸 (6 mL) を加え 50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に 60 °C 加熱下に溶解し、n - ヘキサン (100 mL) を穏やかに加え、同温で 10 分間攪拌した。混合物を室温に戻し、n - ヘキサン (170 mL) を加え、一晚攪拌した。析出した結晶をろ取り、n - ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (5.6 g) を得た。

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

2.63 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.7 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 10.11 (1H, s)

参考例 32

4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンズアルデヒド (5 g) およびカリウム tert - ブトキシド (4.12 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 混合物に γ - プロピオラクトン (4.6 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (20 mL) - n - ヘキサン (100 mL) に懸濁して、ろ取り、n - ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7.2 g) を得た。

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

2.65 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 4.32 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2.5 Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 10.12 (1H, s)

参考例 33

4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル)エトキシ] - 2 - メチルベンズアルデヒド

4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルベンズアルデヒド (7.2 g) および炭酸カリウム (14.3 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (70 mL) 懸濁液に、室温下ベンジルプロミド (8.2 mL) を加え、一晚攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 3 / 1) で精製して標記化合物 (6.47 g) を得た。

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

2.64 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.34 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 5.19 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.3 - 7.4 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 10.12 (1H, s)

参考例 34

{4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル)エトキシ] - 2 - メチルフェニル}メタノール

10

20

30

40

50

4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルベンズアルデヒドを用いて参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 38 (1 H , t , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 2 . 35 (3 H , s) , 2 . 84 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 26 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 63 (2 H , d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 5 . 18 (2 H , s) , 6 . 7 - 6 . 75 (2 H , m) , 7 . 22 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 3 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 35

4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

10

[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに { 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メタノールを用いて参考例 11 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 05 - 1 . 1 (6 H , m) , 2 . 75 - 2 . 85 (3 H , m) , 3 . 5 (2 H , s) , 4 . 16 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 5 . 14 (2 H , s) , 6 . 75 - 6 . 8 (2 H , m) , 7 . 0 - 7 . 05 (2 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 36

4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

20

[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに { 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メタノールを用いて参考例 11 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 12 (6 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 75 - 2 . 9 (3 H , m) , 3 . 6 (2 H , s) , 4 . 23 (2 H , t , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$) , 5 . 17 (2 H , s) , 6 . 62 (1 H , dd , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, $2 . 7 \text{ Hz}$) , 6 . 7 (1 H , d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$) , 6 . 94 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 25 - 7 . 4 (5 H , m)

30

参考例 37

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 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 87 (3 H , s) , 2 . 01 (3 H , s) , 2 . 03 (3 H , s) , 2 . 06 (3 H , s) , 2 . 82 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 2 . 85 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 57 (1 H , d , $J = 15 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 63 (1 H , d , $J = 15 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 15 (1 H , m) , 4 . 22 (2 H , t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 31 (1 H , dd , $J = 12 . 4 \text{ Hz}$, $4 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 16 (2 H , s) , 5 . 2 - 5 . 3 (3 H , m) , 5 . 58 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 7 - 6 . 8 (2 H , m) , 7 . 0 - 7 . 05 (2 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (5 H , m)

40

参考例 38

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) -

50

4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトプロモ - D - グルコースの代わりにアセトプロモ - D - ガラクトースを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 8 8 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 1 7 (3 H , s) , 2 . 8 - 2 . 9 (3 H , m) , 3 . 5 8 (1 H , d , J = 1 6 . 1 \text{ Hz }) , 3 . 6 5 (1 H , d , J = 1 6 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 0 - 4 . 2 5 (5 H , m) , 5 . 0 9 (1 H , dd , J = 1 0 . 4 \text{ Hz } , 3 . 5 \text{ Hz }) , 5 . 1 7 (2 H , s) , 5 . 4 - 5 . 4 5 (2 H , m) , 5 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz }) , 6 . 7 - 6 . 8 (2 H , m) , 7 . 0 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 3 5 (5 H , m)

参考例 3 9

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 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 8 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 0 6 (3 H , s) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 2 . 7 - 2 . 8 5 (3 H , m) , 3 . 4 9 (1 H , d , J = 1 6 . 2 \text{ Hz }) , 3 . 5 9 (1 H , d , J = 1 6 . 2 \text{ Hz }) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 4 . 1 2 (1 H , dd , J = 1 2 . 4 \text{ Hz } , 2 . 3 \text{ Hz }) , 4 . 2 1 (2 H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz }) , 4 . 3 (1 H , dd , J = 1 2 . 4 \text{ Hz } , 4 . 0 \text{ Hz }) , 5 . 1 5 - 5 . 3 (5 H , m) , 5 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 6 . 5 7 (1 H , dd , J = 8 . 5 \text{ Hz } , 2 . 4 \text{ Hz }) , 6 . 6 7 (1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz }) , 6 . 8 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 2 5 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 4 0

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 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 1 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 1 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 8 9 (3 H , s) , 1 . 9 7 (3 H , s) , 2 . 0 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 7 1 (2 H , t , J = 6 . 2 \text{ Hz }) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 6 (2 H , s) , 3 . 9 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 1 5 (1 H , m) , 4 . 1 8 (2 H , t , J = 6 . 2 \text{ Hz }) , 4 . 3 (1 H , d

10

20

30

40

50

d, J = 12.4 Hz, 4.0 Hz), 5.05 - 5.15 (2H, m), 5.25 - 5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.75 - 6.8 (2H, m), 7.0 - 7.05 (2H, m)

参考例 4 1

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 1 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.9 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.61 (2H, s), 4.05 - 4.2 (5H, m), 5.19 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 3.5 Hz), 5.25 - 5.35 (1H, m), 5.4 - 5.45 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.75 - 6.8 (2H, m), 7.0 - 7.05 (2H, m)

参考例 4 2

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 1 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.7 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.4 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.1 Hz), 5.0 - 5.15 (2H, m), 5.27 (1H, t, J = 9.6 Hz), 5.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz)

参考例 4 3

4 - { [4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:
 1.04 (9H, s), 1.05 - 1.2 (33H, m), 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5 - 2.6 (2H, m), 2.7 - 2.8 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.95 - 4.0 (2H, m), 4.05 - 4.15 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 5.15 - 5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, $J = 9.4\text{ Hz}$), 5.53 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

参考例 4 4

10

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (4.06 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.15 g) およびベンジルプロミド (2.85 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (固体) を n - ヘキサンで扱いる取し、結晶を減圧下乾燥することにより 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル (4.44 g) を得た。得られた 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル (4.44 g) に塩酸 (4 mol/L, 4 - ジオキサン溶液、15 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1 時間攪拌した。不溶物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (3.4 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm:
 1.49 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.3 - 7.45 (5H, m), 8.54 (3H, brs)

参考例 4 5

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 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.14 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (57 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (31 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (60 mg) およびトリエチルアミン (0.087 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 40/1 ~ 20/1) で精製して標記化合物 (0.15 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:
 1.1 - 1.15 (6H, m), 1.56 (6H, s), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, $J = 16.7\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J = 16.7\text{ Hz}$), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.05 - 4.2 (3H, m), 4.29 (1H, dd, $J = 12.5\text{ Hz}$, 4.0 Hz), 5.1 - 5.3 (5H, m), 5.56 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.53 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2.5 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.8 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.25 - 7.4 (5H, m)

40

参考例 4 6

50

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 - { 2 - [(S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) エチルカルバモイル } エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノプロピオン酸ベンジルエステル p - トシル酸塩を用いて参考例 4 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 3 8 (3 H , d , J = 7 . 3 H z) , 1 . 8 2 (3 H , s) , 1 . 9 5 (3 H , s) , 2 . 0 (3 H , s) , 2 . 0 1 (3 H , s) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 2 . 6 - 2 . 7 (2 H , m) , 2 . 7 5 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 5 2 (1 H , d , J = 1 6 . 5 H z) , 3 . 5 8 (1 H , d , J = 1 6 . 5 H z) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 0 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 2 H z , 2 . 5 H z) , 4 . 1 - 4 . 2 (2 H , m) , 4 . 2 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 2 H z , 4 . 2 H z) , 4 . 4 - 4 . 5 (1 H , m) , 5 . 0 - 5 . 2 (4 H , m) , 5 . 2 8 (1 H , t , J = 9 . 5 H z) , 5 . 4 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 6 . 5 8 (1 H , d d , J = 8 . 5 H z , 2 . 2 H z) , 6 . 6 9 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 6 . 7 6 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 4 7

4 - [(4 - { 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロボキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピパロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - { [4 - (3 - カルボキシプロボキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピパロイル - - 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 4 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 0 - 1 . 2 (4 2 H , m) , 1 . 5 2 (6 H , s) , 1 . 9 5 - 2 . 1 (2 H , m) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 2 . 3 4 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 7 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 3 . 5 2 (2 H , s) , 3 . 8 - 3 . 9 5 (3 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 2 (2 H , m) , 5 . 1 - 5 . 2 5 (4 H , m) , 5 . 3 6 (1 H , t , J = 9 . 1 H z) , 5 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 0 5 (1 H , b r s) , 6 . 5 3 (1 H , d d , J = 8 . 2 H z , 2 . 5 H z) , 6 . 6 5 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 6 . 8 1 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 4 8

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 5 g) をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0 . 1 3 g) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 7 (6 H , s) , 1 . 8 2 (3 H , s) , 1 . 9 6 (3 H , s) , 2 . 0 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 2 6 (3 H , s) , 2 . 6 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) , 2 . 7 5 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 5 2 (1

10

20

30

40

50

H, d, J = 16.4 Hz), 3.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.0 Hz), 5.0 - 5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J = 9.5 Hz), 5.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz)

参考例 49

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 - {2 - [(S) - 1 - (カルボキシ)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - {2 - [(S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.6 - 2.7 (2H, m), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.58 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.5 Hz), 4.1 - 4.25 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.0 Hz), 4.4 (1H, q, J = 7.3 Hz), 5.0 - 5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J = 9.4 Hz), 5.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz)

参考例 50

4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - {3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾールを用いて参考例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (42H, m), 1.44 (6H, s), 1.95 - 2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.35 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.5 - 3.6 (2H, m), 3.9 - 4.0 (3H, m), 4.09 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 1.8 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 4.2 Hz), 5.05 - 5.2 (2H, m), 5.39 (1H, t, J = 9.5 Hz), 5.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.6 Hz), 6.7 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.8 (1H, d, J = 8.4 Hz)

参考例 51

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) -

4 - { (4 - { 4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プチル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - ヨードフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 4 3 g)、4 - ペンチン酸 (9 4 m g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 7 m g)、ヨウ化第一銅 (1 2 m g) およびトリエチルアミン (0 . 4 5 m L) のテトラヒドロフラン (5 m L) 混合物をアルゴン雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0 . 5 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 ~ 酢酸エチル) で精製して 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (4 - カルボキシブタ - 1 - イニル) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 3 7 g) を得た。これを N , N - ジメチルホルムアミド (6 m L) に溶解し、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (0 . 1 5 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 6 m g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 2 2 g) およびトリエチルアミン (0 . 3 2 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0 . 5 m o l / L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1) で精製して 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 4 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブタ - 1 - イニル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 3 6 g) を得た。これをメタノール (5 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素粉末 (5 0 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0 . 3 1 g) を得た。

¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 4 (6 H , s) , 1 . 5 5 - 1 . 6 5 (4 H , m) , 1 . 8 8 (3 H , s) , 1 . 9 5 (3 H , s) , 1 . 9 9 (3 H , s) , 2 . 1 - 2 . 2 (5 H , m) , 2 . 5 - 2 . 6 (2 H , m) , 2 . 8 5 - 3 . 0 (1 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 7 (2 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 2 (3 H , m) , 5 . 1 9 (1 H , d d , J = 1 0 . 4 H z , 3 . 5 H z) , 5 . 2 5 - 5 . 3 5 (1 H , m) , 5 . 4 - 5 . 4 5 (1 H , m) , 5 . 4 6 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 0 - 7 . 1 (4 H , m)

【実施例 7 8】

4 - { (4 - { 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 2 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 溶液に 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミド (4 7 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 0 m g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 1 8 m g) およびトリエチルアミン (0 . 1 3 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して 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 - { 2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 2 g) を得た。これをメタノール (3 m L) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2 8 % メ

10

20

30

40

50

タノール溶液、0.06 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.1 mL)を加え、減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(80 mg)を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.25 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.75 (3H, m), 3.81 (1H, d, $J = 11.9\text{ Hz}$), 4.18 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 4.95 - 5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

10

【実施例79】

4 - [(4 - {2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]}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 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - (2 - カルボキシエトキシ)フェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて実施例78と同様の方法で標記化合物を得た。

20

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

1.5 - 1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.3 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.75 (3H, m), 3.8 - 3.85 (1H, m), 4.19 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.05 - 5.1 (1H, m), 6.8 - 6.85 (2H, m), 7.1 - 7.15 (2H, m)

【実施例80】

3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジ(メチル)エチルカルバモイル]}エトキシ}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに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 - (2 - カルボキシエトキシ)フェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例78と同様の方法で標記化合物を得た。

30

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

1.1 - 1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.59 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.3 - 3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6 - 3.85 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.05 - 5.1 (1H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.05 - 7.15 (2H, m)

40

参考例52

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - メチルピペラジン

2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオン酸(2.37 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に1, 1' - カルボニルピス - 1H - イミダゾール(1.78 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 - メチルピペラジン(2.0 mL)を加え、40 で3.5日間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した後、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

50

ノール = 20 / 1) で精製して、1 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - メチルピペラジン (1.99 g) を得た。これをメタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.4 g) 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、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (1.14 g) を得た。

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

1.39 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.44 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 3.77 (4H, brs)

参考例 53

2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) エタノール

10

1 - メチルピペラジンの代わりに2 - アミノエタノールを用いて参考例 52 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.31 (6H, s), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.6 (2H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$)

【実施例 81】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

20

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - メチルピペラジンを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.2 (3H, s), 2.3 - 2.5 (4H, m), 2.6 (2H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.3 - 3.4 (4H, m), 3.6 - 3.9 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$), 5.05 - 5.1 (1H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.1 - 7.15 (2H, m)

30

【実施例 82】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

40

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - メチルピペラジンを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.35 (4H, brs), 2.6 (2H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 9.7\text{ Hz}$, 3.2 Hz), 3.55 - 3.9 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 5.08 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.05 - 7.2 (2H, m)

【実施例 83】

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - (2 - ヒドロキシ
エチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } フェニル) メチ
ル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプ
ロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル]
メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピ
オンアミドの代わりに 2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルアミノ) エタノールを
用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

10

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 15 (6 H , m) , 1 . 45 (6 H , s) , 2 . 63 (2 H , t , J = 6 .
2 Hz) , 2 . 85 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 24 (2 H , t , J = 5 . 9 Hz) ,
3 . 3 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 51 (2 H , t , J = 5 . 9 Hz) , 3 . 6 - 3 . 8
5 (4 H , m) , 4 . 19 (2 H , t , J = 6 . 2 Hz) , 5 . 05 - 5 . 1 (1 H , m
) , 6 . 8 - 6 . 85 (2 H , m) , 7 . 1 - 7 . 15 (2 H , m)

【実施例 84】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [(S) - 2 - ヒドロキ
シ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } フェニル) メチル] - 5 - イソプロ
ピル - 1 H - ピラゾール

20

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプ
ロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル]
メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピ
オンアミドの代わりに (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 78 と同様
の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 15 (9 H , m) , 2 . 55 - 2 . 65 (2 H , m) , 2 . 85 - 2 . 95
(1 H , m) , 3 . 3 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 44 (1 H , dd , J = 10 . 9 Hz
, 5 . 7 Hz) , 3 . 49 (1 H , dd , J = 10 . 9 Hz , 5 . 6 Hz) , 3 . 6 - 3
. 75 (3 H , m) , 3 . 8 - 3 . 85 (1 H , m) , 3 . 9 - 4 . 0 (1 H , m) , 4
. 15 - 4 . 25 (2 H , m) , 5 . 0 - 5 . 1 (1 H , m) , 6 . 75 - 6 . 85 (2
H , m) , 7 . 05 - 7 . 15 (2 H , m)

30

【実施例 85】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1
- [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモ
イル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプ
ロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル
) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル
- 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 1 - メ
チルピペラジンをういて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 15 (6 H , m) , 1 . 45 (6 H , s) , 2 . 18 (3 H , s) , 2 . 2
9 (3 H , s) , 2 . 36 (4 H , brs) , 2 . 6 (2 H , t , J = 5 . 7 Hz) , 2
. 75 - 2 . 85 (1 H , m) , 3 . 25 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 55 - 3 . 75 (7
H , m) , 3 . 82 (1 H , d , J = 11 . 8 Hz) , 4 . 17 (2 H , t , J = 5 .

50

7 Hz), 5.0 - 5.15 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz)

【実施例 86】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりにトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H , m) , 2.29 (3 H , s) , 2.68 (2 H , t , J = 6.1 Hz) , 2.75 - 2.85 (1 H , m) , 3.25 - 3.4 (4 H , m) , 3.6 - 3.75 (9 H , m) , 3.81 (1 H , d , J = 12.0 Hz) , 4.18 (2 H , t , J = 6.1 Hz) , 5.0 - 5.05 (1 H , m) , 6.65 (1 H , dd , J = 8.4 Hz , 2.3 Hz) , 6.74 (1 H , d , J = 2.3 Hz) , 6.86 (1 H , d , J = 8.4 Hz)

【実施例 87】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジ (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.2 (6 H , m) , 1.27 (6 H , s) , 2.29 (3 H , s) , 2.58 (2 H , t , J = 6.2 Hz) , 2.75 - 2.85 (1 H , m) , 3.2 - 3.4 (4 H , m) , 3.57 (2 H , s) , 3.6 - 3.75 (3 H , m) , 3.82 (1 H , d , J = 11.9 Hz) , 4.16 (2 H , t , J = 6.2 Hz) , 4.95 - 5.05 (1 H , m) , 6.62 (1 H , dd , J = 8.4 Hz , 2.0 Hz) , 6.72 (1 H , d , J = 2.0 Hz) , 6.86 (1 H , d , J = 8.4 Hz)

【実施例 88】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオールを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.1 - 1.15 (6 H , m) , 1.25 (3 H , s) , 2.29 (3 H , s) , 2.63 (2 H , t , J = 6.2 Hz) , 2.75 - 2.85 (1 H , m) , 3.25 - 3.4 (4 H , m) , 3.6 - 3.7 (7 H , m) , 3.81 (1 H , d , J = 11.8 Hz) , 4.17 (2 H , t , J = 6.2 Hz) , 5.0 - 5.05 (1 H , m) , 6.63 (1 H , dd , J = 8.4 Hz , 2.4 Hz) , 6.73 (1 H , d , J = 2.4 Hz) , 6.86 (1 H , d , J = 8.4 Hz)

【実施例 89】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル -

10

20

30

40

50

- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジンをを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 5 (6 H , s) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 3 5 - 2 . 5 5 (6 H , m) , 2 . 6 (2 H , t , J = 5 . 7 H z) , 2 . 7 5 - 2 . 9 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 5 7 (2 H , t , J = 5 . 8 H z) , 3 . 6 - 3 . 8 (7 H , m) , 3 . 8 2 (1 H , d , J = 1 1 . 9 H z) , 4 . 1 7 (2 H , t , J = 5 . 7 H z) , 5 . 0 - 5 . 0 5 (1 H , m) , 6 . 6 3 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 4 H z) , 6 . 7 1 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 8 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z)

10

【実施例 9 0】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに2 - アミノエタノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 5 (6 H , s) , 2 . 2 9 (3 H , s) , 2 . 6 3 (2 H , t , J = 6 . 2 H z) , 2 . 7 5 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 3 . 2 4 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) , 3 . 3 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 5 1 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) , 3 . 6 - 3 . 7 (3 H , m) , 3 . 8 2 (1 H , d , J = 1 2 . 0 H z) , 4 . 1 8 (2 H , t , J = 6 . 2 H z) , 5 . 0 - 5 . 0 5 (1 H , m) , 6 . 6 4 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 4 H z) , 6 . 7 4 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 4 H z)

30

【実施例 9 1】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに3 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 5 (6 H , s) , 1 . 5 5 - 1 . 6 5 (2 H , m) , 2 . 2 9 (3 H , s) , 2 . 6 2 (2 H , t , J = 6 . 1 H z) , 2 . 7 5 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 3 . 2 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 3 . 2 5 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 5 1 (2 H , t , J = 6 . 2 H z) , 3 . 6 - 3 . 7 (3 H , m) , 3 . 8 2 (1 H , d , J = 1 2 . 0 H z) , 4 . 1 8 (2 H , t , J = 6 . 1 H z) , 5 . 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 6 4 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 3 H z) , 6 . 7 3 (

50

1 H, d, J = 2.3 Hz), 6.87 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

【実施例 9 2】

4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに L - アラニンアミド塩酸塩を用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.1 - 1.15 (6 H, m), 1.36 (3 H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (3 H, s), 2.6 - 2.85 (3 H, m), 3.3 - 3.4 (4 H, m), 3.6 - 3.7 (3 H, m), 3.81 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.15 - 4.25 (2 H, m), 4.36 (1 H, q, J = 7.2 Hz), 5.0 - 5.05 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.5 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

10

【実施例 9 3】

3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - {2 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.15 (6 H, m), 1.34 (3 H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (3 H, s), 2.67 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 3.2 - 3.4 (6 H, m), 3.55 (2 H, t, J = 5.8 Hz), 3.6 - 3.7 (3 H, m), 3.82 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.19 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 4.35 (1 H, q, J = 7.2 Hz), 4.95 - 5.05 (1 H, m), 6.63 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 6.73 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

30

【実施例 9 4】

4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに L - セリンアミド塩酸塩を用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

1.05 - 1.2 (6 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.65 - 2.9 (3 H, m), 3.25 - 3.4 (4 H, m), 3.55 - 3.9 (6 H, m), 4.21 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 4.4 - 4.5 (1 H, m), 4.95 - 5.05 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd, J = 8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.73 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.3 Hz)

40

【実施例 9 5】

3 - (-D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジ

50

オールを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.3 - 3.4 (4H, m), 3.55 - 3.7 (7H, m), 3.86 (1H, d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 3.9 - 4.0 (1H, m), 4.19 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.95 - 5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

【実施例 96】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 2 - [(S) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - { 2 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 3 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.34 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.6 - 1.7 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.2 - 3.4 (6H, m), 3.54 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 3.6 - 3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 4.19 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.32 (1H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.0 - 5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}, 2.5\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$)

【実施例 97】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 4 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブチル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - { 4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブチル } フェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンをういて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.55 - 1.65 (4H, m), 2.18 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.4 - 2.65 (8H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.5 - 3.8 (13H, m), 3.85 - 3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.1 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$)

【実施例 98】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (4 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブチル } フェニル] メチル } - 1H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプ

10

20

30

40

50

ロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } ブチル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 1 - メチルピペラジンをを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 1 (6 H , s) , 1 . 5 5 - 1 . 6 5 (4 H , m) , 2 . 1 8 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz }) , 2 . 2 4 (3 H , s) , 2 . 3 5 (4 H , \text{ br s }) , 2 . 5 7 (2 H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz }) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 8 (1 1 H , m) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 5 . 0 8 (1 H , d , J = 7 . 7 \text{ Hz }) , 7 . 0 4 (2 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 1 (2 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz })

10

【実施例 9 9】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (4 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液に 1 - ベンジルピペラジン (1 2 m g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 m g) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 6 m g) およびトリエチルアミン (0 . 0 2 3 m L) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 3 0 / 1 ~ 1 5 / 1) で精製して 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 - (2 - { 1 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3 1 m g) を得た。これをメタノール (3 m L) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2 8 % メタノール溶液、0 . 0 2 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0 . 0 4 m L) を加え、減圧下濃縮し、残渣を O D S 固相抽出法 (洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール) で精製することにより 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (2 4 m g) を得た。これをメタノール (3 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素粉末 (1 0 m g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (2 0 m g) を得た。

20

30

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

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 4 5 (6 H , s) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 5 - 2 . 9 (7 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 (4 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 7 5 (7 H , m) , 3 . 8 1 (1 H , d , J = 1 1 . 5 \text{ Hz }) , 4 . 1 7 (2 H , t , J = 5 . 7 \text{ Hz }) , 4 . 9 5 - 5 . 0 5 (1 H , m) , 6 . 6 2 (1 H , d d , J = 8 . 4 \text{ Hz } , 2 . 5 \text{ Hz }) , 6 . 7 1 (1 H , d , J = 2 . 5 \text{ Hz }) , 6 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 4 \text{ Hz })

40

【実施例 1 0 0】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (4 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } ブチル) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ }

50

- 2 - メチルフェニル)メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]ブチル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H, m), 1.41 (6 H, s), 1.5 - 1.65 (4 H, m), 2.17 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 2.58 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 2.72 (4 H, br s), 2.85 - 2.95 (1 H, m), 3.45 - 3.8 (11 H, m), 3.8 - 3.9 (1 H, m), 5.08 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.04 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.1 (2 H, d, J = 8.0 Hz)

10

【実施例 101】

4 - [(4 - {2 - [(S) - 5 - アミノ - 1 - (カルバモイル)ペンチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.1 - 1.2 (6 H, m), 1.3 - 1.95 (6 H, m), 2.3 (3 H, s), 2.6 - 2.9 (5 H, m), 3.3 - 3.4 (4 H, m), 3.6 - 3.7 (3 H, m), 3.82 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 4.15 - 4.25 (2 H, m), 4.38 (1 H, dd, J = 9.3 Hz, 4.8 Hz), 5.0 - 5.05 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.5 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

30

【実施例 102】

4 - [(4 - {2 - [(S) - 5 - アミノ - 5 - (カルバモイル)ペンチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル]メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H, m), 1.3 - 1.8 (6 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 3.21 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 3.3 - 3.4 (5 H, m), 3.6 - 3.7 (3 H, m), 3.81 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 4.18 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 5.0 - 5.05 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.4 Hz)

【実施例 103】

50

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 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 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジンを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 05 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 42 (6 H , s) , 1 . 8 - 1 . 95 (2 H , m) , 2 . 16 (2 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 2 . 3 (3 H , s) , 2 . 55 (2 H , t , J = 7 . 5 Hz) , 2 . 65 - 2 . 9 (5 H , m) , 3 . 2 - 3 . 45 (4 H , m) , 3 . 5 - 3 . 9 (8 H , m) , 4 . 95 - 5 . 05 (1 H , m) , 6 . 8 - 6 . 9 (2 H , m) , 6 . 9 - 7 . 0 (1 H , m)

【実施例 104】

4 - { [4 - (3 - { 1 - [(S) - 5 - アミノ - 5 - (カルバモイル) ペンチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル) フェニル] メチル } - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ヘキサミン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 2 - 1 . 6 (11 H , m) , 1 . 6 - 1 . 75 (1 H , m) , 1 . 8 - 1 . 9 (2 H , m) , 2 . 19 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 2 . 58 (2 H , t , J = 7 . 7 Hz) , 2 . 85 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 1 - 3 . 25 (2 H , m) , 3 . 25 - 3 . 35 (1 H , m) , 3 . 52 (1 H , dd , J = 9 . 7 Hz , 3 . 4 Hz) , 3 . 55 - 3 . 65 (1 H , m) , 3 . 65 - 3 . 8 (5 H , m) , 3 . 86 (1 H , d , J = 3 . 1 Hz) , 5 . 08 (1 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 0 - 7 . 15 (4 H , m)

【実施例 105】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (0 . 12 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (43 mg) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (19 mg) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (50 mg) およびトリエチルアミン (0 . 027 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 -

10

20

30

40

50

(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル}-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(0.14g)を得た。これをエタノール(4mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1)で精製して5-イソプロピル-4-{[4-(3-{1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(89mg)を得た。これをメタノール(6mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.087mL)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(54mg)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.15(6H,m), 1.42(6H,s), 1.95-2.05(2H,m), 2.29(3H,s), 2.39(2H,t, J=7.3Hz), 2.55-2.9(5H,m), 3.25-3.4(4H,m), 3.5-3.7(7H,m), 3.75-3.85(1H,m), 3.95(2H,t, J=6.0Hz), 5.0-5.05(1H,m), 6.61(1H,dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.71(1H,d, J=2.3Hz), 6.84(1H,d, J=8.4Hz)

【実施例106】

3-(D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ]-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(40mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(7mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(7mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(13mg)およびトリエチルアミン(0.018mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=15/1)で精製して4-[(4-{3-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ]-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(27mg)を得た。これをメタノール(2mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.015mL)を加え、50℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(12mg)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm:

1.05-1.15(6H,m), 1.42(6H,s), 1.95-2.05(2H,m), 2.29(3H,s), 2.35-2.5(8H,m), 2.75-2.85(1H,m), 3.25-3.4(4H,m), 3.55-3.75(9H,m), 3.75-3.85(1H,m), 3.94(2H,t, J=6.1Hz), 5.0-5.05(1H,m), 6.61(1H,dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.7(1H,d, J=2.4Hz), 6.85(1H,d, J=8.4Hz)

【実施例107】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロボキシ) - 2 - メチルフェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1 - メチルピペラジンを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H , m) , 1.42 (6 H , s) , 1.95 - 2.05 (2 H , m) , 2.22 (3 H , s) , 2.25 - 2.45 (9 H , m) , 2.75 - 2.85 (1 H , m) , 3.25 - 3.4 (4 H , m) , 3.55 - 3.75 (7 H , m) , 3.75 - 3.85 (1 H , m) , 3.95 (2 H , t , J = 6.0 Hz) , 5.03 (1 H , d , J = 7.5 Hz) , 6.61 (1 H , dd , J = 8.3 Hz , 2.6 Hz) , 6.7 (1 H , d , J = 2.6 Hz) , 6.85 (1 H , d , J = 8.3 Hz)

10

【実施例 108】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロボキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm :

1.05 - 1.15 (6 H , m) , 1.42 (6 H , s) , 1.95 - 2.05 (2 H , m) , 2.28 (3 H , s) , 2.39 (2 H , t , J = 7.4 Hz) , 2.75 - 2.85 (1 H , m) , 3.2 - 3.4 (6 H , m) , 3.56 (2 H , t , J = 5.9 Hz) , 3.6 - 3.7 (3 H , m) , 3.75 - 3.85 (1 H , m) , 3.94 (2 H , t , J = 6.1 Hz) , 4.95 - 5.05 (1 H , m) , 6.61 (1 H , dd , J = 8.4 Hz , 2.3 Hz) , 6.71 (1 H , d , J = 2.3 Hz) , 6.85 (1 H , d , J = 8.4 Hz)

20

参考例 54

1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

1 , 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (5 g) およびイミダゾール (1.19 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温下トリイソプロピルシリルクロリド (3.1 g) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - トリイソプロピルシリルオキシ - 1 H - ピラゾール (7.27 g) を得た。得られた 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - トリイソプロピルシリルオキシ - 1 H - ピラゾール (3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (55 % , 0.33 g) を加え、20 分間攪拌した。反応混合物に同温で 1 - ベンゾイルオキシ - 3 - クロロプロパン (3.0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液およびヨウ化カリウム (0.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) で精製し、1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - トリイソプロピルシリルオキシ - 1 H - ピラゾール (2.55 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、4 mol / L 塩酸 (1 , 4 - ジオキサン溶液、10 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水中に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に n - ヘキサン / 酢酸エチル (20 / 1) 混合溶媒 (10 mL) を加え

30

40

50

、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、*n*-ヘキサン/酢酸エチル(20/1)混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物(0.85g)を得た。

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

1.06 (6H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.95 - 3.1 (1H, m), 3.6 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 4.27 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.5 - 7.7 (5H, m), 7.9 - 8.0 (2H, m), 9.51 (1H, s)

参考例 55

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩(1.48g)を酢酸エチル(60mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)に溶解し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物(1.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.37 (6H, s), 5.14 (2H, s), 7.3 - 7.45 (5H, m)

参考例 56

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オン(0.85g)、アセトプロモ - β - D - ガラクトース(0.91g)およびベンジルトリ(*n*-ブチル)アンモニウムクロリド(0.53g)の塩化メチレン(2.55mL)混合物に、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.85mL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水中に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のアセトニトリル(2.5mL)溶液に、3 - プテン酸(0.36g)、トリエチルアミン(1.71g)、酢酸パラジウム(II)(38mg)およびトリス(2 - メチルフェニル)ホスフィン(0.1g)を加え、3時間還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル(1.63g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.46g)および1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.65g)を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 4 - [(4 - {(1E) - 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール(0.55g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.15g)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、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物(0.48g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.85 - 2.2 (16H, m), 2.25 - 2.35 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.67 (1H, d, $J = 16.7\text{ Hz}$), 3.71 (1H, d, $J = 16.7\text{ Hz}$), 3.95 - 4.05 (1H, m), 4.05 - 4.2 (4H, m), 4.36 (2H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$), 5.0 - 5.1

10

20

30

40

50

(1 H , m) , 5 . 3 - 5 . 4 5 (2 H , m) , 5 . 5 1 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 6 . 1 9 (1 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 0 5 (4 H , m) , 7 . 4 - 7 . 5 (2 H , m) , 7 . 5 - 7 . 6 (1 H , m) , 8 . 0 - 8 . 1 (2 H , m)

【実施例 1 0 9】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - { (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル } メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジンを用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹ H - NMR (C D ₃ O D) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , s) , 1 . 8 - 2 . 0 (4 H , m) , 2 . 1 7 (2 H , t , J = 7 . 7 H z) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 4 H z) , 2 . 6 5 - 2 . 8 (4 H , m) , 3 . 0 5 - 3 . 2 (1 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 9 (1 4 H , m) , 4 . 0 8 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 5 . 1 1 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 0 - 7 . 1 5 (4 H , m)

【実施例 1 1 0】

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3 7 g) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 8 0 m L) に溶解し、1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (2 8 . 4 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 0 . 5 g) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 4 . 8 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 ~ 酢酸エチル) で精製して標記化合物 (4 0 . 5 g) を得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 1 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 5 6 (6 H , s) , 1 . 8 5 - 1 . 9 5 (5 H , m) , 1 . 9 8 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 1 2 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 1 6 (3 H , s) , 2 . 5 8 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 4 - 3 . 5 5 (4 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 7 5 (6 H , m) , 4 . 0 - 4 . 1 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 2 (2 H , m) , 5 . 0 9 (1 H , d d , J = 1 0 . 6 H z , 3 . 3 H z) , 5 . 1 4 (2 H , s) , 5 . 3 5 - 5 . 4 5 (2 H , m) , 5 . 5 6 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 6 . 3 9 (1 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 1 (4 H , m) , 7 . 3 - 7 . 4 (5 H , m)

【実施例 1 1 1】

4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ)

- 4 - { (4 - { 3 - { 1 - { [4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロピル } フェニル) メチル }
 - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (39.5 g) のメタノール (160 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、8.24 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (2.7 mL) を加え、減圧下濃縮した。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) で精製して標記化合物 (21.3 g) を得た。

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

1.05 - 1.15 (6 H , m) , 1.42 (6 H , s) , 1.8 - 1.9 (2 H , m) , 2.16 (2 H , t , J = 7.8 Hz) , 2.57 (2 H , t , J = 7.6 Hz) , 2.8 - 2.95 (1 H , m) , 3.35 - 3.8 (15 H , m) , 3.85 - 3.9 (1 H , m) , 5.07 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 5.12 (2 H , s) , 7.04 (2 H , d , J = 8.2 Hz) , 7.11 (2 H , d , J = 8.2 Hz) , 7.25 - 7.4 (5 H , m)

参考例 57

[4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メタノール

テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オール (3.62 g) およびトリエチルアミン (5.6 mL) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (2.93 mL) を加え、室温で1時間攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液に N , N - ジメチルホルムアミド (70 mL) 、 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5.39 g) および炭酸セシウム (23 g) を加え、80 で12時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 2 / 1) で精製して、4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ベンズアルデヒド (4.58 g) を得た。これをエタノール (70 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮した。残渣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。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1) で精製して標記化合物 (4.45 g) を得た。

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

1.75 - 1.85 (2 H , m) , 1.95 - 2.05 (2 H , m) , 2.11 (1 H , t , J = 6.3 Hz) , 3.5 - 3.65 (2 H , m) , 3.9 - 4.0 (2 H , m) , 4.45 - 4.55 (1 H , m) , 4.63 (2 H , d , J = 6.3 Hz) , 5.05 (2 H , s) , 6.5 - 6.6 (2 H , m) , 7.19 (1 H , d , J = 7.7 Hz) , 7.3 - 7.45 (5 H , m)

参考例 58

4 - { [4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 1 , 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

[4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メタノール (4.45 g) のテトラヒドロフラン (28 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (2.27 mL) およびメタンスルホニルクロリド (1.21 mL) を加え、1時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸 [4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (55%、710 mg) および 4 - メチル - 3 - オキソ吉草酸メチル (2.25 g) のテトラヒドロフラン (56 mL) 懸濁液に加え、8時間加熱還流した。反応混合物に 1 mol / L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、

10

20

30

40

50

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（8 mL）溶液にヒドラジン1水和物（3.43 mL）を加え、100 で8時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1）で精製して標記化合物（1.69 g）を得た。

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

1.16 (6H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.75 - 1.9 (2H, m), 1.95 - 2.1 (2H, m), 2.9 - 3.05 (1H, m), 3.5 - 3.6 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.9 - 4.05 (2H, m), 4.4 - 4.5 (1H, m), 5.0 (2H, s), 6.45 - 6.55 (2H, m), 7.0 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25 - 7.45 (5H, m)

10

参考例 59

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - { (4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトプロモ - - D - グルコースの代わりにアセトプロモ - - D - ガラクトースを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

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

1.05 - 1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 4.0 - 4.1 (1H, m), 4.1 - 4.2 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.07 (1H, dd, $J=10.4\text{ Hz}$, 3.5 Hz), 5.35 - 5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J=8.3\text{ Hz}$, 2.8 Hz), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.2 - 7.45 (5H, m)

参考例 60

30

4 - { [4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - { [4 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトプロモ - - D - グルコースの代わりに 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルプロミドを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

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

1.0 - 1.2 (42H, m), 1.7 - 1.85 (2H, m), 1.95 - 2.05 (2H, m), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.5 - 3.65 (4H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.9 - 4.0 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J=12.4\text{ Hz}$, 5.1 Hz), 4.19 (1H, dd, $J=12.4\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 4.4 - 4.5 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.15 - 5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, $J=9.4\text{ Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=8.3\text{ Hz}$, 2.3 Hz), 6.47 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 61

50

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

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.5 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.6 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.0 - 4.05 (1H, m), 4.1 - 4.2 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.06 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 3.5 Hz), 5.35 - 5.45 (2H, m), 5.5 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 2.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz)

参考例 6 2

4 - { [4 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 - ベンジルオキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.0 - 1.2 (42H, m), 1.75 - 1.9 (2H, m), 1.95 - 2.1 (2H, m), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.55 - 3.65 (3H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.9 - 4.05 (2H, m), 4.05 - 4.2 (2H, m), 4.4 - 4.5 (1H, m), 5.14 (1H, brs), 5.15 - 5.3 (2H, m), 5.3 - 5.4 (1H, m), 5.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz)

参考例 6 3

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 2 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.7 - 2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.6 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3

10

20

30

40

50

. 9 - 4 . 0 (2 H , m) , 4 . 0 - 4 . 1 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 2 (2 H , m) , 5 . 0 7 (1 H , d d , J = 1 0 . 6 H z , 3 . 6 H z) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 5 . 3 5 - 5 . 4 5 (2 H , m) , 5 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 6 . 5 5 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 5 H z) , 6 . 6 6 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 6 . 7 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 6 4

4 - ({ 4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - 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 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - 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 2 7 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 - 1 . 2 (4 2 H , m) , 1 . 7 5 - 1 . 8 5 (2 H , m) , 1 . 9 5 - 2 . 1 5 (4 H , m) , 2 . 5 6 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 8 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 5 - 3 . 6 5 (4 H , m) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 3 . 9 - 4 . 0 5 (4 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 2 5 (2 H , m) , 4 . 4 - 4 . 5 (1 H , m) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 5 . 1 5 - 5 . 3 (2 H , m) , 5 . 3 6 (1 H , t , J = 9 . 5 H z) , 5 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 6 . 3 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 5 H z) , 6 . 3 8 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 (5 H , m)

参考例 6 5

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 5 - 1 . 1 5 (6 H , m) , 1 . 7 8 (3 H , s) , 1 . 9 8 (3 H , s) , 2 . 0 2 (3 H , s) , 2 . 0 5 - 2 . 1 5 (2 H , m) , 2 . 1 6 (3 H , s) , 2 . 2 7 (3 H , s) , 2 . 4 5 - 2 . 6 (2 H , m) , 2 . 7 5 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 3 . 4 9 (1 H , d , J = 1 6 . 8 H z) , 3 . 6 (1 H , d , J = 1 6 . 8 H z) , 3 . 9 8 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) , 4 . 0 - 4 . 1 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 2 5 (2 H , m) , 5 . 0 6 (1 H , d d , J = 1 0 . 3 H z , 3 . 4 H z) , 5 . 3 - 5 . 4 5 (3 H , m) , 6 . 5 8 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 4 H z) , 6 . 6 8 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z)

参考例 6 6

4 - { [4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1

10

20

30

40

50

H - ピラゾールの代わりに 4 - ({ 4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 25 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 0 - 1 . 2 (4 H , m) , 1 . 75 - 1 . 9 (2 H , m) , 1 . 95 - 2 . 15 (4 H , m) , 2 . 5 - 2 . 6 (2 H , m) , 2 . 8 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 45 - 3 . 65 (4 H , m) , 3 . 8 - 3 . 9 (1 H , m) , 3 . 9 - 4 . 05 (4 H , m) , 4 . 1 - 4 . 25 (2 H , m) , 4 . 4 - 4 . 55 (1 H , m) , 5 . 2 - 5 . 3 (2 H , m) , 5 . 36 (1 H , t , J = 9 . 2 \text{ Hz }) , 5 . 52 (1 H , d , J = 7 . 7 \text{ Hz }) , 6 . 33 (1 H , dd , J = 8 . 1 \text{ Hz } , 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 41 (1 H , d , J = 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 84 (1 H , d , J = 8 . 1 \text{ Hz })

10

参考例 67

3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 45 と同様の方法で標記化合物を得た。

20

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

1 . 05 - 1 . 15 (6 H , m) , 1 . 53 (6 H , s) , 1 . 83 (3 H , s) , 1 . 95 - 2 . 1 (8 H , m) , 2 . 15 (3 H , s) , 2 . 26 (3 H , s) , 2 . 34 (2 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz }) , 2 . 7 - 2 . 85 (1 H , m) , 3 . 5 (1 H , d , J = 16 . 6 \text{ Hz }) , 3 . 6 (1 H , d , J = 16 . 6 \text{ Hz }) , 3 . 85 - 3 . 95 (2 H , m) , 4 . 0 - 4 . 1 (1 H , m) , 4 . 1 - 4 . 2 (2 H , m) , 5 . 07 (1 H , dd , J = 10 . 4 \text{ Hz } , 3 . 5 \text{ Hz }) , 5 . 15 (2 H , s) , 5 . 35 - 5 . 45 (2 H , m) , 5 . 52 (1 H , d , J = 8 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 06 (1 H , s) , 6 . 55 (1 H , dd , J = 8 . 5 \text{ Hz } , 2 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 66 (1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 79 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 25 - 7 . 4 (5 H , m)

30

参考例 68

4 - { [4 - { 3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル } メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - { [4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 45 と同様の方法で標記化合物を得た。

40

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

1 . 0 - 1 . 2 (4 H , m) , 1 . 54 (6 H , s) , 1 . 75 - 1 . 85 (2 H , m) , 2 . 0 - 2 . 1 (4 H , m) , 2 . 34 (2 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz }) , 2 . 8 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 5 - 3 . 65 (4 H , m) , 3 . 8 - 4 . 05 (5 H , m) , 4 . 05 - 4 . 25 (2 H , m) , 4 . 4 - 4 . 5 (1 H , m) , 5 . 1 - 5 . 3 (4 H , m) , 5 . 36 (1 H , t , J = 9 . 5 \text{ Hz }) , 5 . 65 (1 H , d , J = 7 . 5 \text{ Hz })

50

), 6.09 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.4 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 - 7.4 (5H, m)

参考例 69

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} プロポキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0 - 2.2 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.4 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.7 - 2.85 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.59 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.0 - 4.2 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 5.7 Hz), 5.0 - 5.1 (1H, m), 5.3 - 5.45 (3H, m), 6.24 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz)

参考例 70

4 - {[4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} プロポキシ} - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イルオキシ)フェニル}メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピパロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール

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 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - {3 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} プロポキシ} - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イルオキシ)フェニル}メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピパロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾールを用いて参考例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.0 - 1.2 (42H, m), 1.54 (6H, s), 1.7 - 1.9 (2H, m), 1.95 - 2.15 (4H, m), 2.35 - 2.45 (2H, m), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.45 - 3.65 (4H, m), 3.8 - 3.9 (1H, m), 3.9 - 4.05 (4H, m), 4.05 - 4.25 (2H, m), 4.4 - 4.55 (1H, m), 5.15 - 5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J = 9.4 Hz), 5.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.17 (1H, brs), 6.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.41 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz)

【実施例 112】

3 - (D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル}メチル} - 1H - ピラゾール

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) -

10

20

30

40

50

4 - { (4 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジンをを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 05 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 42 (6 H , s) , 1 . 95 - 2 . 05 (2 H , m) , 2 . 29 (3 H , s) , 2 . 39 (2 H , t , J = 7 . 4 \text{ Hz }) , 2 . 55 - 2 . 9 (5 H , m) , 3 . 45 - 3 . 8 (11 H , m) , 3 . 85 (1 H , d , J = 3 . 2 \text{ Hz }) , 3 . 95 (2 H , t , J = 6 . 1 \text{ Hz }) , 5 . 04 (1 H , d , J = 7 . 5 \text{ Hz }) , 6 . 61 (1 H , dd , J = 8 . 2 \text{ Hz } , 2 . 4 \text{ Hz }) , 6 . 71 (1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz }) , 6 . 84 (1 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz })

【実施例 113】

3 - (- D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール

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 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンをを用いて実施例 78 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 05 - 1 . 15 (6 H , m) , 1 . 42 (6 H , s) , 1 . 95 - 2 . 05 (2 H , m) , 2 . 28 (3 H , s) , 2 . 3 - 2 . 55 (8 H , m) , 2 . 7 - 2 . 85 (1 H , m) , 3 . 45 - 3 . 8 (13 H , m) , 3 . 85 (1 H , d , J = 2 . 9 \text{ Hz }) , 3 . 94 (2 H , t , J = 6 . 0 \text{ Hz }) , 5 . 04 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 6 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 6 . 7 (1 H , s) , 6 . 85 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz })

【実施例 114】

3 - (- D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル } プロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - 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 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ } - 2 - (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 3 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 105 と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1 . 05 - 1 . 2 (6 H , m) , 1 . 42 (6 H , s) , 1 . 7 - 1 . 85 (2 H , m) , 1 . 95 - 2 . 1 (4 H , m) , 2 . 38 (2 H , t , J = 7 . 4 \text{ Hz }) , 2 . 6 - 2 . 8 (4 H , m) , 2 . 8 - 2 . 95 (1 H , m) , 3 . 25 - 3 . 45 (4 H , m) ,

3.5 - 3.75 (9H, m), 3.83 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.9 - 4.0 (4H, m), 4.5 - 4.65 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.4 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz)

参考例 7 1

4 - { (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

4 - ブロモベンジルブロミドの代わりに4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルブロミドを用いて参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.17 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.85 - 3.05 (1H, m), 3.67 (2H, s), 7.0 - 7.3 (3H, m)

参考例 7 2

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに4 - { (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル } - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用い、アセトブロモ - D - グルコースの代わりにアセトブロモ - D - ガラクトースを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.15 - 1.25 (6H, m), 1.92 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.9 - 3.0 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.67 (1H, d, J = 16.1 Hz), 4.05 - 4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 3.4 Hz), 5.35 - 5.45 (2H, m), 5.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95 - 7.05 (1H, m), 7.1 - 7.2 (2H, m)

参考例 7 3

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({ 4 - { (1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル } - 2 - フルオロフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

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 - ブロモフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - { (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.59 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.7 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.05 - 4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 3.5 Hz), 5.3 - 5.5 (3H, m), 6.2 - 6.35 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.9 - 7.15 (3H, m)

参考例 7 4

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン

10

20

30

40

50

(16.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.02 g)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(11.4 g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル(1/1)混合溶媒(40 mL)に60℃で加熱下溶解し、室温で一晩攪拌した。混合物に同溶媒(30 mL)を加え、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、同溶媒で洗浄後、減圧下乾燥して4-ベンジルオキシカルボニル-1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオニル]ピペラジン(13.5 g)を得た。得られた4-ベンジルオキシカルボニル-1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオニル]ピペラジン(5 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、塩酸(4 mol/L 1, 4-ジオキサン溶液、40 mL)を加え、室温で一晩攪拌後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え溶解し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物(3.65 g)を得た。

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

1.41 (6H, s), 3.45 - 3.55 (4H, m), 3.7 - 3.95 (4H, br), 5.15 (2H, s), 7.25 - 7.4 (5H, m)

【実施例115】

4-{[2-フルオロ-4-(3-{1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-3-(D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

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-{2-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル}-2-フルオロフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-ベンジルピペラジンの代わりに1-(2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジンを用いて実施例99と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.6 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.7 - 2.85 (4H, m), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.45 - 3.85 (11H, m), 3.85 - 3.9 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.8 - 6.9 (2H, m), 7.0 - 7.15 (1H, m)

参考例75

4-プロモ-2-クロロベンジルアルコール

4-プロモ-2-メチル安息香酸の代わりに4-プロモ-2-クロロ安息香酸を用いて参考例14と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.9 - 2.0 (1H, m), 4.73 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.3 - 7.45 (2H, m), 7.45 - 7.55 (1H, m)

参考例76

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

4-プロモ-2-メチルベンジルアルコールの代わりに4-プロモ-2-クロロベンジルアルコールを用いて参考例15と同様の方法で標記化合物を得た。

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

1.07 (6H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.7 - 2.85 (1H, m), 3.61 (2

10

20

30

40

50

H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz)

参考例 77

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 - ブロモ - 2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ)フェニル]メチル} - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た

10

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.17 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.9 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.74 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.05 - 4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 12.8 Hz, 4.3 Hz), 5.1 - 5.35 (3H, m), 5.6 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz)

参考例 78

20

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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - クロロフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

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 - ブロモフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - ブロモ - 2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.85 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85 - 3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.68 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.78 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.1 - 4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 3.8 Hz), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.2 - 6.35 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.6 Hz)

30

【実施例 116】

4 - { [2 - クロロ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 1 - (メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル} - 3 - (D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

40

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 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 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 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] - 2 - クロロフェニル}メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - (ベンジルオキシカルボニル)ピペラジンを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm:

50

1.1 - 1.2 (6 H, m), 1.43 (6 H, s), 1.8 - 1.95 (2 H, m),
 2.17 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 2.59 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 2.
 65 - 2.95 (5 H, m), 3.25 - 3.45 (4 H, m), 3.5 - 3.9 (8 H,
 m), 5.09 (1 H, d, J = 7.1 Hz), 6.95 - 7.1 (2 H, m), 7.
 2 (1 H, d, J = 1.3 Hz)

試験例 1

ヒト SGLT1 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT1 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総 RNA (Or ig e n e) を、オリゴ d T をプライマーとして逆転
 写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。この cDNA ライブラリーを鋳型
 として、Hediger らにより報告されたヒト SGLT1 (ACCESSION: M2
 4847) の 1 番から 2005 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA 3
 .1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した D
 NA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

10

2) ヒト SGLT1 安定発現株の樹立

ヒト SGLT1 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K
 1 細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Rea
 gent: QIAGEN) にて導入した。1 mg / mL G418 (LIFE TECN
 OLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル -
 D -
 グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択し
 て CS1 - 5 - 11D とし、以後、200 μ g / mL の G418 存在下で培養した。

20

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

96 穴プレートに CS1 - 5 - 11D を 3×10^4 個 / 穴で播種し、2 日間培養した後
 に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (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、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) には、非放射ラベル体 (Sigma) と
¹⁴C ラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の -MG 混
 合物を最終濃度が 1 mM となるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキ
 シドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して 1 mM - MG を含む取り込み用緩衝液に添
 加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取
 り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測
 定用緩衝液を調製した。培養した CS1 - 5 - 11D の培地を除去し、前処置用緩衝液 (-
 MG を含まない基礎取り込み用緩衝液) を 1 穴あたり 180 μ L 加え、37 $^{\circ}$ C で 10
 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝
 液および基礎取り込み用緩衝液を 1 穴あたり 75 μ L ずつ加え 37 $^{\circ}$ C で静置した。1 時間
 後に測定用緩衝液を除去し、1 穴あたり 180 μ L の洗浄用緩衝液 (10 mM 非ラベル体
 - MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄した。1 穴あたり 75 μ L の 0.2 m
 ol / L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に
 移した。150 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロ
 シンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測し
 た。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物
 の各濃度におけるメチル - D - グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物
 がメチル - D - グルコピラノシドの取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値)
 を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表 1 の通りである。

30

40

[表1]

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 15	113
実施例 18	181
実施例 21	12
実施例 24	24
実施例 27	237
実施例 28	267
実施例 29	431
実施例 30	52
実施例 31	96
実施例 32	220
実施例 33	174
実施例 34	245
実施例 35	115
実施例 48	31
実施例 57	39
実施例 61	18

10

20

試験例 2

30

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

1) 糖尿病モデルラットの作製

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

2) 液体飼料負荷試験

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

40

[表2]

試験化合物	血漿中グルコース濃度(mg/dL)		
	0時間	0.5時間	1時間
対照群	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
実施例21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
対照群	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
実施例30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
対照群	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
実施例32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
実施例33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
対照群	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
実施例48	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
対照群	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
実施例57	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
対照群	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
実施例61	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

10

20

試験例3

急性毒性試験

雄性6週齢ICR系マウス(日本クレア, 32~37g, 5例)に4時間絶食後、試験化合物の蒸留水溶液を1g/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3の通りである。

[表3]

試験化合物	死亡例
実施例57	0/5

30

【産業上の利用可能性】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づき糖質吸収を遅延させることにより食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症が起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式(II)で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体を製造する際の中間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式(I)で表される化合物を容易に製造することができる。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 3
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02

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

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第01/016147(WO, A1)
国際公開第02/053573(WO, A1)
国際公開第02/036602(WO, A1)
米国特許第05274111(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 17/02
A61K 31/7056
A61K 45/00
A61P 3/00~10
A61P 43/00
A61P 9/00~12
A61P 13/02
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)