

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/035796

発行日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(43) 国際公開日 平成18年4月6日(2006.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07H 19/04 (2006.01)	C07H 19/04 CSP	4C057
A61K 31/7056 (2006.01)	A61K 31/7056	4C084
A61K 31/706 (2006.01)	A61K 31/706	4C086
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2006-537764 (P2006-537764)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2005/017807
 (22) 国際出願日 平成17年9月28日(2005.9.28)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-283106 (P2004-283106)
 (32) 優先日 平成16年9月29日(2004.9.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-125257 (P2005-125257)
 (32) 優先日 平成17年4月22日(2005.4.22)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(71) 出願人 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
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 (72) 発明者 菊地 紀彦
 長野県松本市芳野19番48号 キッセイ薬品工業株式会社松本本社内
 (72) 発明者 大野 孝介
 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内
 Fターム(参考) 4C057 AA18 BB02 DD01 LL04
 4C084 AA24 MA02 NA05 ZC202 ZC751

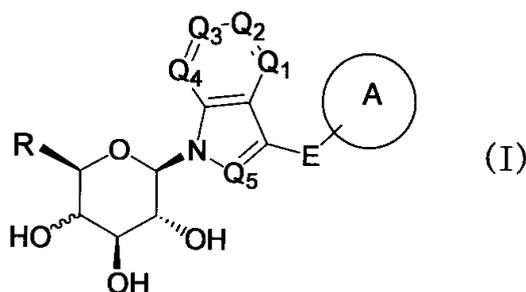
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1 - (β-D-グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途

(57) 【要約】

糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症及び肥満症等の予防又は治療薬として用いることができる SGLT1 及び/又は SGLT2 の阻害作用を有する化合物を提供する。

一般式(I)で表される 1 - (β-D-グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物；それを含有する SGLT 阻害剤；それを含有する医薬組成物及びその医薬用途。



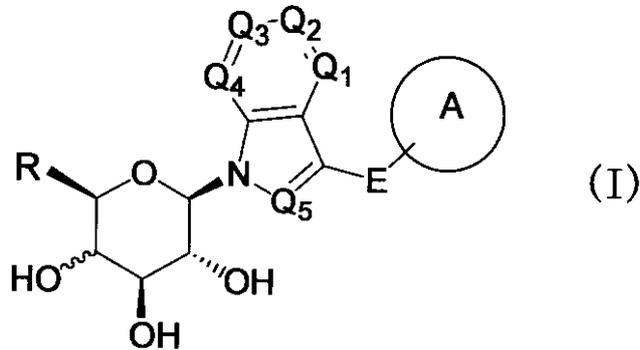
[式中、環 A は置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表し、Q¹ ~ Q⁵ は、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表し、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) で表される 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物 (ただし、1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (2 - チアゾリル) インドール及び 1 - (- D - グルコピラノシル) - 6 - メトキシ - 3 - (2 - チアゾリル) インドールを除く。)。

【化 1】



10

[式中、環 A は置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表し、 $Q^1 \sim Q^5$ は、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表し、E は単結合、アルキレン基、- O -、- S - 又は - NH - を表し、R はメチル基、エチル基、フルオロメチル基又はヒドロキシメチル基を表す。]

20

【請求項 2】

- D - グリコピラノシル基が、- D - グルコピラノシル基又は - D - ガラクトピラノシル基であることを特徴とする請求項 1 記載の 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

$Q^1 \sim Q^5$ が、独立して、水素原子又は置換基が結合した炭素原子であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

30

【請求項 4】

E が、アルキレン基又は - S - であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とする SGLT 活性阻害剤。

40

【請求項 6】

請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 7】

グルコース又はガラクトース吸収抑制薬に用いられることを特徴とする請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

グルコース再吸収抑制薬に用いられることを特徴とする請求項 6 記載の医薬組成物。

50

【請求項 9】

食後高血糖抑制薬又は糖尿病、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、ガラクトース血症、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、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択された疾患の予防若しくは治療に用いられるものであることを特徴とする請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

耐糖能異常の糖尿病への移行を抑制するものであることを特徴とする請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、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、カルニチン化合物、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、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸化合物、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、尿酸排泄促進薬及び尿アルカリ化薬よりなる群から選択された少なくとも1種の薬剤と、請求項 8 乃至 10 のいずれかに記載の医薬との組み合わせ製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、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剤などに用いることができる1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物、及びそれを含有する医薬組成物に関するものである。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

単糖とナトリウムとの共輸送担体であるナトリウム依存性糖輸送担体（以下「SGLT」という。）には幾つかのサブタイプの存在が知られている。すなわち、主として小腸や腎臓の近位尿細管のS3領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体1（以下「SGLT1」という。）が存在し、腎臓の近位尿細管のS1領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体2（以下「SGLT2」という。）が存在している。

【0004】

このうち、小腸に存在するSGLT1はグルコース及びガラクトースの消化管からの吸収に関与している（非特許文献1及び2参照）。糖尿病患者では糖質の消化・吸収が亢進し、実際、小腸におけるSGLT1やそのmRNAの発現が亢進していることが認められている（非特許文献3参照）。したがって、SGLT1を阻害すれば、小腸でのグルコースとガラクトースの吸収を抑えることにより、血糖値の上昇を抑制することができる（特許文献1参照）。

10

【0005】

一方、SGLT2は糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に関与している（非特許文献4参照）ので、SGLT2を阻害すれば、グルコースの再吸収を抑えることにより、血糖値を正常化させることができる（特許文献5参照）。

【0006】

SGLT1を阻害する化合物としては、ピラゾール誘導体（特許文献1及び2参照）やベンジルフェノール誘導体（特許文献3参照）などが知られており、またSGLT2を阻害する化合物としては、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体（特許文献4参照）、グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体（特許文献5参照）などが知られている。

20

【0007】

これらのSGLT1阻害化合物及びSGLT2の阻害化合物は、いずれもグルコピラノシル基が酸素原子を介してアリアル基又はヘテロアリアル基と結合したものであり、これまでグルコピラノシル基やガラクトピラノシル基等のグリコピラノシル基が含窒素ヘテロ環化合物の環内窒素原子と結合した化合物がSGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有することは知られていない。

30

【0008】

ところで、グルコピラノシル基が含窒素ヘテロ環化合物の環内窒素原子と結合した化合物として、1-(α -D-グルコピラノシル)-3-(2-チアゾリル)インドール及び1-(α -D-グルコピラノシル)-6-メトキシ-3-(2-チアゾリル)インドールが知られている（非特許文献参照5）。しかしながら、これらの化合物がSGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有すること、さらに血糖値の上昇を抑制したり血糖値を正常化させる作用を有することは知られていない。

【非特許文献1】金井好克，「腎と透析」，1998年12月，第45巻，臨時増刊号，p. 232 - 237

【非特許文献2】E. Turk、外4名，「Nature」，1991年3月，第350巻，p. 354 - 356

40

【非特許文献3】J. Dyer、外4名，「Am. J. Physiol.」，2002年2月，第282巻，第2号，p. G241 - G248

【非特許文献4】Yoshikatsu Kanai、外4名，「J. Clin. Invest.」，1994年1月，第93巻，p. 397 - 404

【非特許文献5】M. Pedras、外2名，「Bioorganic & Medicinal Chemistry」，10(2002)，p. 3307 - 3312

【特許文献1】国際公開04/014932号パンフレット

【特許文献2】国際公開01/018491号パンフレット

【特許文献3】特開2004-196788号公報

50

【特許文献4】国際公開01/16147号パンフレット

【特許文献5】国際公開01/68660号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、SGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有する化合物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、SGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表される1-(β -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物が、優れたSGLT1及び/又はSGLT2阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

10

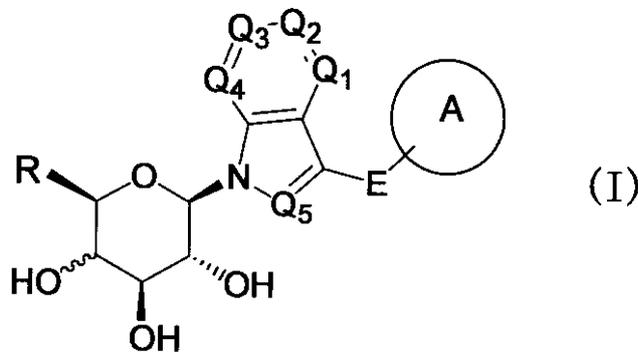
【0011】

すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表される1-(β -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物；それを含有するSGLT阻害剤；それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、に存する。

【0012】

【化1】

20



30

【0013】

[式中、環Aは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表し、 $Q^1 \sim Q^5$ は、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表し、Eは単結合、アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表し、Rはメチル基、エチル基、フルオロメチル基又はヒドロキシメチル基を表す。]

【発明の効果】

【0014】

本発明に係る1-(β -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物は、優れたSGLT1及び/又はSGLT2阻害活性を有するので、血糖値の上昇を抑制し、また血糖値を正常化することができる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本明細書における用語の意味は次のとおりである。

「含窒素ヘテロ環化合物」とは、ヘテロ原子として窒素原子を含むヘテロ環化合物を意味する。

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「アルキル」とは、炭素数1~6の分岐していてもよいアルキルを意味する。

「アルケニル」とは、炭素数2~6の分岐していてもよいアルケニルを意味する。

「アルキニル」とは、炭素数2~6の分岐していてもよいアルキニルを意味する。

50

「アルキレン」とは、炭素数 1 ~ 6 の分岐していてもよいアルキレンを意味する。

「アルケニレン」とは、炭素数 2 ~ 6 の分岐していてもよいアルケニレンを意味する。

「アルコキシ」とは、炭素数 1 ~ 6 の分岐していてもよいアルコキシを意味する。

「(ジ)アルキルアミノ」とは、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノを意味し、ジアルキルアミノの 2 個のアルキルは異なってもよい。

「アリール」とは、フェニル又はナフチルを意味する。

「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及びイオウ原子よりなる群から選ばれたヘテロ原子を 1 又は 2 以上有する単環式又は縮合環式ヘテロアリールを意味する。

「(ヘテロ)アリール」とは、アリール又はヘテロアリールを意味する。

「シクロアルキル」とは、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルを意味する。

「ヘテロシクロアルキル」とは、酸素原子、窒素原子及びイオウ原子よりなる群から選ばれたヘテロ原子を 1 又は 2 以上有する 3 ~ 7 員環ヘテロシクロアルキルを意味する。

「(ヘテロ)シクロアルキル」とは、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを意味する。

「アシル」とは、炭素数 2 ~ 7 の分岐していてもよい脂肪族カルボン酸アシル、(ヘテロ)シクロアルキルカルボン酸アシル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸アシルを意味する。

【0016】

一般式 (I) において、グリコピラノシル基としては、6 位水酸基がフッ素原子で置換されていてもよいグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基、特に 6 位水酸基がフッ素原子で置換されていてもよいグルコピラノシル基が好ましい。

環 A のアリール基としてはフェニル基が好ましく、アリール基が有する置換基が複数の場合、それらは異なってもよい。

ヘテロアリール基としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基及びイミダゾリル基等の 5 員並びにピリジル基、ピリミジリル基、ピリダジニル基及びピラジニル基等の 6 員単環式ヘテロアリール基；インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基及びベンゾチエニル基等の縮合環式ヘテロアリール基などが挙げられる。

【0017】

(ヘテロ)アリール基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基及びシアノ基；それぞれがさらに置換基（後述する。以下同じ。）を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基；それぞれがさらに置換基を有していてもよく、かつアルキレン基、-O-、-NH- 又は -S- を介して該(ヘテロ)アリール基と結合していてもよい(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基；-U-V-W-N(R^A)-Y-Z 基又は -U-V-COO-R^B 基等が挙げられる。

【0018】

-U-V-W-N(R^A)-Y-Z 基又は -U-V-COO-R^B 基中の U は、単結合、-O- 又は -S- を表す。U としては、単結合又は -O- が好ましい。

V は、単結合、水酸基を有していてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を表す。

W は、単結合、-CO-、-SO₂- 又は -C(=NH)- を表す。W としては、単結合又は -CO- が好ましい。

R^A は、水素原子又はそれぞれが置換基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基若しくは(ヘテロ)シクロアルキル基を表す。R^A としては、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基が好ましい。

Y は、単結合又はアルキレン基を表す。

Z は、水素原子；ホルミル基；それぞれが置換基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基；置換基を有していてもよいアシル基；それぞれが置換基を有していてもよいアルコキシ又はアリールアルコキシカルボ

10

20

30

40

50

ニル基； $-CON(R^1)(R^2)$ 、 $-CSN(R^1)(R^2)$ 、 $-SO_2N(R^1)(R^2)$ 又は $-C(=NR^1)N(R^2)(R^3)$ 基；1～3のアミノ酸残基〔末端のカルボキシル基は水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシカルボニル基；それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド；カルボキサミド基でもよい。〕；それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。

R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素原子、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール基又はアルキルスルホニル基；置換基を有していてもよいアルキル基を表す。 R^1 、 R^2 及び R^3 としては、独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基が好ましい。

また、窒素原子に結合した R^A とZを構成する基の一部とが結合して、置換基を有していてもよい脂環式アミンを形成してもよい。

【0019】

R^B は、水素原子；カルボキシル基若しくはアルコキシカルボニル基を有するアルコキシアルキル基；それぞれが置換基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基；1～3のアミノ酸残基〔末端のカルボキシル基は水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシカルボニル基；それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド；カルボキサミド基でもよい。〕；それぞれ水酸基、アルコキシ基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有することがある脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。

【0020】

(ヘテロ)アリール基が有していてもよい置換基として好ましいのは、ハロゲン原子、水酸基；それぞれがさらに置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基； $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-R^B$ 基である。これらのうち、フッ素原子、水酸基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基； $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-R^B$ 基がさらに好ましく、フッ素原子、水酸基、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基、メトキシ基、エトキシ基、2-プロピルオキシ基； $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-R^B$ 基が最も好ましい。

【0021】

脂環式アミンとしては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。

アミノ酸は、天然アミノ酸(L体、D体、DL体のいずれでもよい)、合成アミノ酸のいずれでもよい。合成アミノ酸としては、例えば、2-メチルアラニン等のホモアミノ酸、ノルバリン等のノルアミノ酸などが挙げられる。

なお、Uが-O-又は-S-のとき、V及びWは同時に単結合とはならない。

【0022】

$Q^1 \sim Q^5$ が炭素原子のときに結合する置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、(ジ)アルキルアミノ基及びシクロアルキル

10

20

30

40

50

オキシ基；それぞれが置換基を有していてもよいアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基及びアルコキシカルボニル基等が挙げられる。これらのうち、ハロゲン原子、水酸基、それぞれが置換基を有していてもよいアルキル基又はアルコキシ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、2-プロピル基、トリフルオロメチル基又はメトキシ基がさらに好ましく、フッ素原子、塩素原子又はメチル基が最も好ましい。

Q¹ ~ Q⁵ の窒素原子の合計は 0 ~ 2 が好ましく、窒素原子の合計が 0、すなわち Q¹ ~ Q⁵ のいずれもが水素原子又は置換基が結合した炭素原子であるのがさらに好ましい。

E としては、アルキレン基又は - S -、特にメチレン基又は - S - が好ましい。

R としては、ヒドロキシメチル基が好ましい。

10

【0023】

置換基は、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルコキシ基、(ジ)アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルコキシカルボニル基、(ヘテロ)アリアル及び(ヘテロ)シクロアルキル基よりなる群から選択された基、好ましくはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルコキシ基、(ジ)アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルコキシカルボニル基、(ヘテロ)アリアル及び(ヘテロ)シクロアルキル基よりなる群から選択された基であり、これらの基が同一又は異なって複数置換していてもよい。

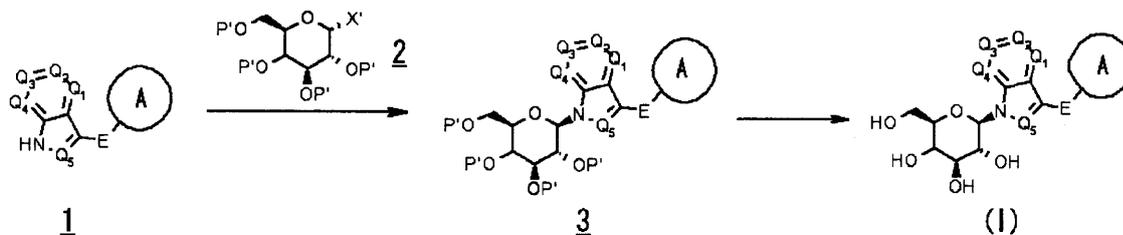
20

【0024】

本発明に係る一般式(I)で表される 1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物の製造方法の一例を以下に示す(-D-グルコピラノシル基を用いて説明する。以下、同じ。)

【0025】

【化2】



30

【0026】

[式中、環 A、Q¹ ~ Q⁵、E は前記と同義であり、P' は水酸基の保護基を表し、X' は塩素原子又は臭素原子を表す。]

【0027】

3-置換含窒素ヘテロ環化合物(1)と水酸基が保護された -D-グルコピラノシルハライド(2)(-D-グルコピラノシルクロリドを用いて説明する。以下、同じ。)とを反応させて水酸基が保護された 1-(-D-グルコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(3)とした後、水酸基の保護基を除去することにより 1-(-D-グルコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)を製造することができる。

40

【0028】

3-置換含窒素ヘテロ環化合物(1)及び水酸基が保護された -D-グルコピラノシルクロリド(2)は、それぞれ市販されているもの又は公知の方法により製造したものをを用いればよい。

【0029】

水酸基の保護基には、糖化学の分野で常用されている任意の保護基を用いることができる。例えば、アセチル基、ベンゾイル基若しくはピバロイル基等のカルボン酸アシル基又はベンジル基若しくは p-メトキシベンジル基等の置換基を有していてもよいベンジル基

50

などが挙げられる。

【0030】

反応は、適当な溶媒中、炭酸銀若しくは酸化銀等の銀化合物の存在下、所望によりベンジルトリ(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又はベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒を加え、0 から溶媒の沸点までの温度で、1時間から3日間混合することにより行うことができる。

【0031】

銀化合物に代えて、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物又はカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなどの塩基を用いてもよい。

10

【0032】

反応溶媒としては、例えば、水；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン及びt-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素；トルエン及びベンゾトリフルオリド等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル及びN,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。

【0033】

水酸基の保護基は、糖化学の分野で常用されている方法により除去すればよい。例えば、保護基がカルボン酸アシル基の場合には、適当な溶媒中、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物又はナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなどの塩基を加え、0 から溶媒の沸点までの温度で、1~24時間混合することにより除去する方法などが挙げられる。

20

【0034】

反応溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等の水溶性エーテル類などが挙げられる。

【0035】

保護基が置換基を有していてもよいベンジル基の場合には、適当な溶媒中、パラジウム等の貴金属触媒を加え、常圧から中圧の水素雰囲気中、0 から溶媒の沸点までの温度で、30分から24時間混合することにより水素化分解する方法が挙げられる。

30

【0036】

反応溶媒としては、例えば、メタノール及びエタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸エチル等のカルボン酸エステル；酢酸等のカルボン酸などが挙げられる。

【0037】

置換基を有していてもよいベンジル基は、適当な溶媒中、三塩化ホウ素若しくは三臭化ホウ素又は三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸、及び所望によりエタンチオール等のチオール化合物を加え、0 から溶媒の沸点までの温度で、30分から24時間混合することによっても除去することができる。

【0038】

反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン及び1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリルなどが挙げられる。

40

【0039】

上述した脱保護反応の後、反応混合物を常法により処理した後、必要に応じて慣用の精製手段を施すことにより1-(α -D-グルコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)を得ることができる。

【0040】

3-置換含窒素ヘテロ環化合物(1)の入手が困難な場合、1-(α -D-グルコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)は、当業者が任意に選択することができる種々の方法により製造したものをいれればよい。その製造法の代表例を以下の[製法1

50

] ~ [製法 5] で説明する。

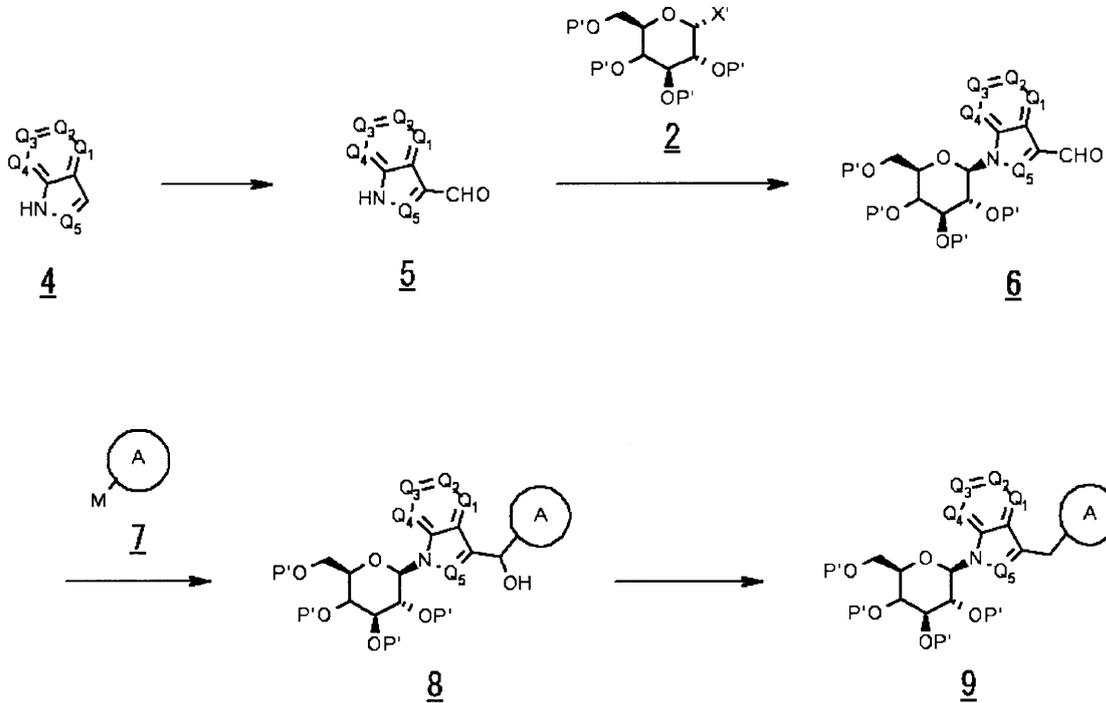
【 0 0 4 1 】

[製法 1]

E がメチレン基である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) の製造方法は次のとおりである。

【 0 0 4 2 】

【 化 3 】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

[式中、環 A、Q¹ ~ Q⁵、E、P' 及び X' は前記と同義であり、M は Li、MgCl、MgBr、MgI、ZnCl、ZnBr 又は ZnI を表す。]

【 0 0 4 4 】

含窒素ヘテロ環化合物 (4) を V i l s m e i e r 反応に付して 3 - ホルミル - 含窒素ヘテロ環化合物 (5) とし、これを - D - グルコピラノシルクロリド (2) と反応させることにより 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 含窒素ヘテロ環化合物 (6) を得ることができる。なお、含窒素ヘテロ環化合物 (4) を - D - グルコピラノシルクロリド (2) と反応させた後、V i l s m e i e r 反応に付しても、1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 含窒素ヘテロ環化合物 (6) を得ることができる。

【 0 0 4 5 】

次いで、1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 含窒素ヘテロ環化合物 (6) を G r i g n a r d 試薬等の有機金属化合物 (7) と反応させて付加体アルコール化合物 (8) とし、この水酸基を水素化分解等により除去して得られる 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (ヘテロ)アリアルメチル - 含窒素ヘテロ環化合物 (9) を脱保護することにより、E がメチレン基である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。

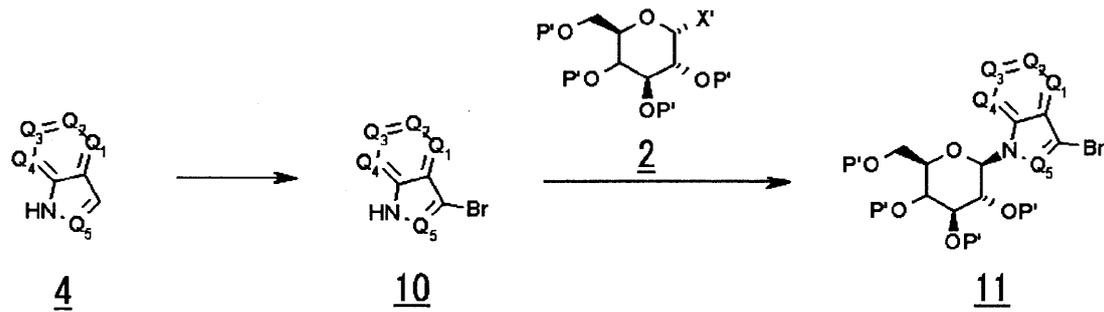
【 0 0 4 6 】

[製法 2]

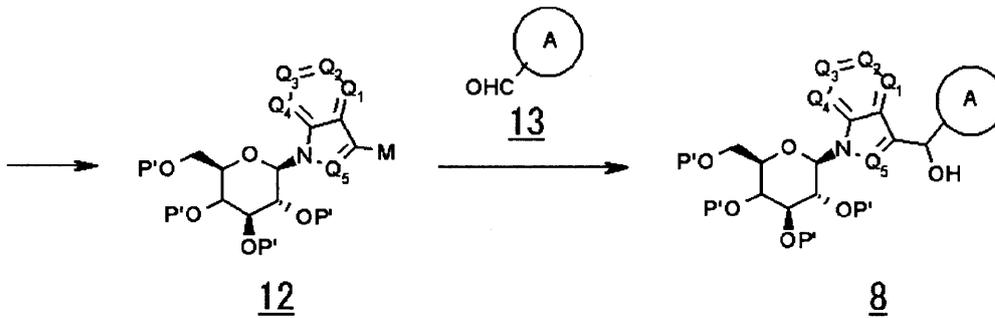
E がメチレン基である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) は、次の方法によっても製造することができる。

【 0 0 4 7 】

【 化 4 】



10



20

【 0 0 4 8 】

[式中、環 A、 $Q^1 \sim Q^5$ 、E、 P' 、 X' 及び M は、前記と同義である。]

【 0 0 4 9 】

含窒素ヘテロ環化合物 (4) の 3 位を臭素化して 3 - ブロモ - 含窒素ヘテロ環化合物 (10) とし、これを β - D - グルコピラノシルクロリド (2) と反応させて 1 - (β - D - グルコピラノシル) - 3 - ブロモ - 含窒素ヘテロ環化合物 (11) とする。この化合物 (11) から調製される有機金属試薬 (12) を (ヘテロ) アリールカルボアルデヒド (13) と反応させることにより製法 1 の付加体アルコール化合物 (8) を製造し、このものから製法 1 の方法で E がメチレン基である 1 - (β - D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。

30

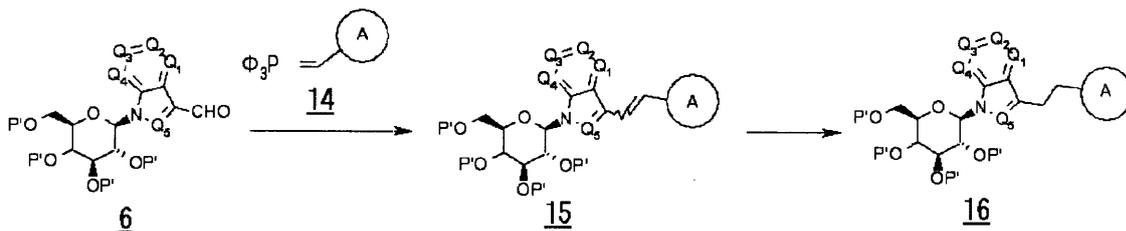
【 0 0 5 0 】

[製法 3]

E がエチレン基である 1 - (β - D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) は、次の方法によって製造することができる。

【 0 0 5 1 】

【 化 5 】



40

【 0 0 5 2 】

[式中、環 A、 $Q^1 \sim Q^5$ 、及び P' は、前記と同義である。]

【 0 0 5 3 】

50

1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 含窒素ヘテロ環化合物 (6) と (ヘテロ)アリアルメチルハライド等から調製される Wittig 試薬 (14) とを反応させてオレフィン化合物 (15) とし、このオレフィン部分を還元して得られる 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - [2 - (ヘテロ)アリアルエチル] - 含窒素ヘテロ環化合物 (16) を脱保護することにより、E がエチレン基である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。なお、オレフィン化合物 (15) を脱保護反応に付した後、オレフィン部分を還元しても、E がエチレン基である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を得ることができる。

【 0 0 5 4 】

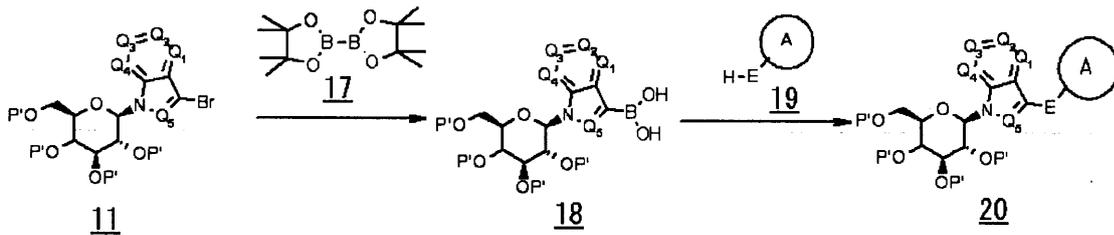
10

[製法 4]

E が - O - 又は - NH - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) は、次の方法によって製造することができる。

【 0 0 5 5 】

[化 6]



20

【 0 0 5 6 】

[式中、環 A、Q¹ ~ Q⁵ 及び P' は、前記と同義であり、E は - O - 又は - NH - を表す。]

【 0 0 5 7 】

1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - プロモ - 含窒素ヘテロ環化合物 (11) とジボロン (17) とを反応させて得られるホウ酸エステルを加水分解して 1 - (- D - グルコピラノシル) - 含窒素ヘテロ環 - 3 - ボロン酸化合物 (18) とする。このものとヒドロキシ (ヘテロ)アリアル又はアミノ (ヘテロ)アリアル化合物 (19) とを反応させて得られる E が - O - 又は - NH - の 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (20) を脱保護することにより、E が - O - 又は - NH - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。

30

【 0 0 5 8 】

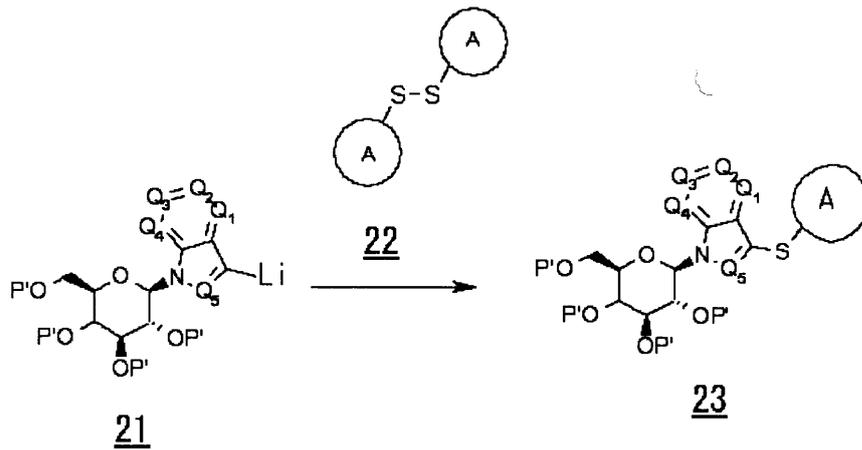
[製法 5]

E が - S - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) は、次の方法によって製造することができる。

【 0 0 5 9 】

40

【化7】



10

【0060】

[式中、環A、 $Q^1 \sim Q^5$ 及び P' は、前記と同義である。]

【0061】

1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - プロモ - 含窒素ヘテロ環化合物 (11) から調製されるリチウム化合物 (21) とジ (ヘテロ) アリールジスルフィド (22) とを反応させて得られる 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (ヘテロ) アリールチオ - 含窒素ヘテロ環化合物 (23) を脱保護することにより、E が - S - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。

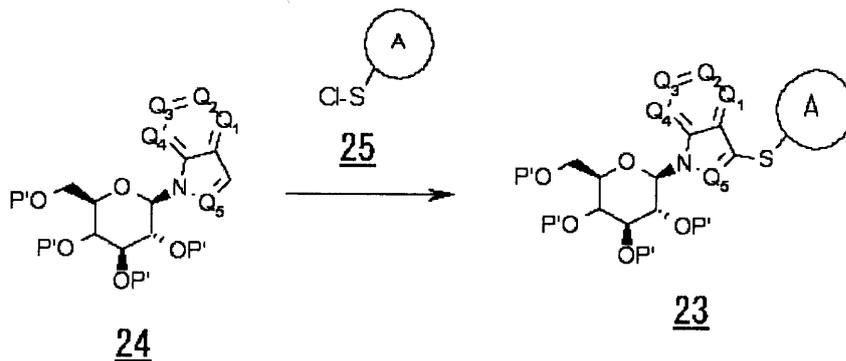
20

【製法6】

E が - S - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) は、次の方法によっても製造することができる。

【0062】

【化8】



30

【0063】

[式中、環A、 $Q^1 \sim Q^5$ 及び P' は、前記と同義である。]

【0064】

1 - (- D - グルコピラノシル) 含窒素ヘテロ環化合物 (24) とジ (ヘテロ) アリールジスルフィド (22) あるいは (ヘテロ) アリールメルカプタンから調製される (ヘテロ) アリールスルフェニルクロリド (25) とを反応させて得られる 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (ヘテロ) アリールチオ - 含窒素ヘテロ環化合物 (23) を脱保護することにより、E が - S - である 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物 (I) を製造することができる。

40

【0065】

なお、上述した製法1～5において、 $Q^1 \sim Q^5$ が、独立して、水素原子又は置換基が結合した炭素原子である含窒素ヘテロ環化合物 (4)、すなわち、インドール化合物は、

50

Fisherのインドール合成法等の公知の方法を用いるか、又は市販されているインドール化合物に適宜化学修飾を加えることにより製造することができる。

【0066】

Q¹ ~ Q⁵のいずれかが窒素原子の含窒素ヘテロ環化合物(4)は、市販されているもの(例えば、4-アザインドール(APIN社製)、5-アザインドール(APIN社製)、6-アザインドール(ASTATECH社製)及び7-アザインドール(ALDRICH社製))を用いるか、又は公知の方法(例えば、4, 6-ジアザインドール(Ektova, L.V.ら、Khikiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 22(7), 860-3, 1988))若しくはそれを適宜組み合わせることにより製造したものをいれればよい。また、Zhongxing Zhangらの方法(J. Org.Chem.2002,67,622-6227)に準じて上記アザインドール化合物の3位のアシル化を行うことができるので、これにさらに慣用手段を施すことにより所望の置換基を有する含窒素ヘテロ環化合物を製造することができる。なお、1H-インダゾール-3-カルボアルデヒドはCHEMPACIFIC社から入手することができる。

10

【0067】

また、 -D-グルコピラノシルクロリド(2)に相当するグルコピラノース誘導体の6-デオキシ-6-フルオロ-D-グルコピラノース(CMS-CHEMICAL社製)、6-デオキシ-6-フルオロ-D-ガラクトピラノース(MATRIX社製)、6-デオキシ-D-グルコース(SIGMA社製)は、それぞれ市販されているものを用いればよい。

20

【0068】

環Aを有する化合物中の置換基は、容易に入手することができる環Aを有する化合物に対して、慣用されているハロゲン化、アミノ化、ニトロ化、スルホン化、ジアゾ化、チオール化、エステル化、アミド化、酸化、還元、脱水縮合、加水分解、カップリング等の反応を適宜組み合わせて行うことにより導入することができる(例えば、国際公開04/014932号パンフレット及び同04/018491号パンフレット参照)。

【0069】

なお、上述した製造方法で用いる化合物又は生成する化合物が反応条件で変化したり、反応の進行を阻害する官能基を有するときには、これを当業者が慣用する適当な保護基を用いて保護し、適当な段階で保護基を除去することは言うまでもない。

30

【0070】

本発明に係る一般式(I)で表される1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物は、常法により塩化エチル又は塩化ベンジル等のハロゲン化アルキル;塩化アセチル又は塩化ベンゾイル等のハロゲン化アシル;塩化ギ酸エチル又は塩化ギ酸ベンジル等のハロゲン化ギ酸エステルなどのプロドラッグ化試薬を反応させることにより、そのカルボキシル基、水酸基及び/又はアミノ基が変換したプロドラッグとすることができる。

【0071】

一般式(I)で表される1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグは、常法により、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸及び硝酸等の無機酸塩;酢酸及びメタンスルホン酸等の有機酸塩、並びにナトリウム塩及びカリウム塩;N, N'-ジベンジルエチレンジアミン及び2-アミノエタノール等の有機塩基との付加塩が挙げられる。

40

【0072】

一般式(I)で表される1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグは、その精製又は造塩過程において、水和物又は溶媒和物として得られることがある。本発明に係る医薬組成物には、1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物のいずれも用いることができる。

【0073】

さらに、一般式(I)で表される1-(-D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素

50

ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグについて、互変異性体、幾何異性体及びノ又は光学異性体が存在することがあるが、本発明に係る医薬組成物には、そのいずれの異性体も用いることができ、またその混合物も用いることができる。

【0074】

本発明に係る1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物と慣用されている製剤担体とを混合することにより医薬組成物を調製することができる。

【0075】

製剤担体は、後述する投与形態に応じて、適宜、組み合わせて用いられればよく、例えば、乳糖等の賦形剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤；マクロゴール等の界面活性剤；炭酸水素ナトリウム等の発泡剤；シクロデキストリン等の溶解補助剤；クエン酸等の酸味剤；エドト酸ナトリウム等の安定化剤；リン酸塩等のpH調整剤などが挙げられる。

10

【0076】

本発明に係る医薬組成物の投与形態としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与剤；注射剤、貼付剤、坐剤等の非経口投与剤などが挙げられる。

【0077】

一般式(I)で表される1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物は、ヒトSGLT1及びSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1及びノ又はSGLT2活性阻害作用を示すので、グルコース又はガラクトースの吸収を抑制することにより食後血糖値の上昇を抑制し、又はグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を正常化させることができる。したがって、本発明に係る医薬組成物は、食後高血糖抑制薬として、又は糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、ガラクトース血症、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、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択される疾患の予防又は治療薬、さらに耐糖能異常から糖尿病への移行を予防する医薬の製造に用いることができる。

20

30

【0078】

上記の予防又は治療薬の製造にあたっては、本発明に係る一般式(I)で表される化合物若しくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、成人1日当たり、経口投与剤では0.1~1000mg、注射剤では0.01~1000mgの範囲で投与されるような製剤とするのが好ましい。

【0079】

また、本発明に係る医薬は、他の医薬と組み合わせて用いることができる。このような他の医薬としては、例えば、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、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 endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- β -リント-

40

50

アシッド - ジペプチダーゼ (N-acetylated- -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF - AA、PDGF - BB、PDGF - AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル (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_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 β_2 - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等が挙げられる。

10

【0080】

インスリン感受性増強薬としては、例えば、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 (isaglitazone)、LG - 100641、NC - 2100、T - 174、DRF - 2189、CLX - 0921、CS - 011、GW - 1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP - 221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW - 9578、BM - 170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体アゴニスト、GW - 409544、KRP - 297、NN - 622、CLX - 0940、LR - 90、SB - 219994、DRF - 4158、DRF - MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 / アゴニスト、ALRT - 268、AGN - 4204、MX - 6054、AGN - 194204、LG - 100754、ベクスアロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサソ、ONO - 5816、MBX - 102、CRE - 1625、FK - 614、CLX - 0901、CRE - 1633、NN - 2344、BM - 13125、BM - 501050、HQL - 975、CLX - 0900、MBX - 668、MBX - 675、S - 15261、GW - 544、AZ - 242、LY - 510929、AR - H049020、GW - 501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、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予防又は治療、特に、末梢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予防又は治療に好ましい。

20

30

40

【0081】

アミラーゼ阻害剤としては、例えば、RSH - 2083等が挙げられる。

- グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、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等が挙げられる。

アミラーゼ阻害剤や - グルコシダーゼ阻害薬は、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予防又は治療に好ましい。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等の吸収を遅延又は阻害することから、耐糖能異常の予防又は治療に用いるのが、特に好ましい。

【0082】

50

ピグアナイド薬としては、例えば、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。ピグアナイド薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、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又は末梢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予防又は治療に好ましい。

【0083】

インスリン分泌促進薬としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、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、レバ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、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、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、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

10

【0084】

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、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

20

【0085】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、例えば、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられる。インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、例えば、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられる。トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、例えば、UCL-1397等が挙げられる。ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728A、LAF237、TSL-225、P-32/98、MK-0431等が挙げられる。プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、例えば、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられる。グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、例えば、NN-4201、イングリフォリブ等が挙げられる。フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、例えば、CS-917等が挙げられる。ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えば、AZD-7545等が挙げられる。肝糖新生阻害薬としては、例えば、FR-225659等が挙げられる。11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えば、BVT-3498、HM-2002等が挙げられる。グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、例えば、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられる。グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、例えば、AZM-134、LY-315902が挙げられる。アミリン、アミリン類縁体又はアミリンアゴニストとしては、例えば、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類縁体は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

30

40

【0086】

アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット(ponalrestat)、リサレスタット(risarestat)、ゼナレスタット(zenarestat)、ミナルレスタット(minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット(imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、

50

AS - 3201、NZ - 314、SG - 210、JTT - 811、リンドルレスタット (lindolrestat) 等が挙げられる。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量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、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

【0087】

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

10

【0088】

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

【0089】

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

20

【0090】

止瀉薬又は瀉下薬としては、例えば、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ピスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病等に伴う下痢、便秘等の予防又は治療に好ましい。

30

【0091】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、例えば、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC - 45355、SQ - 33600、CP - 83101、BB - 476、L - 669262、S - 2468、DMP - 565、U - 20685、BAY - x - 2678、BAY - 10 - 2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、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、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の予防又は治療、特に、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素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、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。

40

【0092】

フィブラート系化合物としては、例えば、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

50

フィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、高インスリン血症、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の予防又は治療、特に、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、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。

【0093】

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、例えば、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、KTO-7924等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

10

【0094】

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、例えば、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、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、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、高脂血症、高コレステロール血症の予防又は治療に好ましい。

20

30

【0095】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、例えば、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等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられる。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、例えば、エトモキシル等が挙げられる。スクアレン合成酵素阻害薬としては、例えば、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられる。ニコチン酸誘導体としては、例えば、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る。胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられる。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、例えば、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられる。コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、例えば、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

40

50

ンスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療に好ましい。

【0096】

食欲抑制薬としては、例えば、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、PYY、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、例えば、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられる。カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、例えば、リモナバント等が挙げられる。 β -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、例えば、トピラマート等が挙げられる。H₃-ヒスタミンアンタゴニストとしては、例えば、GT-2394等が挙げられる。レプチン、レプチン類縁体又はレプチン受容体アゴニストとしては、例えば、LY-355101等が挙げられる。コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）としては、例えば、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられる。ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、例えば、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、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、痛風の予防又は治療、特に、中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進又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、肥満症の予防又は治療に好ましい。

【0097】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、マレイン酸エナラ

10

20

30

40

50

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、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。

【0098】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、例えば、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、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。

10

【0099】

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

20

【0100】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、例えば、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられる。エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、例えば、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、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましく、特に、高血圧の予防又は治療に好ましい。

30

【0101】

利尿薬としては、例えば、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、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、糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の予防又は治療に、特に、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、浮腫の予防又は治療に好ましい。

40

【0102】

カルシウム拮抗薬としては、例えば、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、塩酸パタニジピン、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、塩酸ペブリジル、塩

50

酸ガロパミル等が挙げられる。血管拡張性降圧薬としては、例えば、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る。交換神経遮断薬としては、例えば、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、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る。中枢性降圧薬としては、例えば、レセルピン等が挙げられる。 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、例えば、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)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、高血圧の予防又は治療に好ましい。

10

【0103】

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

【0104】

尿酸生成阻害薬としては、例えば、アロプリノール、オキシプリノール、フェブキソスタット等が挙げられる。尿酸排泄促進薬としては、例えば、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられる。尿アルカリ化薬としては、例えば、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、高尿酸血症、痛風の予防又は治療に好ましい。

20

【0105】

本発明に係る1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物と組み合わせる他の医薬としては、糖尿病の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、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及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、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、アミリン類縁体及びアミリンアゴニストよりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬及びインスリン又はインスリン類縁体よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が最も好ましい。

30

40

50

【0106】

糖尿病性合併症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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、ビ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、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 α -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- ω -リノール酸- γ -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、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及び利尿薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、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及びアンジオテンシンII受容体拮抗薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましい。

10

20

【0107】

肥満症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン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、ビ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、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、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及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬が好ましく、アミラーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の医薬がさらに好ましい。

30

40

【実施例】

【0108】

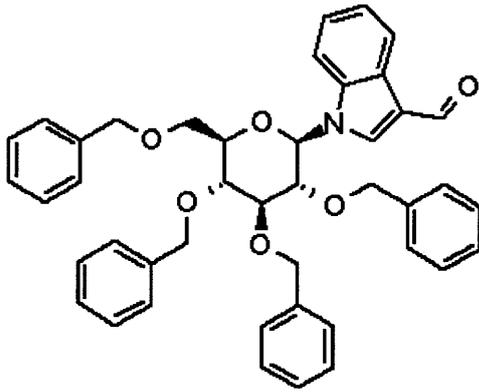
本発明の内容を以下の製造例、実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0109】

製造例 1 1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-ホルミル-1H-インドール

【0110】

【化 9】



10

【 0 1 1 1】

3 - ホルミル - 1 H - インドール (1 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 溶液に氷冷下で 5 5 % 水素化ナトリウム (0 . 2 g) を加え、そのまま 2 0 分間攪拌した。同温で反応混合物に 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシルクロリド (Cicchillo, R.M.; Norris, P, Carbohydrate Research, 328(2000)431-434) (4 . 2 4 g) を加えた後、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。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 3 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 2 1 g) を得た。

20

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m : 3.65 (1H, d, J=10.5Hz), 3.65-3.8 (2H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 4.28 (1H, d, J=10.5Hz), 4.52 (1H, d, J=12.0Hz), 4.58 (1H, d, J=12.5Hz), 4.67 (1H, d, J=10.7Hz), 4.90 (1H, d, J=10.6Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.25 (2H, m), 7.25-7.40 (15H, m), 7.59 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=7.3Hz), 9.98 (1H, s).

【 0 1 1 2】

製造例 2 ~ 4

製造例 1 において、3 - ホルミル - 1 H - インドールに代えて、3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール、3 - ホルミル - 6 - メチル - 1 H - インドール、3 - ホルミル - 7 - メチル - 1 H - インドールを用いた以外は、製造例 1 と同様にして、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 6 - メチル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 7 - メチル - 1 H - インドールを製造した。

30

【 0 1 1 3】

製造例 5 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノシル) - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール

製造例 1 において、3 - ホルミル - 1 H - インドールに代えて、3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドールを用い、2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシルクロリドに代えて、2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノシルクロリドを用いた以外は、製造例 1 と同様にして標記化合物を製造した。

40

【 0 1 1 4】

製造例 6 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 1 5】

p - ジプロモベンゼン (0 . 7 9 9 g) のテトラヒドロフラン (1 2 m L) 溶液に - 7 8 にて n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (2 . 7 1 mol / L、1 . 0 5 m L) を滴下し、同温にて 3 0 分間攪拌した。反応溶液に同温にて 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ -

50

O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール (0 . 7 7 g) のテトラヒドロフラン (6 m L) 溶液を加えた後、氷冷下で 1 時間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1) で精製して対応する付加体 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - [ヒドロキシ - (4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - メチル - 1 H - インドール (0 . 8 1 3 g) を得た。この付加体 (0 . 8 1 3 g) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液にメタノールバス氷冷下、トリエチルシラン (0 . 5 6 1 g) 、ポロントリフルオライドエチルエーテルコンプレックス (0 . 3 4 3 g) を順次滴下し、室温にて 1 5 分間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸カリウム水溶液にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。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) で精製して、標記化合物 (0 . 7 3 8 g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m : 2.53 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=9.9Hz), 3.6-4.0 (6H, m), 4.14 (1H, d, J=9.8Hz), 4.20 (1H, d, J=16.5Hz), 4.24 (1H, d, J=16.5Hz), 4.51 (1H, d, J=12.5Hz), 4.59 (1H, d, J=12.5Hz), 4.66 (1H, d, J=10.7Hz), 4.8-4.95 (3H, m), 5.28 (1H, d, J=8.7Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.15-7.25 (5H, m), 7.25-7.35 (15H, m), 7.41 (1H, d, J=8.3Hz).

20

【 0 1 1 6 】

製造例 7 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (0 . 3 g) 、 3 - プテン酸 (6 2 m g) 、 酢酸パラジウム (II) (8 m g) 、 トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (2 2 m g) 、 トリエチルアミン (1 8 1 m g) のアセトニトリル (5 m L) 懸濁液を 6 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を 1 M 塩酸中にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。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 . 2 3 7 g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m : 2.55 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.54 (1H, d, J=9.8Hz), 3.6-4.0 (6H, m), 4.12 (1H, d, J=10.0Hz), 4.24 (1H, d, J=16.3Hz), 4.28 (1H, d, J=16.3Hz), 4.51 (1H, d, J=12.0Hz), 4.59 (1H, d, J=11.8Hz), 4.65 (1H, d, J=11.0Hz), 4.8-4.95 (3H, m), 5.27 (1H, d, J=9.0Hz), 6.15-6.30 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=15.5Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.25 (10H, m), 7.25-7.35 (13H, m), 7.41 (1H, d, J=8.5Hz).

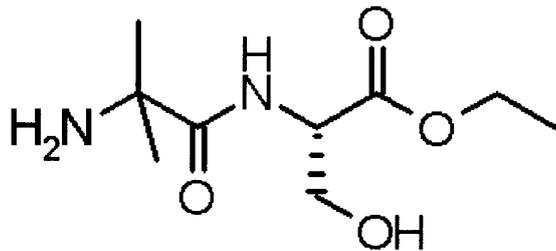
40

【 0 1 1 7 】

製造例 8 (S) - 2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチルエステル

【 0 1 1 8 】

【化10】



10

【0119】

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 (5 0 0 m g)、L - セリンエチルエステル塩酸塩 (7 1 5 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 5 5 m g) 及びトリエチルアミン (1 . 0 7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 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 (1 . 2 1 g) を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応液を水中にかけ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 8 0 / 1) で精製して、(S) - 2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチルエステル (0 . 4 9 g) を得た。得られた (S) - 2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチルエステル (0 . 4 9 g) のメタノール (5 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素粉末 (1 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下で 2 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (0 . 2 8 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.39 (6H, d, $J=5.0$ Hz), 3.9-4.0 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 8.0-8.05 (1H, brs)

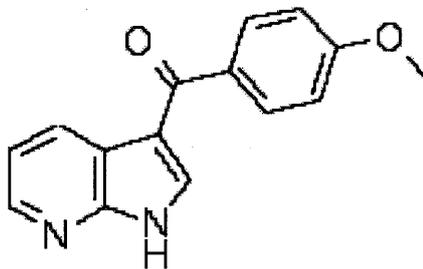
【0120】

製造例 9 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 7 - アザインドール

30

【0121】

【化11】



40

【0122】

7 - アザインドール (2 g) の塩化メチレン (1 5 0 m L) 溶液に室温下で塩化アルミニウム (9 . 0 3 g) を加え、1 時間撹拌した。同温にて p - アニス酸クロリド (8 . 6 6 g) を加え一晩撹拌した。反応液にメタノール (5 0 m L) を加え、1 時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル (1 0 0 m L) を加え、室温にて撹拌した後、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶を酢酸エチルに溶解した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して標記化合物 (1 . 2 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) p p m : 3.9 (3H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 4.7 Hz), 7.75-7.9 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.34 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 1.6 Hz)

50

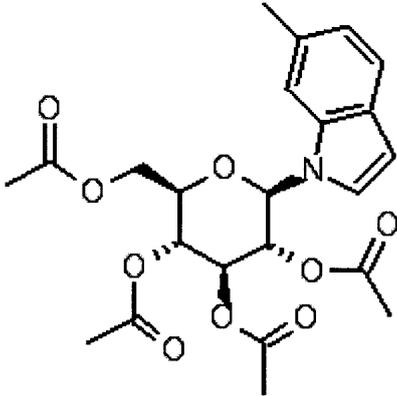
), 8.6 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz)

【 0 1 2 3 】

製造例 1 0 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) - 6 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 2 4 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 2 5 】

6 - メチル - 1 H - インドール (2 g) の酢酸 (5 0 m L) 溶液に氷冷下でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 4 g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1) で精製して、6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (1 . 5 3 g) を得た。

20

6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (1 . 5 g) 、 D - グルコース (2 . 1 g) 、 水 (0 . 2 m L) の混合物を 1 0 0 で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。残渣に無水酢酸 (9 . 2 g) 、 N , N - ジメチルアミノピリジン (1 . 4 g) 、 ピリジン (2 0 m L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、1 M 塩酸を加えて酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 M 塩酸、水、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 3) で精製して、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) - 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (3 . 5 5 g) を得た。

30

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) - 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (2 . 9 g) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 m L) 溶液に室温で 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ (1 . 7 g) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 2) で精製して、標記化合物 (2 . 4 2 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m : 1.69 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.8Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 5.5-5.65 (2H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=3.4Hz), 7.2 (1H, br s), 7.47 (1H, d, J=8.2Hz) .

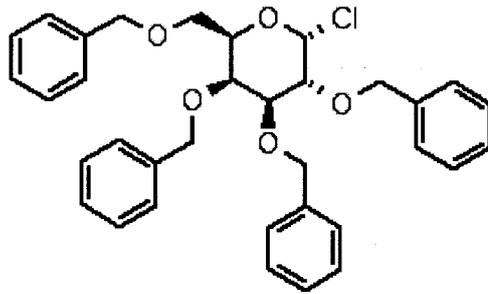
【 0 1 2 6 】

製造例 1 1 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノシルクロリド

50

【 0 1 2 7 】

【 化 1 3 】



10

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノース (3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 2 m L) 溶液に氷冷下で塩化チオニル (0 . 8 6 g) を加え、そのまま 1 2 時間攪拌した。反応液に塩化チオニル (0 . 4 6 g) を追加し、一晚攪拌した。氷冷下にて反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を塩基性になるまで加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で 2 回及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して標記化合物 (1 . 8 3 g) を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ ppm : 3.5-3.6 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=11.8 Hz), 4.48 (1H, d, J=11.6 Hz), 4.56 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.7-4.8 (3H, m), 4.85 (1H, d, J=11.6 Hz), 4.94 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.14 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.2-7.4 (20H, m) .

20

【 0 1 2 8 】

製造例 1 2 ~ 2 1

製造例 1 において、3 - ホルミル - 1 H - インドールに代えて、4 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、6 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、7 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、4 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、5 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、6 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、7 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、3 - ホルミル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール、3 - ホルミル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール、7 - ベンジルオキシ - 3 - ホルミル - 1 H - インドールを用いた以外は、製造例 1 と同様にして、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 6 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 7 - クロロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 4 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 5 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 6 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 7 - フルオロ - 3 - ホルミル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 7 - ベンジルオキシ - 3 - ホルミル - 1 H - インドールを製造した。

30

40

【 0 1 2 9 】

製造例 2 2 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル

50

) - 1 H - インドール

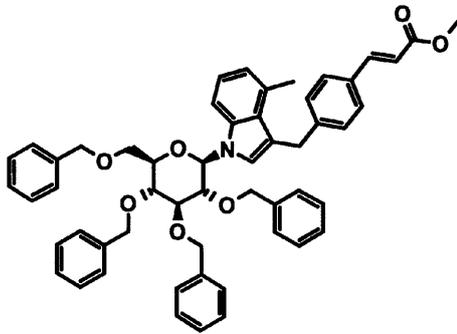
製造例 10 において、6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドールに代えて、インドリンを用いた以外は、製造例 10 と同様にして、標記化合物を製造した。

【 0 1 3 0 】

製造例 23 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - (メトキシカルボニル) ビニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 3 1 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 3 2 】

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (0 . 1 0 7 g)、アクリル酸メチル (2 6 m g)、酢酸パラジウム (II) (3 m g)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (8 m g)、トリエチルアミン (6 6 m g) のアセトニトリル (1 . 5 m L) 懸濁液を 6 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を 1 M 塩酸中にあけジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、標記化合物 (8 2 m g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm : 2.54 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.60 - 4.05 (9H, m), 4.14 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.25-4.40 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 4.59 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 4.66 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.80-4.95 (3H, m), 5.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.25 (8H, m), 7.25-7.35 (13H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=16.1$ Hz) .

30

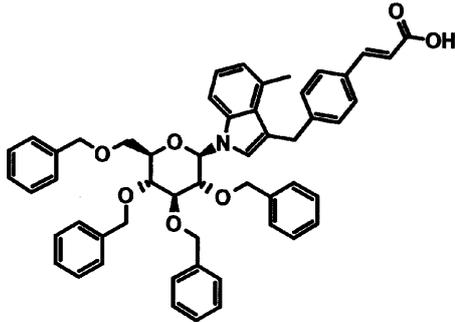
【 0 1 3 3 】

製造例 24 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 3 4 】

40

【化 1 5】



10

【 0 1 3 5】

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - (メトキシカルボニル) ビニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (6 0 m g) のテトラヒドロフラン (2 m L) / メタノール (2 m L) 溶液に、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 m L) を加え、5 0 で 3 時間 攪拌 した。反応混合物に 2 M 塩酸を加え酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。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 (5 1 m g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m : 2.54 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.60-4.05 (6H, m), 4.15 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.25-4.40 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.80-4.95 (3H, m), 5.29 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.25 (8H, m), 7.25-7.35 (13H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=16.2$ Hz) .

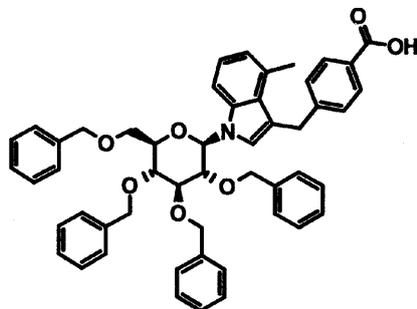
【 0 1 3 6】

製造例 2 5 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - { (4 - カルボキシフェニル) メチル } - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 3 7】

30

【化 1 6】



40

【 0 1 3 8】

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール (5 1 0 m g) 、 4 - プロモ安息香酸 t - ブチルエステル (1 7 5 m L) のテトラヒドロフラン (7 . 5 m L) 溶液に - 7 8 にて t - ブチルリチウム (1 . 4 4 M n - ペンタン溶液、0 . 9 5 m L) を加え、同温で 1 5 分間 攪拌 した。反応混合物に氷冷下で水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 3 / 1) で精製して、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D -

50

グルコピラノシル) - 3 - [ヒドロキシ - (4 - t - ブトキシカルボニル)メチル] - 4 - メチル - 1H - インドール (310 mg) を得た。

1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - [ヒドロキシ - (4 - t - ブトキシカルボニル)メチル] - 4 - メチル - 1H - インドール (310 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液にメタノールバス氷冷下、トリエチルシラン (0.21 g)、ポロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス (0.26 g) を順次滴下し、そのまま30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え10分間攪拌した。混合物を水にあけた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 1) で精製して1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - { (4 - t - ブトキシカルボニルフェニル)メチル } - 4 - メチル - 1H - インドール (125 mg) を得た。

10

1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - { (4 - t - ブトキシカルボニルフェニル)メチル } - 4 - メチル - 1H - インドール (124 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して標記化合物 (91 mg) を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.52 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.60-4.05 (6H, m), 4.15 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 4.33 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.37 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.80-4.95 (3H, m), 5.30 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.25 (6H, m), 7.25-7.40 (15H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.3$ Hz) .

20

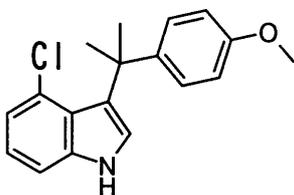
【0139】

製造例 26 4 - クロロ - 3 - { 2 - (4 - メトキシフェニル) - プロパ - 2 - イル } - 1H - インドール

【0140】

【化17】

30



【0141】

アルゴン雰囲気下、アセトン - ドライアイスバス冷却下、4 - メトキシアセトフェノン (1.5 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にメチルリチウム (0.98 M ジエチルエーテル溶液、11.2 mL) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) で精製して、2 - (4 - メトキシフェニル) - プロパン - 2 - オール (1.56 g) を得た。

40

4 - クロロインドール (0.3 g)、2 - (4 - メトキシフェニル) - プロパン - 2 - オール (0.33 g) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (0.23 mL) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え10分間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で

50

順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 1）で精製して、表記化合物（0.19 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm : 1.21 (3H, t, J=7.6), 2.6 (2H, q, J=7.5Hz), 6.9-7 (2H, m), 7-7.15 (4H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, br s) .

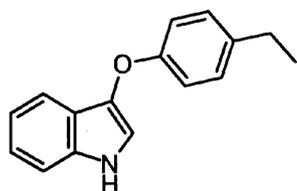
【0142】

製造例 27 3 - (4 - エチルフェニル) オキシ - 1 H - インドール

【0143】

【化18】

10



【0144】

3 - アセトキシインドール（2.5 g）の N, N - ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に氷冷下で 55% 水素化ナトリウム（0.38 g）を加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応混合物に 4 - フルオロアセトフェノン（2.96 g）を加えた後、120 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1 ~ 1 / 1）で精製して、3 - (4 - アセチルフェニル) オキシ - 1 H - インドール（0.82 g）を得た。

20

3 - (4 - アセチルフェニル) オキシ - 1 H - インドール（0.25 g）のジエチレングリコール（4.5 mL）溶液に室温でヒドラジーン水和物（1.18 mL）、水酸化カリウム（0.68 g）を加え、210 で 3 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水中に注いだ後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を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 = 8 / 1 ~ 1 / 1）で精製して、表記化合物（52 mg）を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm : 1.8 (6H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.9-7 (1H, m), 7-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 8.1-8.2 (1H, br s) .

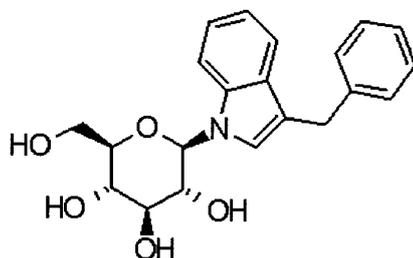
【0145】

実施例 1 3 - ベンジル - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 1 H - インドール

【0146】

【化19】

40



【0147】

50

3 - ベンジル - 1 H - インドール (0 . 3 5 g)、アセトプロモ - - D - グルコース (1 . 4 g)、酸化銀 (0 . 7 9 g) を 2 , 6 - ルチジン (1 m L) に加え、室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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 . 1 m L) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル) で精製して標記化合物 (5 0 m g) を得た。

¹ H - N M R (C D ₃ O D) p p m : 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.06 (2H, s), 5.42 (1H, d, J=9.3Hz), 6.9 10
5-7.05 (1H, m), 7.05-7.3 (7H, m), 7.39 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz).

【 0 1 4 8 】

実施例 2 - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) 1 H - インドール

4 - プロモアニソール (7 3 m g) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液にマグネシウム (1 1 m g)、触媒量のヨウ素を加え、攪拌下に加熱してグリニャール試薬 (4 - メトキシフェニルマグネシウムブロミド) を調製した。1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 1 H - インドール (0 . 2 g) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液に氷冷下で先のグリニャール試薬を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 M 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して対応する付加体 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - [ヒドロキシ - 20
(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 H - インドール (1 5 5 m g) を得た。得られた付加体のテトラヒドロフラン / メタノール (= 1 / 1、3 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素粉末 (0 . 1 g) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 C A P C E L L P A K U G 8 0 O D S , 5 μ m , 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 ~ 4 0 / 6 0) で精製し標記化合物 30
(2 5 m g) を得た。

¹ H - N M R (C D ₃ O D) p p m : 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 4.0 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.2Hz).

【 0 1 4 9 】

実施例 3 ~ 7 4

実施例 2 において、4 - プロモアニソールに代えて、それぞれ対応するプロモベンゼン化合物を用いた以外は、実施例 2 と同様にして、表 1 の化合物を得た。なお、実施例化合物において、グルコース部分の水酸基以外の水酸基の保護基としてベンジル基を用いた。 40

【 0 1 5 0 】

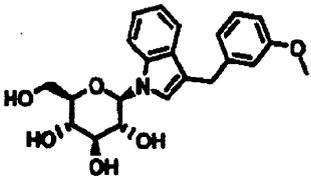
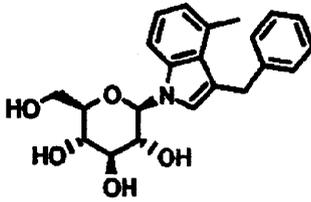
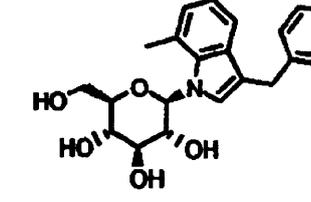
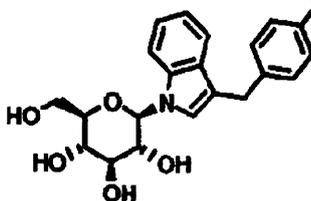
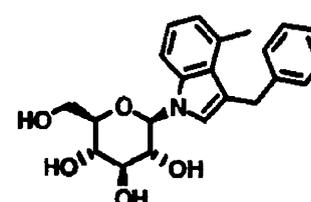
実施例 7 5 ~ 7 6

実施例 2 において、4 - プロモアニソールに代えてそれぞれ対応するプロモベンゼン化合物を用い、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 1 H - インドールに代えて 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - ガラクトピラノシル) - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドールを用いた以外は、実施例 2 と同様にして、表 1 の化合物を得た。

【 0 1 5 1 】

【表 1】

表1-1

实施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
实施例3		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.04 (2H, s), 5.42 (1H, d, J=9Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.4 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz)
实施例4		2.41 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.42 (1H, d, J=9.2Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.1-7.25 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1Hz)
实施例5		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.9Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.03 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=8.9Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.1-7.15 (1H, m), 7.15-7.35 (6H, m)
实施例6		2.71 (3H, s), 3.35-3.4 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12Hz, 6.1Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.04 (2H, s), 5.79 (1H, d, J=8.9Hz), 6.8-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.3 (6H, m)
实施例7		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=11.7Hz, 5.6Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=8.7Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz)
实施例8		2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.4 (1H, d, J=9.3Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-85 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz)

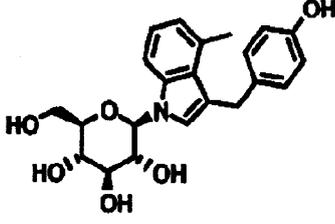
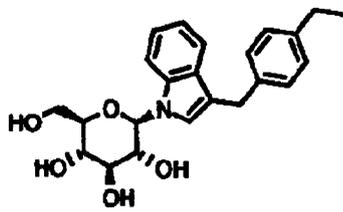
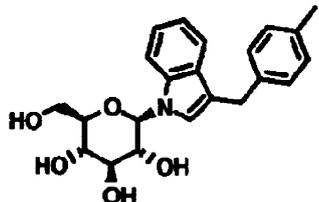
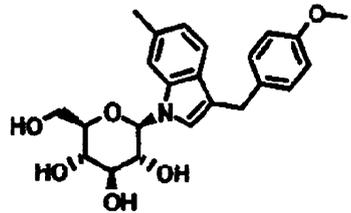
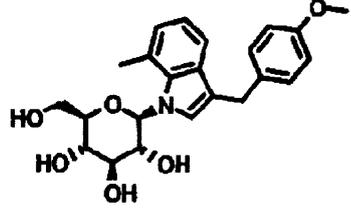
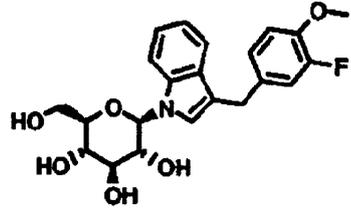
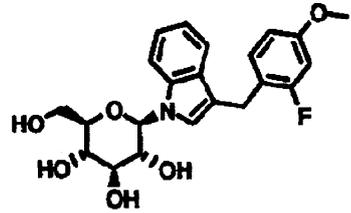
10

20

30

40

表1-2

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例9		2.44 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.15 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.2Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=7.1Hz), 6.9-7.05 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=8.1Hz)
実施例10		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.02 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.2Hz), 6.9-7.25 (7H, m), 7.39 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例11		2.27 (3H, s), 3.4-3.65 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.8Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.01 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.0Hz), 6.9-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.2Hz)
実施例12		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.73 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.15-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
実施例13		2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.5Hz, 6.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 3.97 (2H, s), 5.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例14		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.9Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 4.01 (2H, s), 5.43 (1H, d, J=9.2Hz), 6.9-7.05 (4H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例15		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 4.0 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.4Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz)

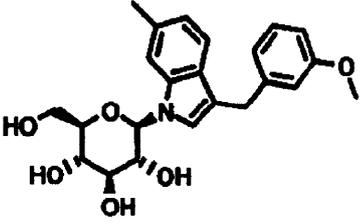
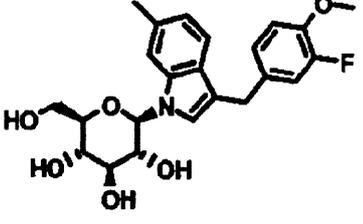
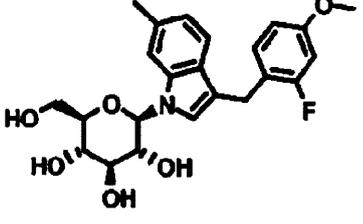
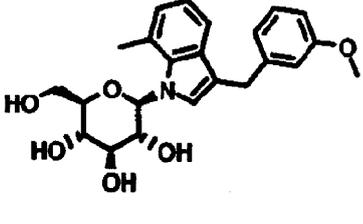
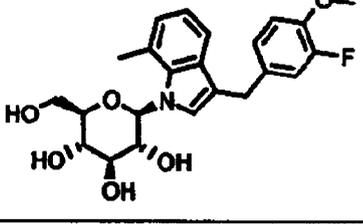
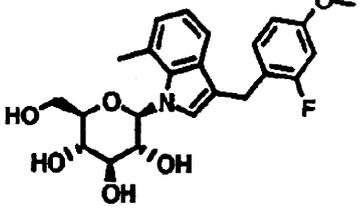
10

20

30

40

表1-3

实施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
实施例16		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.71 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 4.0 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=8.9Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.1-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
实施例17		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 3.97 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.1 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.29 (1H, s)
实施例18		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.7Hz), 6.63 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.4Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
实施例19		2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.9Hz), 3.71 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 4.02 (2H, s), 5.79 (1H, d, J=9.0Hz), 6.65-6.95 (5H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
实施例20		2.71 (3H, s), 3.35-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=12.0Hz, 6.0Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 3.98 (2H, s), 5.8 (1H, d, J=8.7Hz), 6.85-7.05 (5H, m), 7.15-7.3 (2H, m)
实施例21		2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.0Hz, 6.0Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.15 (1H, m), 7.15-7.35 (2H, m)

10

20

30

40

表1-4

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例22		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.42 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9.2Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m)
実施例23		1.34 (3H, t, J=6.8Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.8Hz), 3.8-4.05 (6H, m), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz)
実施例24		1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 5.41 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例25		1.35 (3H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.8Hz), 3.8-4.05 (6H, m), 5.41 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.49 (1H, d, J=8Hz)
実施例26		1.27 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.41 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.6-6.65 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.3Hz)
実施例27		1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4 (4H, m), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
実施例28		1.27 (6H, d, J=5.9Hz), 2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

10

20

30

40

表1-5

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例29		1.35 (3H, t, J=6.8Hz), 2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.38 (1H, d, J=9.2Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.6-6.65 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例30		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.6-6.65 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例31		1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 2.7 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.9Hz), 3.8-4 (6H, m), 5.79 (1H, d, J=8.7Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.8-6.95 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例32		1.26 (6H, d, J=5.4Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.75 (4H, m), 3.8-4.1 (4H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=7Hz), 6.7-7 (4H, m), 7.05-7.35 (4H, m)
実施例33		1.34 (3H, t, J=6.7Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=11.7Hz, 5.9Hz), 3.8-4.05 (6H, m), 5.79 (1H, d, J=8Hz), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7-7.1 (1H, m), 7.15-7.35 (2H, m)
実施例34		1.27 (6H, d, J=6Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=11.8Hz, 6.1Hz), 3.8-4 (4H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=8Hz), 6.5-6.65 (2H, m), 6.8-6.95 (2H, m), 7-7.1 (1H, m), 7.15-7.3 (2H, m)
実施例35		1.34 (3H, t, J=6.8Hz), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.8Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.18 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.7-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.1 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz)

10

20

30

40

表1-6

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例36		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.7-6.75 (1H, m), 6.75-6.8 (2H, m), 6.95-7.1 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例37		2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12Hz, 5.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 4.15 (1H, d, J=17Hz), 4.19 (1H, d, J=17Hz), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.65-6.7 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例38		1.35 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, q, J=7Hz), 4.1-4.2 (2H, m), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.8-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz)
実施例39		1.28 (6H, d, J=6.3Hz), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.15 (1H, d, J=17.2Hz), 4.18 (1H, d, J=17.3Hz), 4.45-4.6 (1H, m), 5.4 (1H, d, J=9.2Hz), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例40		1.2 (3H, t, J=7.6Hz), 2.43 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.9Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.4 (1H, d, J=9.2Hz), 6.7-6.75 (1H, m), 6.95-7.1 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.6Hz)
実施例41		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.74 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.6-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3 (1H, d, J=8.4Hz)

10

20

30

40

表1-7

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例42		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.7Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.07 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.3Hz), 6.6-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例43		1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.9Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 5.39 (1H, d, J=8.9Hz), 6.6-6.85 (3H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3 (1H, d, J=8.2Hz)
実施例44		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.09 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55-6.75 (3H, m), 7-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m)
実施例45		1.35 (3H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.9Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, q, J=7Hz), 4.09 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.55-6.75 (3H, m), 7-7.15 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=8.2Hz)
実施例46		1.28 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.5-6.75 (3H, m), 7-7.15 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例47		1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.7Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.1 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.6-6.75 (1H, m), 7-7.1 (4H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3 (1H, d, J=8.4Hz)
実施例48		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.6Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)

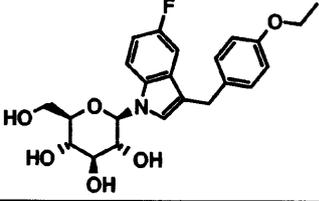
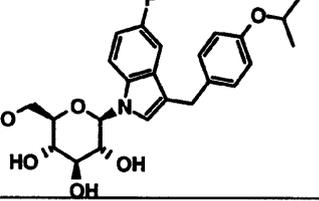
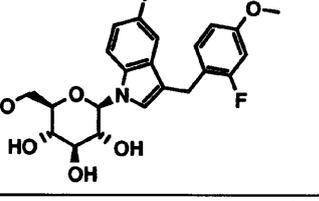
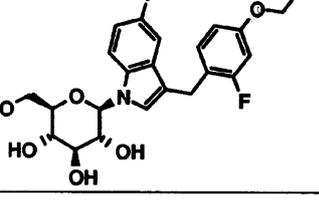
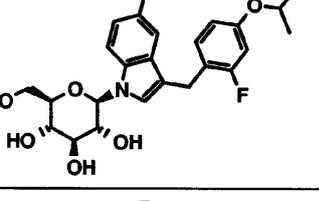
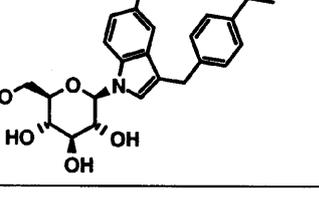
10

20

30

40

表1-8

实施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
实施例49		1.34 (3H, t, J=7Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.37 (1H, d, J=8.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.5 (1H, m)
实施例50		1.27 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.37 (1H, d, J=9Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.4-7.5 (1H, m)
实施例51		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.96 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=9.3Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
实施例52		1.35 (3H, t, J=7Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.37 (1H, d, J=8.9Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
实施例53		1.28 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.59 (1H, d, J=9.3Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
实施例54		1.19 (3H, t, J=7.7Hz), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=9.1Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)

10

20

30

表1-9

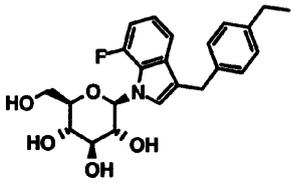
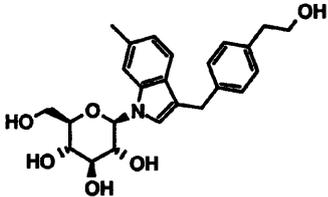
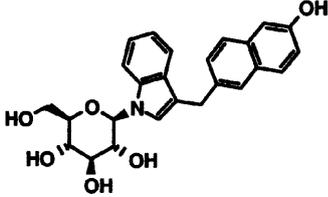
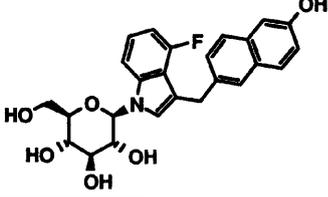
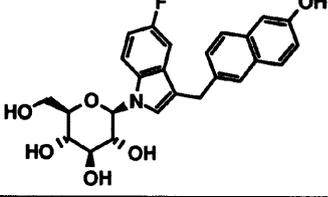
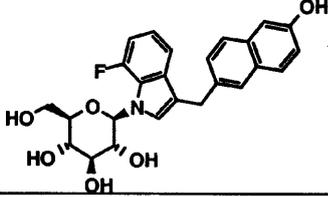
実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例55		3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.2Hz), 3.73 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.9Hz), 6.75-7 (4H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.22 (1H, s)
実施例56		1.34 (3H, t, J=7Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.3Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=8.7Hz), 6.75-7 (4H, m), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例57		1.26 (6H, d, J=6Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.1Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.67 (1H, d, J=7.8Hz), 6.7-7 (4H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例58		3.4-3.6 (3H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.3Hz), 3.74 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.4Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.8-7 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
実施例59		1.35 (3H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.3Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.8-7 (2H, m), 7-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
実施例60		1.27 (6H, d, J=6Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.4Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8Hz), 6.5-6.7 (2H, m), 6.8-7 (2H, m), 7-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

10

20

30

表1-10

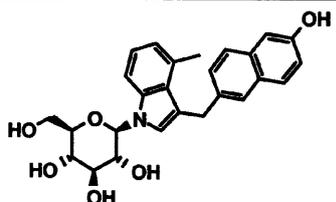
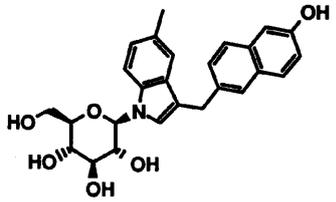
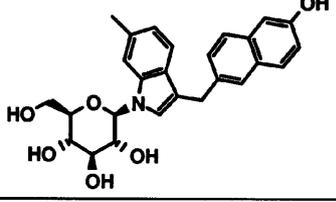
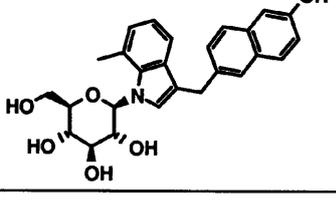
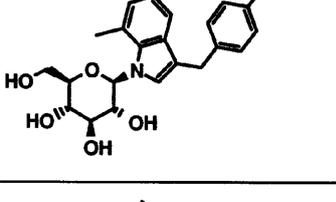
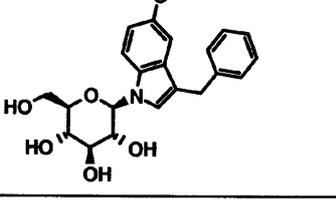
実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例61		1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.3Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.01 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.6Hz), 6.8-7 (2H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例62		2.42 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.1Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.8-6.85 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例63		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.17 (2H, s), 5.43 (1H, d, J=9.1Hz), 6.95-7.1 (3H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.3-7.35 (1H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m)
実施例64		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.3Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.25-7.4 (2H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m)
実施例65		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.1 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.3-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.5-7.65 (3H, m)
実施例66		3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12Hz, 5.5Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.68 (1H, d, J=9.2Hz), 6.8-6.95 (2H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.3-7.35 (1H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m)

10

20

30

表1-11

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例67		2.45 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.42 (1H, d, J=9.2Hz), 6.7-6.75 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.25-7.4 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.5-7.6 (2H, m)
実施例68		2.34 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.14 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9Hz), 6.95-7.15 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.35 (1H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m)
実施例69		2.41 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.6 (2H, m)
実施例70		2.72 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.2Hz, 6Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.15 (2H, s), 5.8 (1H, d, J=8.9Hz), 6.85-6.9 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.45-7.6 (3H, m)
実施例71		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12Hz, 6Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4 (2H, s), 5.8 (1H, d, J=8.7Hz), 6.85-6.9 (2H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例72		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.6-3.75 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.03 (2H, s), 5.34 (1H, d, J=8.9Hz), 6.75-6.9 (2H, m), 7.05-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=8.9Hz)

10

20

30

表1-12

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例73		3.4-3.6 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.2Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=8.9Hz), 6.5-6.6 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.35 (6H, m)
実施例74		3.4-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.04 (2H, s), 5.51 (1H, d, J=9.2Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.45-7.6 (1H, m), 7.84 (1H, s)
実施例75		2.43 (3H, s), 3.65-3.85 (7H, m), 3.97 (1H, d, J=3.1Hz), 4.15-4.25 (3H, m), 5.33 (1H, d, J=8.8Hz), 6.72 (1H, d, J=7.2Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=8.0Hz)
実施例76		1.20 (3H, t, J=7.5Hz), 2.43 (3H, s), 2.59 (2H, q, J=7.5Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 3.98 (1H, d, J=3.1Hz), 4.15-4.25 (3H, m), 5.33 (1H, d, J=8.7Hz), 6.72 (1H, d, J=7.4Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.1Hz)

10

20

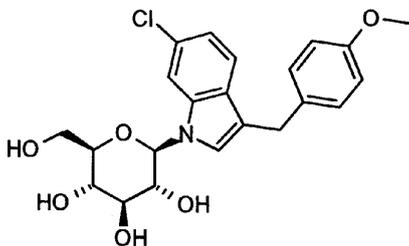
【0152】

実施例77 6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-(D-グルコピラノシル)

30

【0153】

【化20】



40

【0154】

4-プロモアニソール(0.12g)のテトラヒドロフラン(0.5mL)溶液にマグネシウム(18mg)、触媒量のヨウ素を加え、攪拌下に加熱してグリニャール試薬(4-メトキシフェニルマグネシウムプロミド)を調製した。1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル)-D-グルコピラノシル-6-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール(0.35g)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に氷冷下で先のグリニャール試薬を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、水、飽和食塩水で順

50

次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50）で精製して対応する付加体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-6-クロロ-3-[ヒドロキシ-(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-インドール(0.34g)を得た。

得られた付加体(0.33g)のジクロロメタン(5mL)溶液にメタノールバス氷冷下、トリエチルシラン(0.24g)、ボロントリフルオライドエチルエーテルコンプレックス(0.29g)を順次滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え10分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1）で精製して対応する還元体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-6-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール(0.25g)を得た。

得られた還元体(60mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(=1/1、3mL)溶液に、10%パラジウム炭素粉末(15mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー（資生堂社製CAPCELLPAKUG80ODS, 5 μ m, 20 \times 50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~40/60）で精製し標記化合物(17mg)を得た。

【0155】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 3.45-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J=12.1$ Hz, 5.7 Hz), 3.7 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.37 (1H, d, $J=9$ Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m).

【0156】

実施例78~87

実施例77において、対応する1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-ホルミル-1H-インドール化合物を用い、4-プロモアニソールに代えて対応するプロモベンゼンを用いた以外は、実施例77と同様にして、表2の化合物を得た。

【0157】

10

20

30

【表 2】

表2-1

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例78		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.9Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J=8.5Hz, 1.7Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=8.6Hz), 7.53 (1H, d, J=1.6Hz)
実施例79		1.26 (6H, d, J=6.2Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, d, J=6.2Hz)
実施例80		1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.75-3.95 (2H, m), 4.0 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.9-7 (1H, m), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例81		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.5Hz, 5Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 3.99 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=9.5Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.4 (2H, m)
実施例82		1.34 (3H, t, J=7Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.1Hz), 3.75-4.05 (6H, m), 6.38 (1H, d, J=9Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.4 (2H, m)
実施例83		1.27 (6H, d, J=6.2Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.1Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.45-4.6 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=9.3Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.4 (2H, m)
実施例84		1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=9.2Hz), 6.9-7 (1H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.25-7.4 (2H, m)

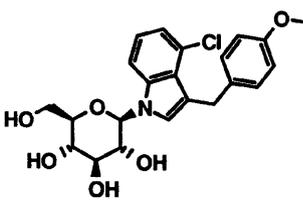
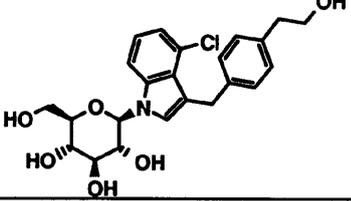
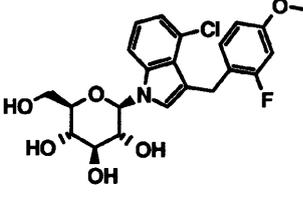
10

20

30

40

表2-2

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例85		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.25 (1H, d, J=16.3Hz), 4.29 (1H, d, J=16.3Hz), 5.4 (1H, d, J=9Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7-7.1 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例86		2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 4.28 (1H, d, J=16.2Hz), 4.32 (1H, d, J=16.2Hz), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.95-7.2 (7H, m), 7.4-7.5 (1H, m)
実施例87		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12Hz, 5.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.9 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=16.3Hz), 4.29 (1H, d, J=16.3Hz), 5.41 (1H, d, J=9.1Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.4-7.5 (1H, m)

10

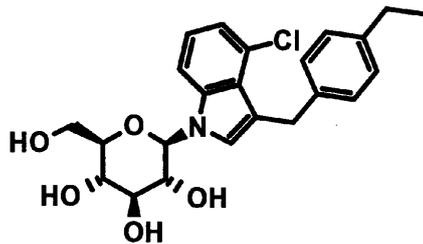
20

【0158】

実施例88 4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)-1-(D-グルコピラノシル)-1H-インドール

【0159】

【化21】



30

【0160】

アルゴン雰囲気下、アセトン-ドライアイスバス冷却下、4-プロモエチルベンゼン(0.1g)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液にn-ブチルリチウム(2.67Mヘキサン溶液、0.2mL)を滴下した後、そのまま約20分間攪拌した。反応混合物に1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-4-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール(0.15g)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加えた後、氷冷下で1時間、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製して対応する付加体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-4-クロロ-3-[ヒドロキシ-(4-エチルフェニル)メチル]-1H-インドール(0.2g)を得た。

40

得られた付加体(0.17g)のジクロロメタン(5mL)溶液にメタノールバス氷冷下、トリエチルシラン(0.12g)、ポロントリフルオライドエチルエーテルコンプレッ

50

クス(0.15g)を順次滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え10分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1)で精製して対応する還元体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)-1H-インドール(125mg)を得た。

得られた還元体(125mg)のテトラヒドロフラン/メタノール(=1/1、4mL)溶液に、10%パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィ(資生堂社製CAPCELLPAKUG80ODS, 5 μ m, 20 \times 50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~40/60)で精製し標記化合物(12mg)を得た。

【0161】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 1.2 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, $J=12.1\text{ Hz}, 5.7\text{ Hz}$), 3.75-3.9 (2H, m), 4.27 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 5.4 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 6.95-7.2 (7H, m), 7.4-7.5 (1H, m).

【0162】

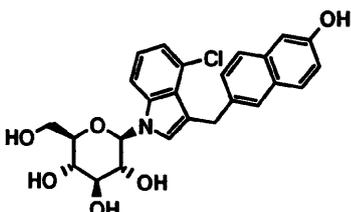
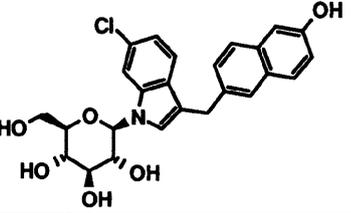
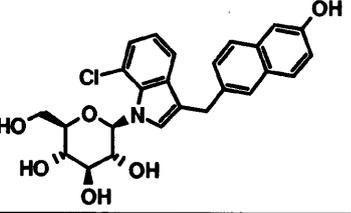
実施例89~91

実施例88において、4-プロモエチルベンゼンに代えて、対応する2-ベンジルオキシ-6-プロモナフタレン化合物を用いた以外は、実施例88と同様にして、表3の化合物を得た。

【0163】

【表3】

表3

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:
実施例89		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$), 3.75-3.9 (2H, m), 4.35-4.55 (2H, m), 5.41 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45-7.6 (4H, m)
実施例90		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$), 3.8-3.95 (2H, m), 4.15 (2H, s), 5.39 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.9-7.1 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.25-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (4H, m)
実施例91		3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 3.8-3.95 (2H, m), 4.17 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.9-7.1 (3H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.25-7.4 (3H, m), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m)

【0164】

実施例92~316

実施例2、実施例77又は実施例88の方法に準じ、1-(2,3,4,6-テトラ-

O - ベンジル - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ホルミル - 1 H - インドール化合物に、G r i g n a r d 試薬、有機リチウム試薬等の有機金属化合物を反応させることにより、表 4 の化合物を得ることができる。

【 0 1 6 5 】

【表 4】

表4-1

92 	93 	94
95 	96 	97
98 	99 	100
101 	102 	103
104 	105 	106
107 	108 	109

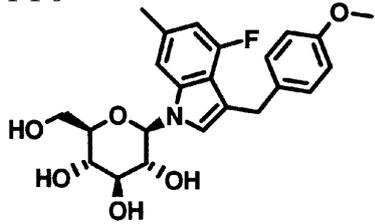
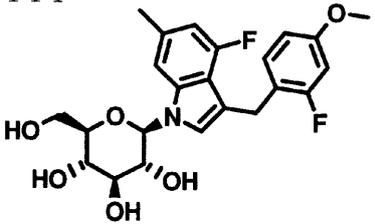
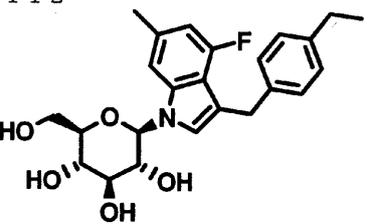
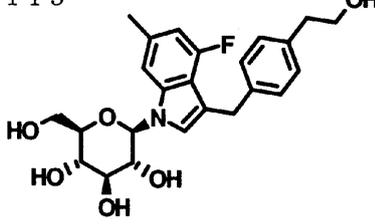
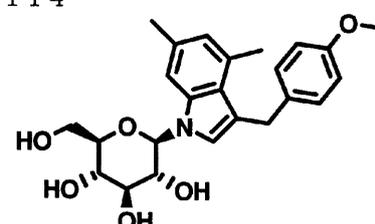
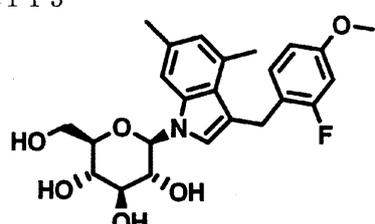
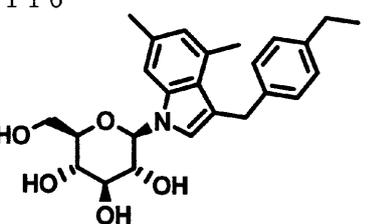
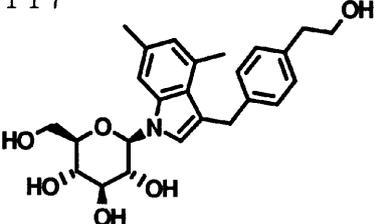
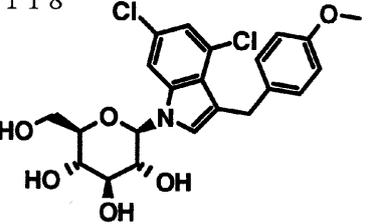
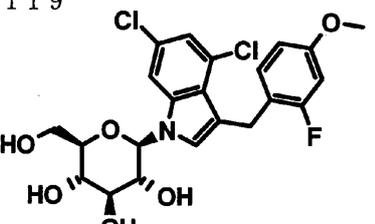
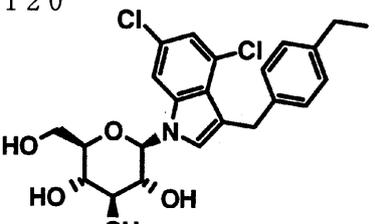
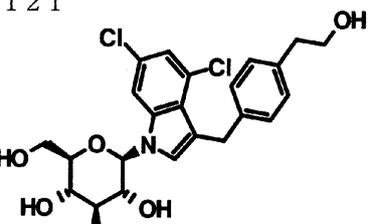
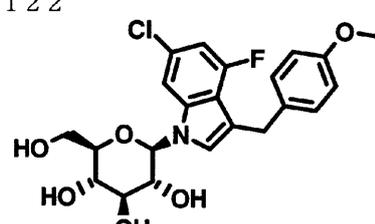
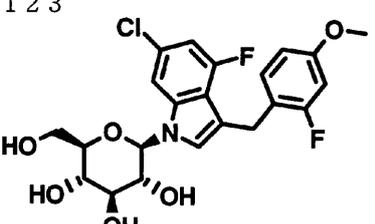
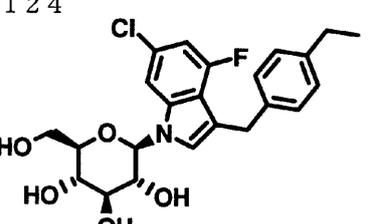
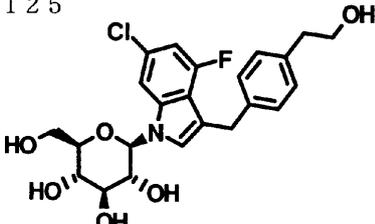
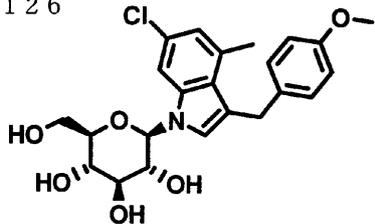
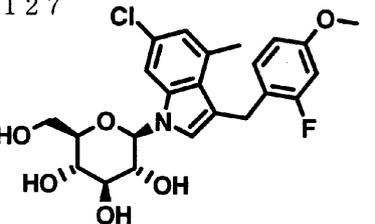
10

20

30

40

表4-2

110 	111 	112 
113 	114 	115 
116 	117 	118 
119 	120 	121 
122 	123 	124 
125 	126 	127 

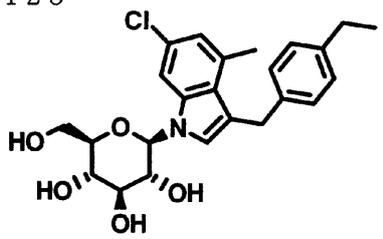
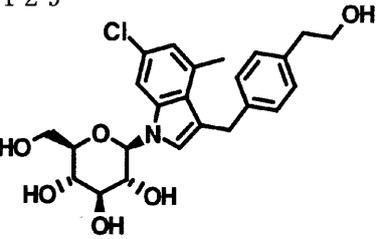
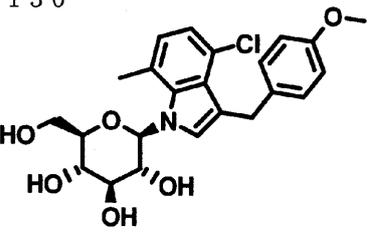
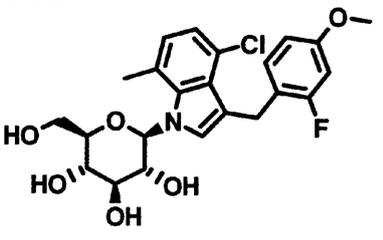
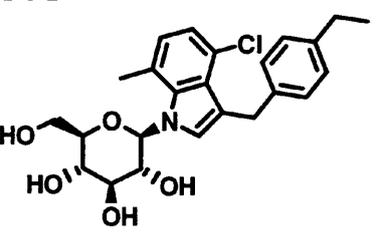
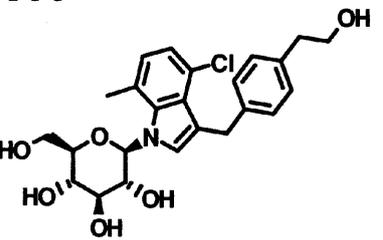
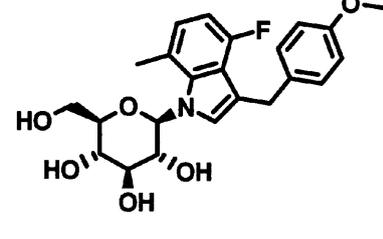
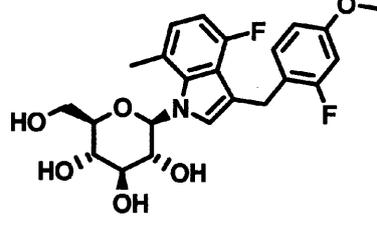
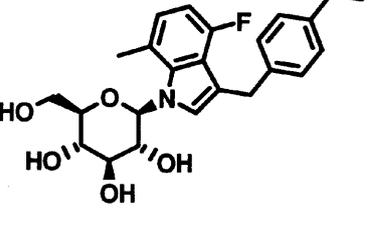
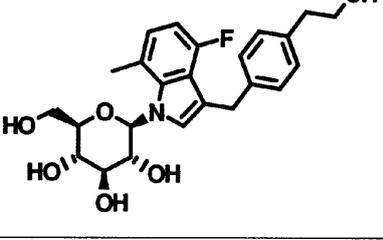
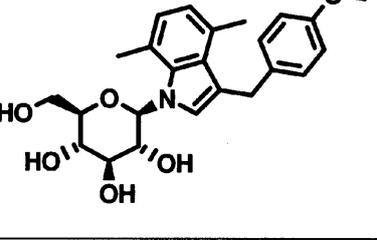
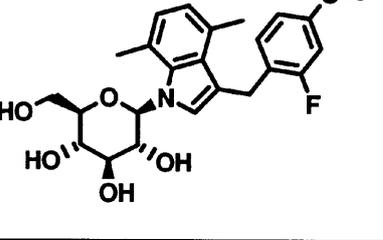
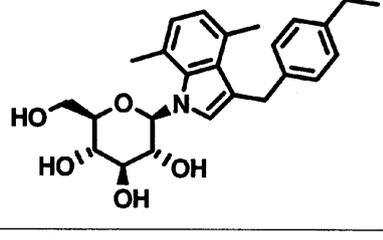
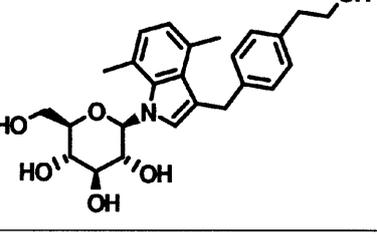
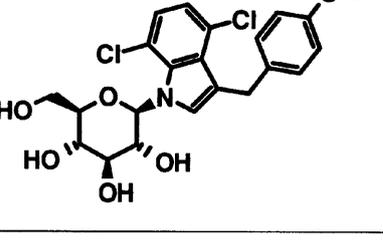
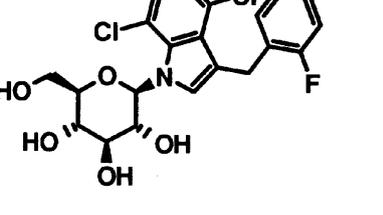
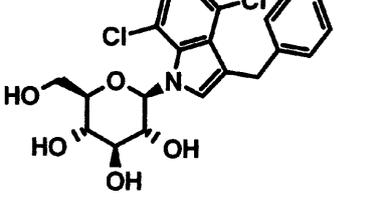
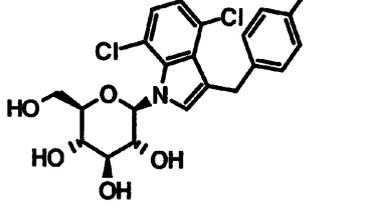
10

20

30

40

表4-3

128 	129 	130 
131 	132 	133 
134 	135 	136 
137 	138 	139 
140 	141 	142 
143 	144 	145 

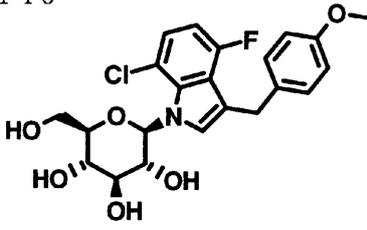
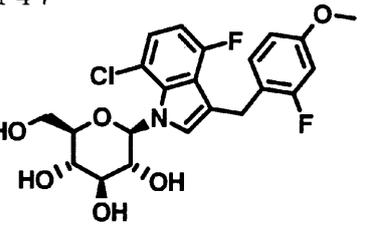
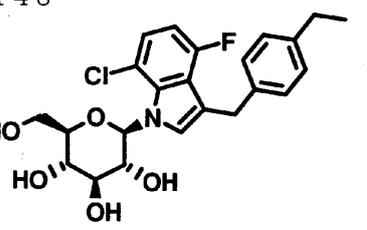
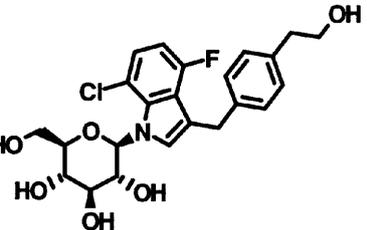
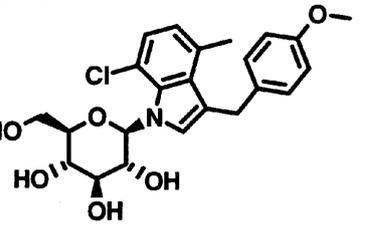
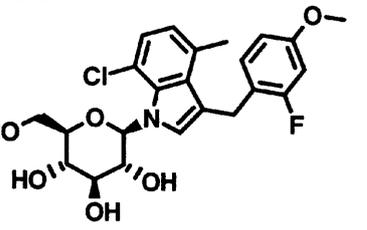
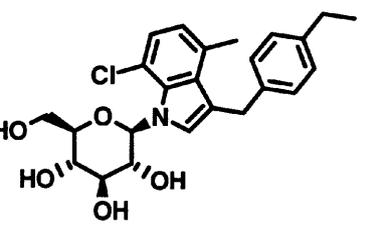
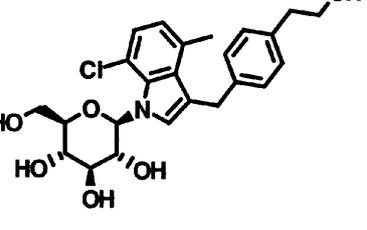
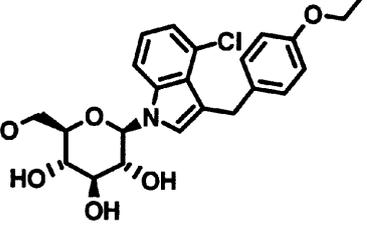
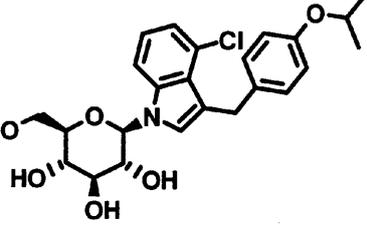
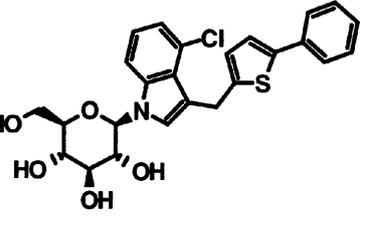
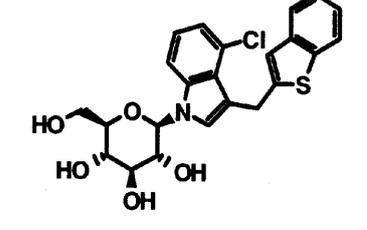
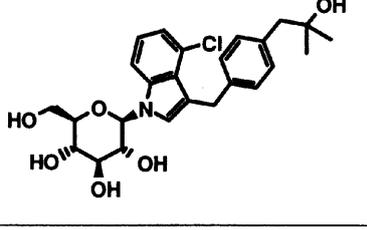
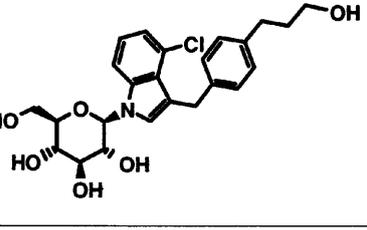
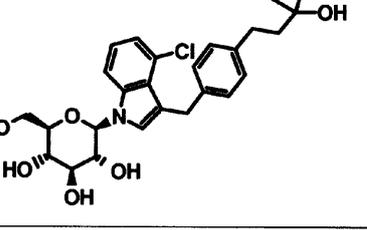
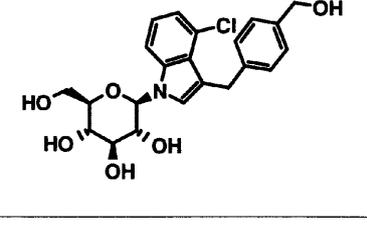
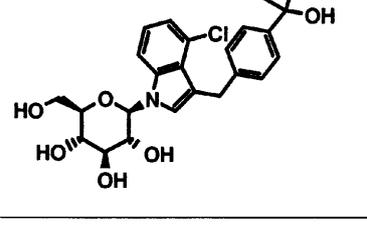
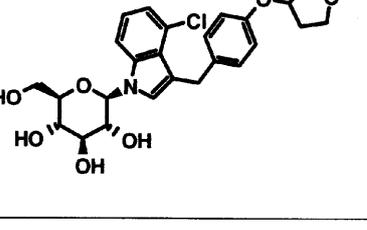
10

20

30

40

表4-4

146 	147 	148 
149 	150 	151 
152 	153 	154 
155 	156 	157 
158 	159 	160 
161 	162 	163 

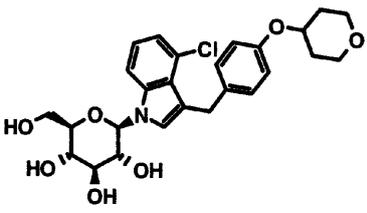
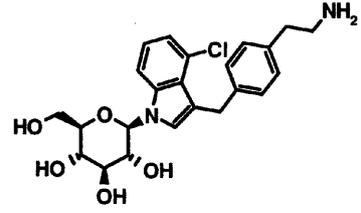
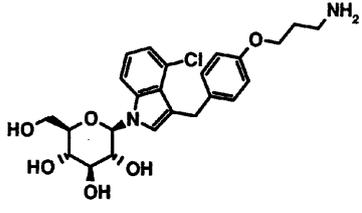
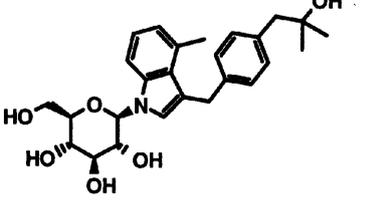
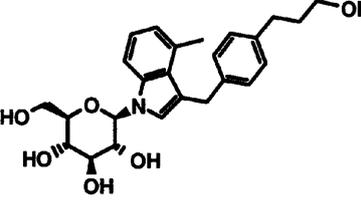
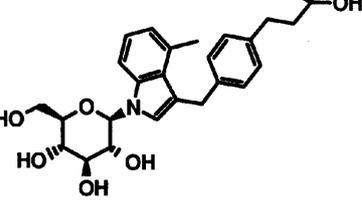
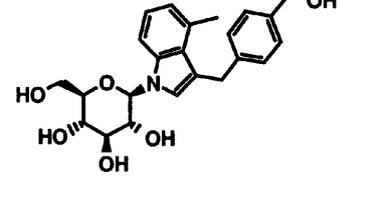
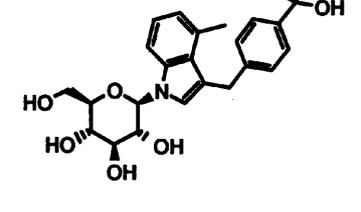
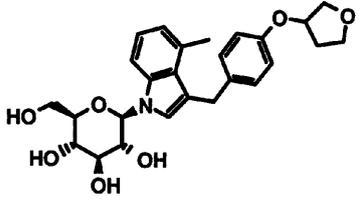
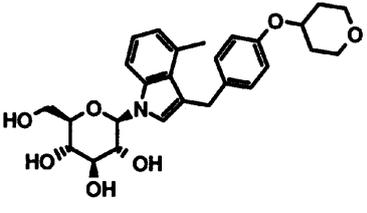
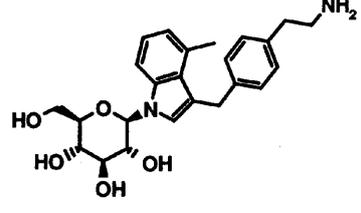
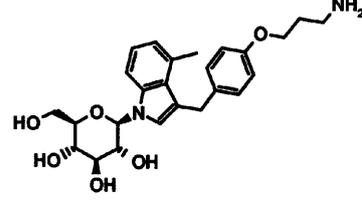
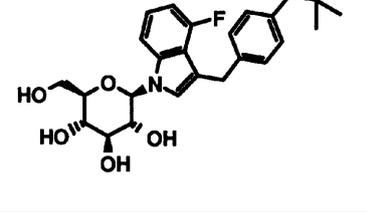
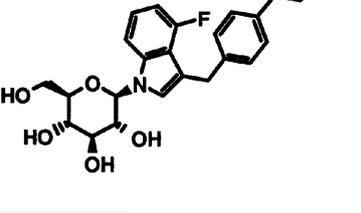
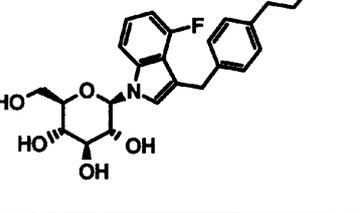
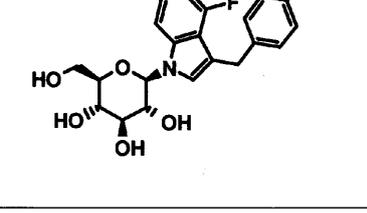
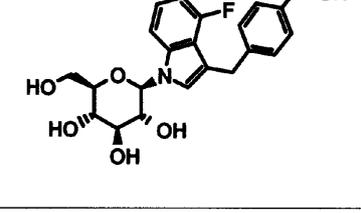
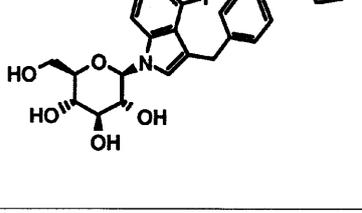
10

20

30

40

表4-5

164 	165 	166 
167 	168 	169 
170 	171 	172 
173 	174 	175 
176 	177 	178 
179 	180 	181 

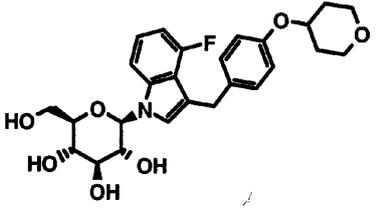
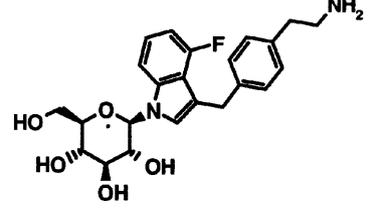
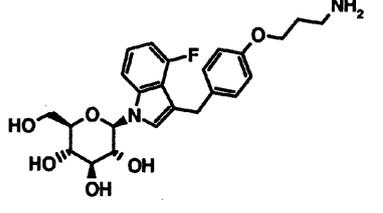
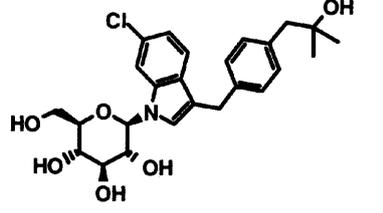
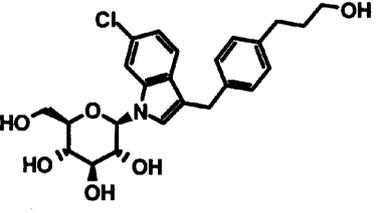
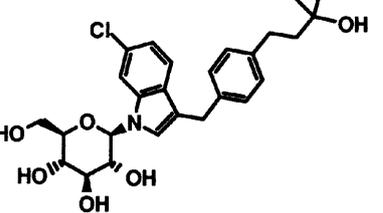
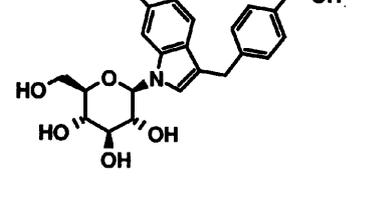
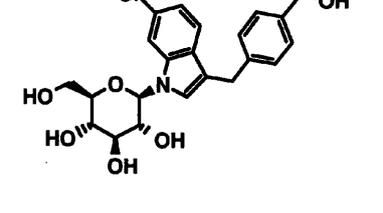
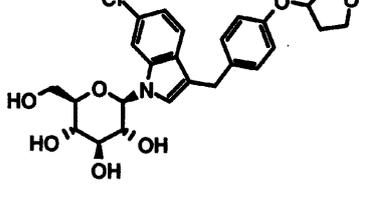
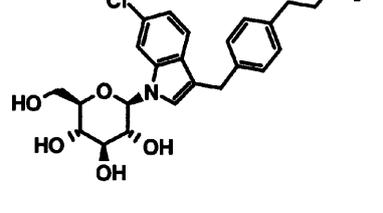
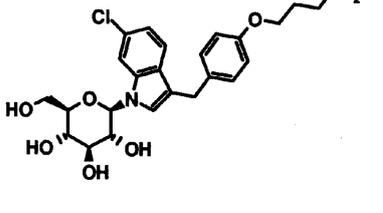
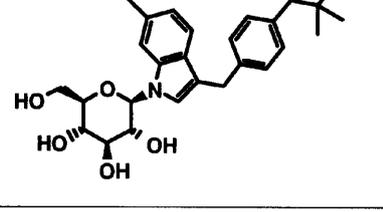
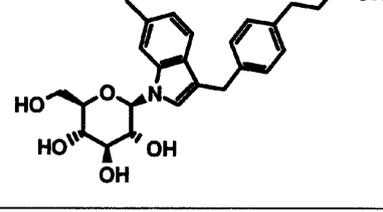
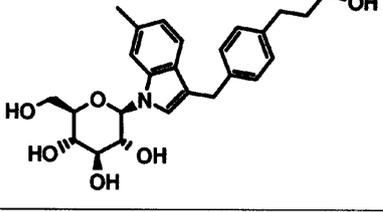
10

20

30

40

表4-6

182 	183 	184 
185 	186 	187 
188 	189 	190 
191 	192 	193 
194 	195 	196 
197 	198 	199 

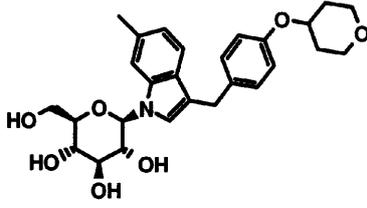
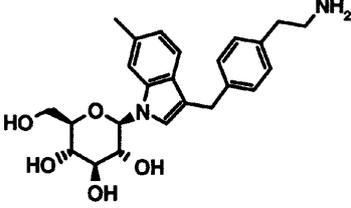
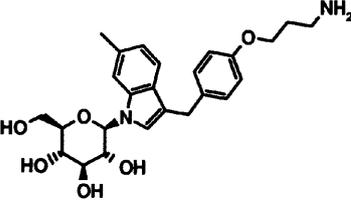
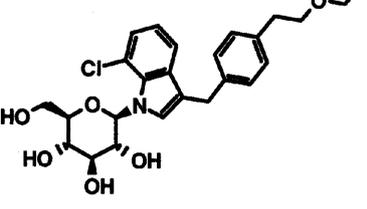
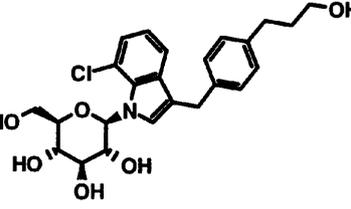
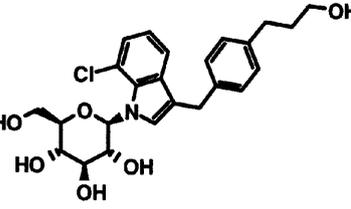
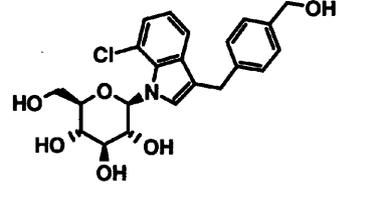
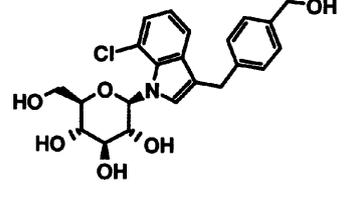
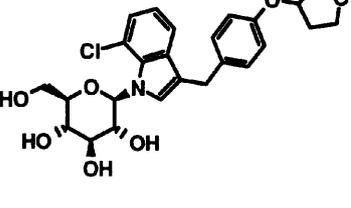
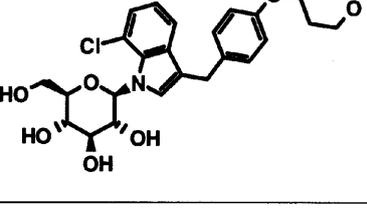
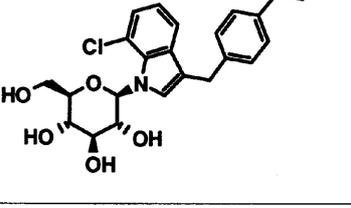
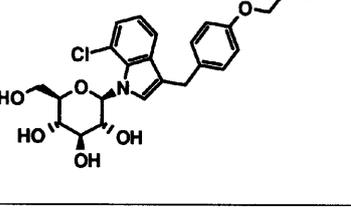
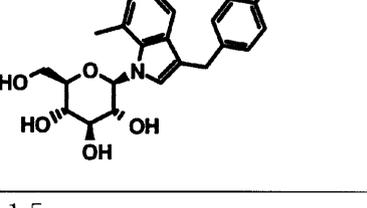
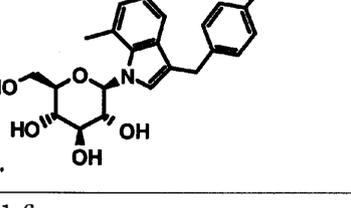
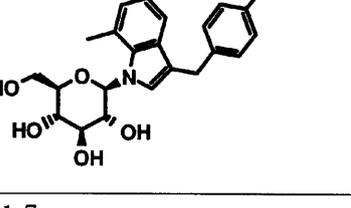
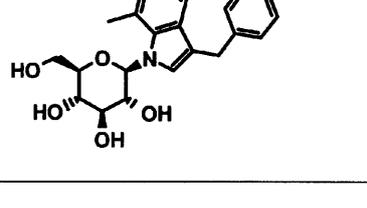
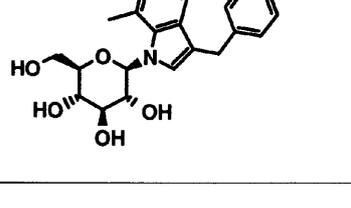
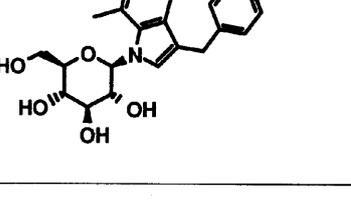
10

20

30

40

表4-7

200 	201 	202 
203 	204 	205 
206 	207 	208 
209 	210 	211 
212 	213 	214 
215 	216 	217 

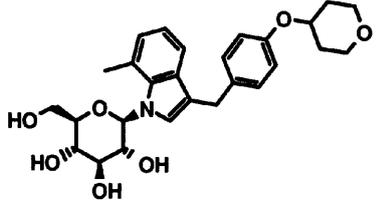
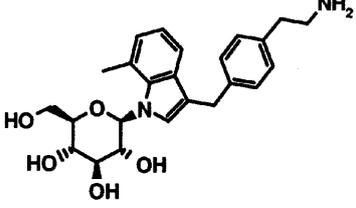
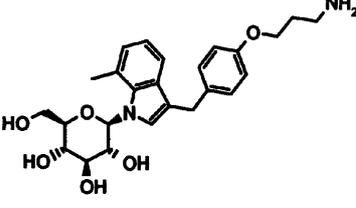
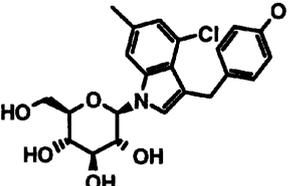
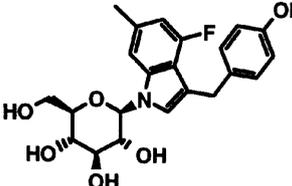
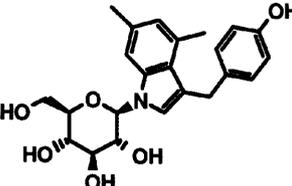
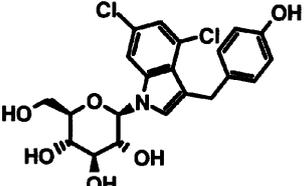
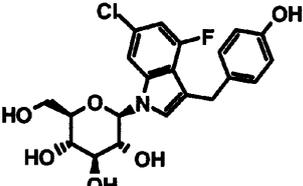
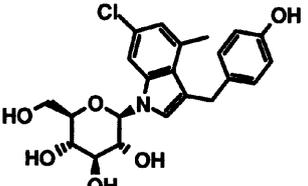
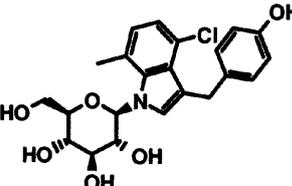
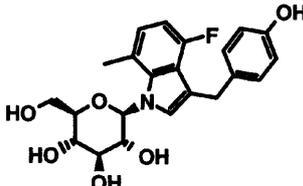
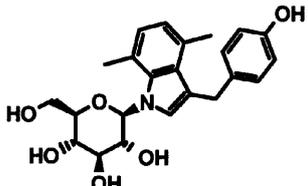
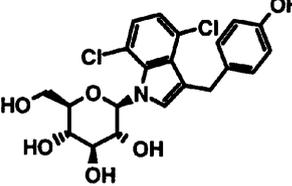
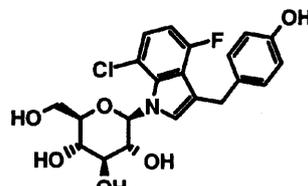
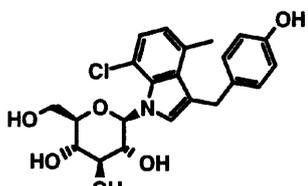
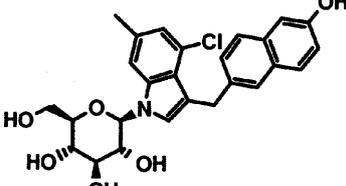
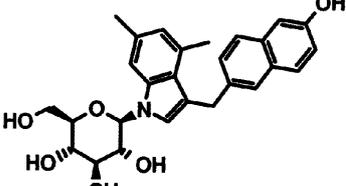
10

20

30

40

表4-8

218 	219 	220 
221 	222 	223 
224 	225 	226 
227 	228 	229 
230 	231 	232 
233 	234 	235 

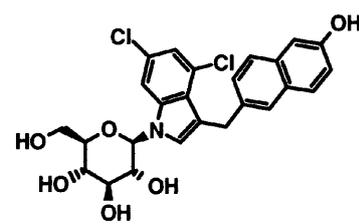
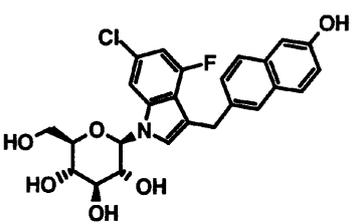
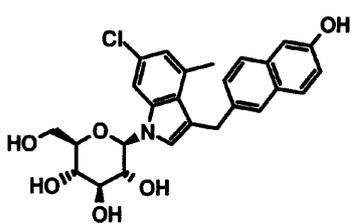
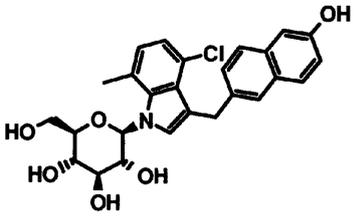
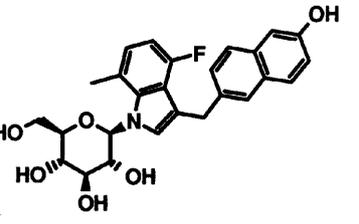
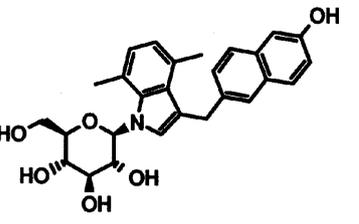
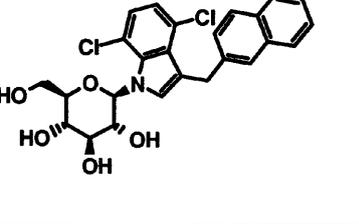
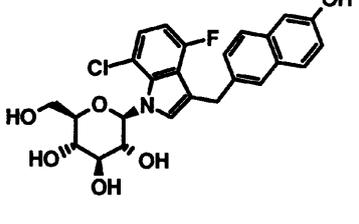
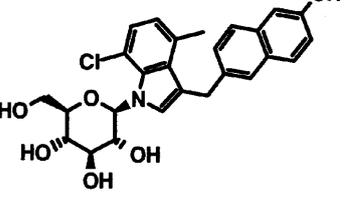
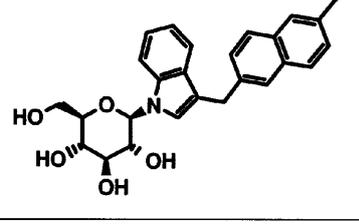
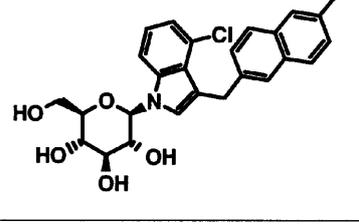
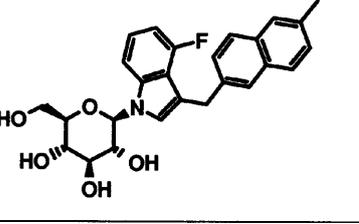
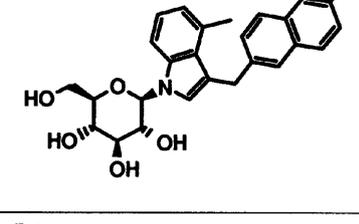
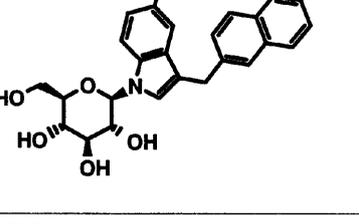
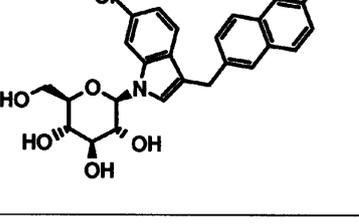
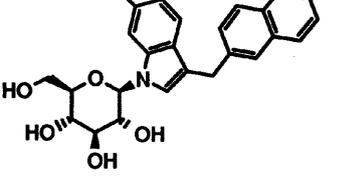
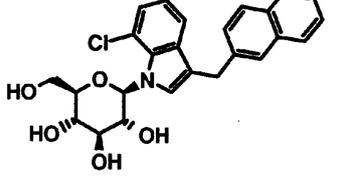
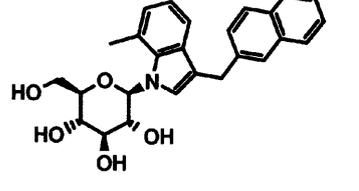
10

20

30

40

表4-9

236 	237 	238 
239 	240 	241 
242 	243 	244 
245 	246 	247 
248 	249 	250 
251 	252 	253 

10

20

30

40

表4-10

254	255	256
257	258	259
260	261	262
263	264	265
266	267	268
269	270	271

Chemical structures 254 through 271 are displayed in a 6x3 grid. Each structure consists of a central nucleoside core (a pyrimidine ring fused to a ribose sugar) substituted with various aromatic groups. The aromatic groups include 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2,4-difluoro-5-chlorophenyl, 2,6-difluoro-4-chlorophenyl, 2,4-difluoro-3-chlorophenyl, 2,6-difluoro-5-chlorophenyl, 2,4-difluoro-3,5-difluorophenyl, 2,6-difluoro-4,5-difluorophenyl, 2,4-difluoro-3,5-difluoro-6-chlorophenyl, 2,6-difluoro-4,5-difluoro-3-chlorophenyl, and 2,4-difluoro-3,5-difluoro-6-chlorophenyl. The nucleoside core is shown in a chair conformation with hydroxyl groups at the 2', 3', and 4' positions.

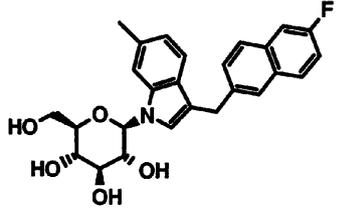
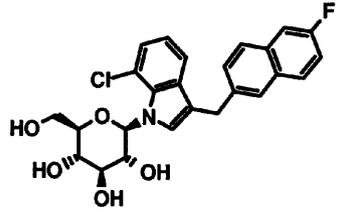
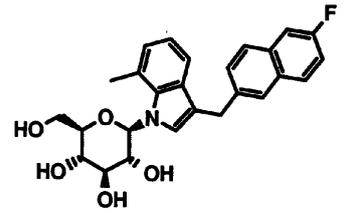
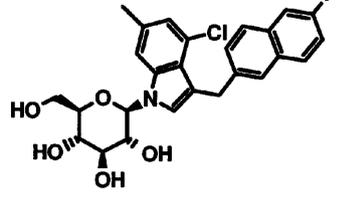
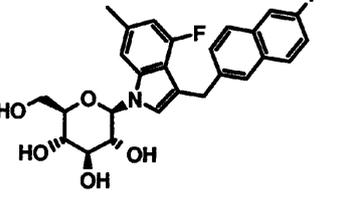
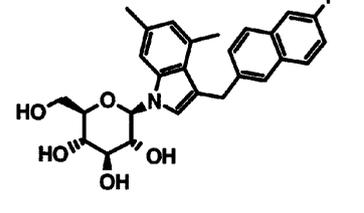
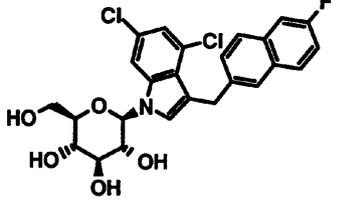
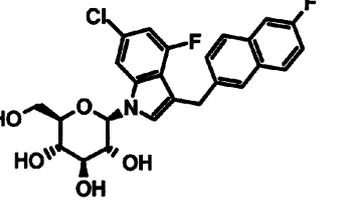
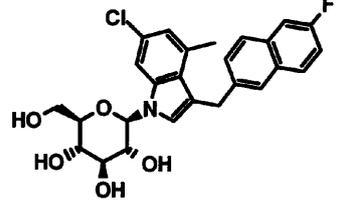
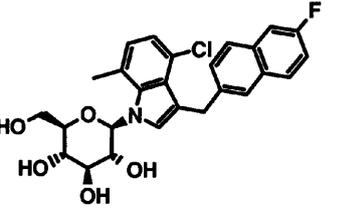
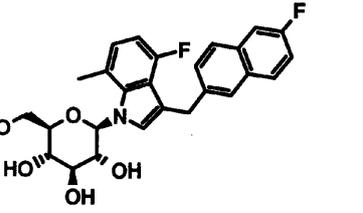
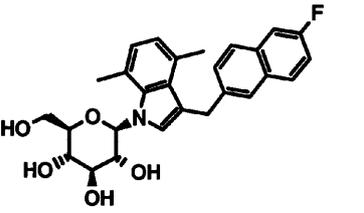
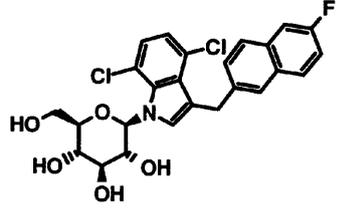
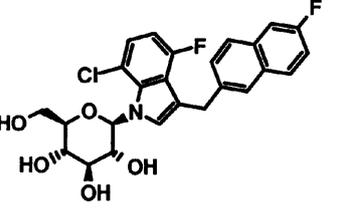
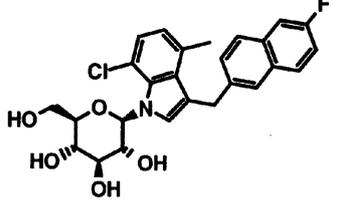
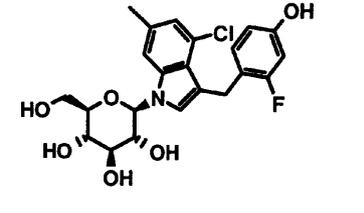
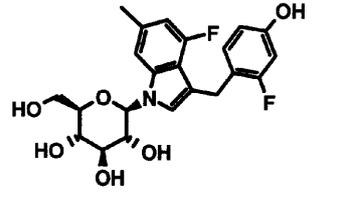
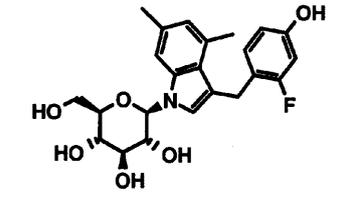
10

20

30

40

表4-11

272 	273 	274 
275 	276 	277 
278 	279 	280 
281 	282 	283 
284 	285 	286 
287 	288 	289 

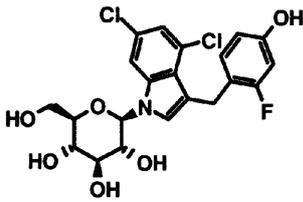
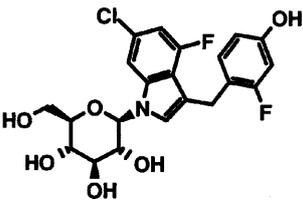
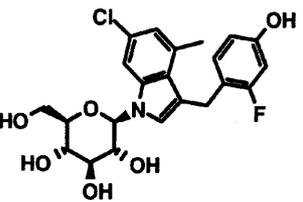
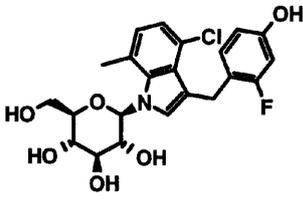
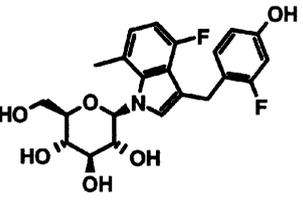
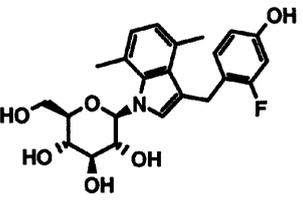
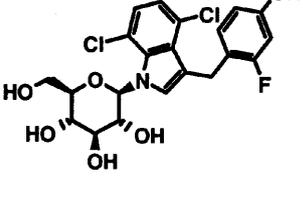
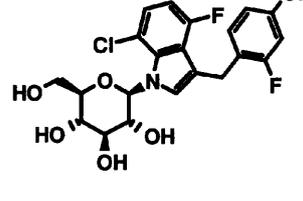
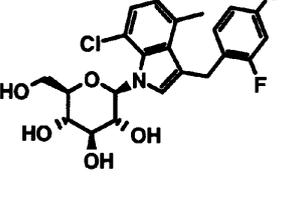
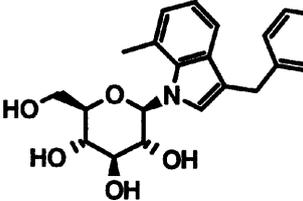
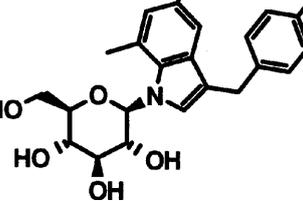
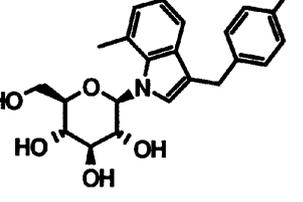
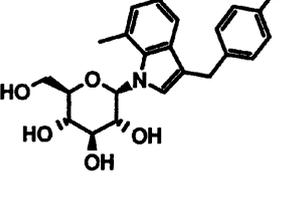
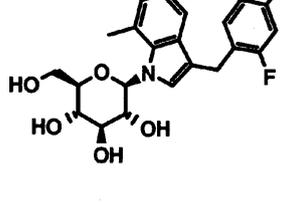
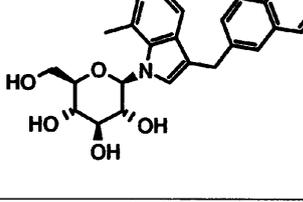
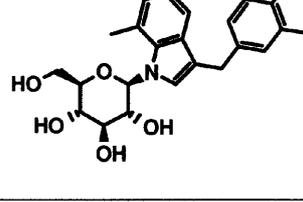
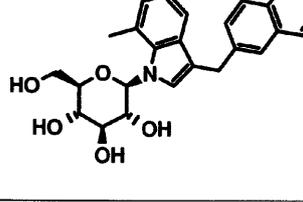
10

20

30

40

表4-12

290 	291 	292 
293 	294 	295 
296 	297 	298 
299 	300 	301 
302 	303 	304 
305 	306 	307 

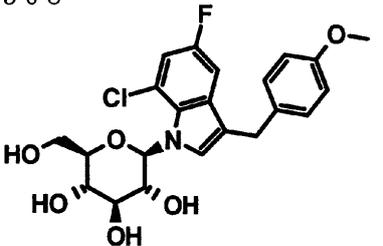
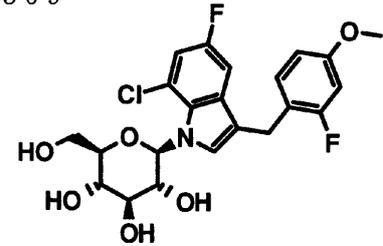
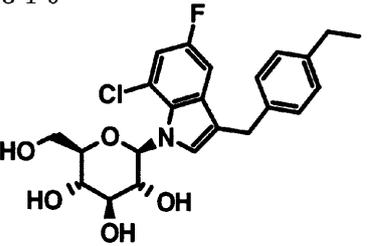
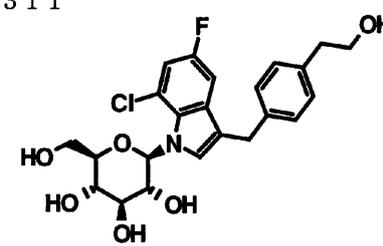
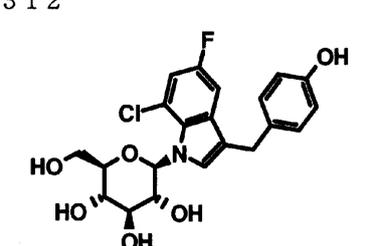
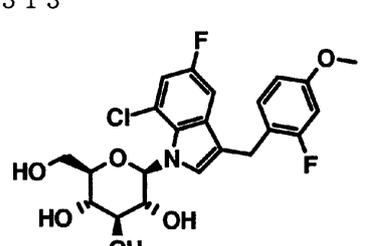
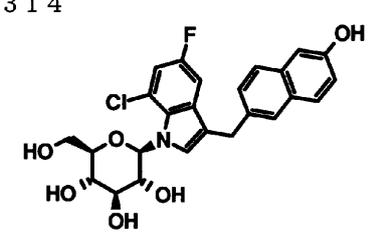
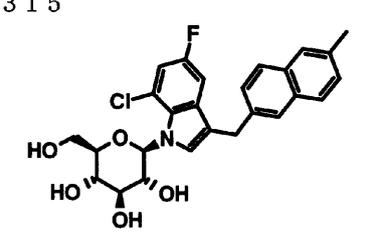
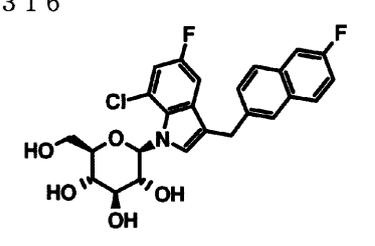
10

20

30

40

表4-13

308 	309 	310 
311 	312 	313 
314 	315 	316 

10

20

【0166】

実施例 317 3 - [(4 - {3 - [2 - (カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル] - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 1H - インドール

実施例 7 の化合物 (0.1 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (12 mg)、3 - [N - ベンジルオキシカルボニル - N - (3 - プロモプロピル)アミノ]プロピオンアミド (WO04018491パンフレットを参照) (0.18 g)、炭酸カリウム (0.11 g) を加え室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を水 (1 mL)、メタノール (1 mL) で希釈した。この溶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 UG80 ODS, 5 μm, 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 ~ 40 / 60) で精製し、対応するフェニルエーテル体 3 - [(4 - {3 - [ベンジルオキシカルボニル - 2 - (カルバモイルエチル)アミノ]プロポキシ}フェニル)メチル] - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 1H - インドール (59 mg) を得た。このフェニルエーテル体 (23 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (0.05 g) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG80 ODS, 5 μm, 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 ~ 40 / 60) で精製し標記化合物 (5 mg) を得た。¹H - NMR (CD₃OD) ppm: 1.9-2.0 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.77 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.8Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 5.41 (1H, d, J=9.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz).

30

40

【0167】

実施例 318 3 - [(4 - {3 - [2 - (カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}フェ

50

ニル)メチル]-1-(-D-グルコピラノシル)-4-メチル-1H-インドール

実施例317において、実施例7の化合物に代えて、実施例9の化合物を用いた以外は、実施例317と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm: 1.95-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 4.19 (2H, s), 5.4 (1H, d, J=9.1Hz), 6.72 (1H, d, J=7.2Hz), 6.82 (2H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.10 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=8.1Hz).

【0168】

実施例319 1-(-D-グルコピラノシル)-3-[(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]-4-メチル-1H-インドール

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- -D-グルコピラノシル)-3-[(4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル}フェニル}メチル)-4-メチル-1H-インドール(50mg)、(S)-2-アミノ-1-プロパノール(14mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(25mg)及びトリエチルアミン(31mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)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(35mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水中にあげジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1~20/1)で精製して、対応するアミド体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- -D-グルコピラノシル)-3-[(4-[(1E)-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]-4-メチル-1H-インドール(36mg)を得た。このアミド体(36mg)のテトラヒドロフラン(0.5mL)/メタノール(2mL)溶液に、10%パラジウム炭素粉末(15mg)を加え、水素雰囲気下で1.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物(20mg)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm: 1.11 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.35-3.5 (3H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1 Hz, 5.8 Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.3 (1H, d, J=8.5 Hz).

【0169】

実施例320~324

実施例319において、(S)-2-アミノ-1-プロパノールに代えて、対応するアミンを用いた以外は実施例319と同様にして、表5の化合物を得た。

【0170】

ボニル)プロピル]フェニル}メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (30 mg)、炭酸カリウム (10 mg) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液にヨウ化メチル (8 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水中にあげジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して、対応するエステル体 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - (メトキシカルボニル) プロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (9 mg) を得た。このエステル体 (9 mg) のテトラヒドロフラン (0 . 25 mL) / メタノール (1 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下で 1 . 5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (4 mg) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=12.3 Hz, 5.8 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.00-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz).

【 0 1 7 2 】

実施例 3 2 6 1 - (D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - プロモベンジル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (0 . 107 g)、アクリル酸メチル (26 mg)、酢酸パラジウム (II) (3 mg)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (8 mg)、トリエチルアミン (66 mg) のアセトニトリル (1 . 5 mL) 懸濁液を 6 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を 1 M 塩酸中であげジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - (メトキシカルボニル) ビニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (82 mg) を得た。得られた 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 2 - (メトキシカルボニル) ビニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (80 mg) のテトラヒドロフラン (0 . 5 mL) / メタノール (2 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (40 mg) を加え、水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (45 mg) を得た。

¹H - NMR (CD₃OD) ppm : 2.41 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=12.3 Hz, 6.1 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz).

【 0 1 7 3 】

実施例 3 2 7 3 - { [4 - (エトキシカルボニルメトキシ) フェニル] メチル } - 1 - (D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

実施例 9 の化合物 (21 mg)、炭酸セシウム (51 mg) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に触媒量のヨウ化ナトリウム、プロモ酢酸エチル (26 mg) 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 / メタノール (50 / 1) 溶液で希釈した後、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

ル = 50 / 1 ~ 15 / 1) で精製して標記化合物 (13 mg) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) ppm: 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.42 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3 Hz, 5.9 Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.15-4.25 (4H, m), 4.64 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0174】

実施例 328 3 - { 4 - [(3 - カルボキシプロピル) フェニル] メチル } - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (42 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) / メタノール (2 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下で 1.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (21 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) ppm: 1.80-1.95 (2H, m), 2.26 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2 Hz, 5.8 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.73 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.00-7.15 (5H, m), 7.32 (1H, d, J=8.6 Hz).

【0175】

実施例 329 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (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 - 4 - メチル - 1 H - インドール

3 - { 4 - [(3 - カルボキシプロピル) フェニル] メチル } - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (21 mg)、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 (W00414932 パンフレットを参照) (41 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (18 mg) 及びトリエチルアミン (23 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 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 (26 mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒

: 塩化メチレン / メタノール = 50 / 1 ~ 10 / 1) で精製して、3 - [(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] - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (24 mg) を得た。得られた 3 - [(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] - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (23 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) / メタノール (2 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下で 1.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、飽和重曹水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (12 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) ppm: 1.42 (6H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.43 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.65-2.75 (4H, brs), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1 Hz, 5.8 Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz).

【0176】

実施例 330 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { 2 - (2 - ヒドロキシエトキシカルボニル) エチル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

【0177】

10

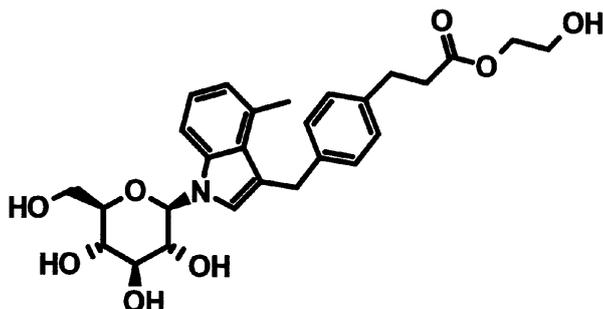
20

30

40

50

【化 2 2】



10

【 0 1 7 8 】

カルボン酸体 (1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール) (26 mg)、炭酸カリウム (13 mg) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液にハライド (ベンジル 2 - プロモエチルエーテル) (14 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。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) で精製して、対応するエステル体 1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { 2 - (2 - ヒドロキシエトキシカルボニル) エチル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (25 mg) を得た。

20

このエステル体 (25 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) / メタノール (1 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (11 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm : 2.41 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.40-3.75 (6H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.95-7.15 (6H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.2$ Hz) .

30

【 0 1 7 9 】

実施例 3 3 1 ~ 3 3 3

実施例 3 3 0 において、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール、ベンジル 2 - プロモエチルエーテルに代えて、対応するカルボン酸体、ハライドを用いた以外は、実施例 3 3 0 と同様にして、表 6 の化合物を得た。

【 0 1 8 0 】

【表 6】

表6

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例331		1.70-1.85 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.40-3.75 (6H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.95-7.15 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz)
実施例332		1.85-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz)
実施例333		2.38 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.4 Hz, 5.9 Hz), 3.80-3.95 (4H, m), 4.30-4.40 (4H, m), 5.42 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.73 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.5 Hz).

10

20

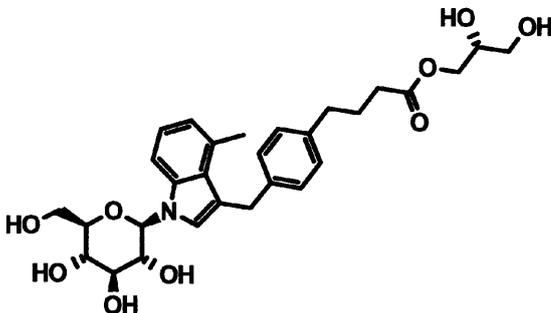
【 0 1 8 1 】

実施例 3 3 4 3 - ([4 - { 3 - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシカルボニル) プロピル } フェニル] メチル) - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 8 2 】

【 化 2 3 】

30



40

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (1 5 0 m g) 、 ジシクロヘキシルカルボジイミド (5 6 m g) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (1 1 m g) のジクロロメタン (2 m L) 溶液に (S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール (2 9 m g) を加え室温で撹拌した。反応混合物を直接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) で精製して、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1 E) - 3 - [{ (S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル } メトキシカルボニル] プロパ - 1 - エニル } フェ

50

ニル]メチル)-4-メチル-1H-インドール(105mg)を得た。

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-([4-{(1E)-3-[{(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル}メトキシカルボニル]プロパ-1-エニル}フェニル]メチル)-4-メチル-1H-インドール(85mg)のジクロロメタン/メタノール(=1/3,1.8mL)溶液にアンバーリスト(R)15イオン交換樹脂(150mg)を加え、50で4時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-{(4-[(1E)-3-{(S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシカルボニル}プロパ-1-エニル]フェニル)メチル}-4-メチル-1H-インドール(62mg)を得た。

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-{(4-[(1E)-3-{(S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシカルボニル}プロパ-1-エニル]フェニル)メチル}-4-メチル-1H-インドール(60mg)のテトラヒドロフラン(1mL)/メタノール(3mL)溶液に、10%パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物(36mg)を得た。

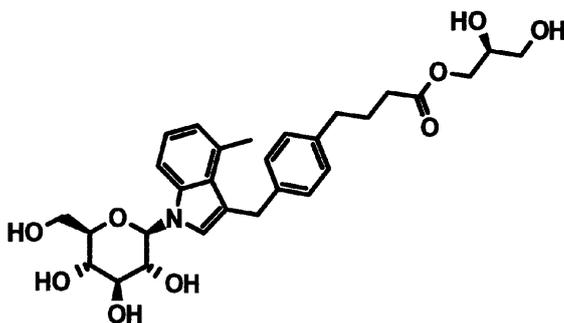
¹H-NMR(CD₃OD) ppm: 1.85-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.40-3.60 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1 Hz, 5.8 Hz), 3.75-3.95 (3H, m), 4.03 (1H, dd, J=11.3 Hz, 6.3 Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.3 Hz, 4.2 Hz), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.95-7.15 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz) .

【0183】

実施例335 3-([4-{3-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシカルボニル)プロピル}フェニル]メチル)-1-(D-グルコピラノシル)-4-メチル-1H-インドール

【0184】

【化24】



【0185】

実施例334において、(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールに代えて、(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールを用いた以外は、実施例334と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) ppm: 1.85-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.42 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.40-3.60 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=11.9 Hz, 5.2 Hz), 3.75-3.95 (3H, m), 4.03 (1H, dd, J=11.3 Hz, 6.3 Hz), 4.12 (1H, dd, J=11.3 Hz, 4.3 Hz), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.95-7.15 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz) .

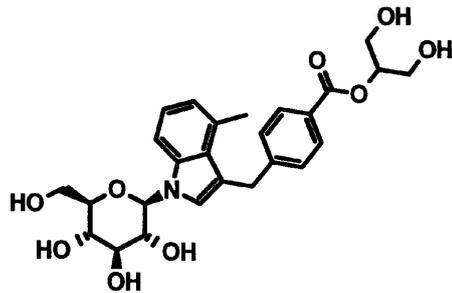
【0186】

実施例336 1-(D-グルコピラノシル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエトキシカルボニル)フェニル]メチル]-4-メチル-1H-イン

ドール

【 0 1 8 7 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 8 8 】

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1 E) - 2 - カルボキシビニル } フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドール (2 5 m g)、1 , 3 - ベンジリデングリセロール (7 m g)、トリフェニルホスフィン (9 m g)、ジエチルアゾジカルボキシレート (4 0 % トルエン溶液、0 . 0 2 mL) のテトラヒドロフラン (0 . 1 mL) 混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して、1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - { 4 - (2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 5 - イルオキシカルボニル) フェニル } メチル - 4 - メチル - 1 H - インドール (1 7 m g) を得た。

20

1 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - { 4 - (2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 5 - イルオキシカルボニル) フェニル } メチル - 4 - メチル - 1 H - インドール (1 7 m g) のテトラヒドロフラン (0 . 5 mL) / メタノール (1 mL) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素粉末 (1 3 m g) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、標記化合物 (9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm : 2.37 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2 H, m), 3.70 (1H, dd, $J=12.1$ Hz, 5.6 Hz), 3.75-3.95 (6H, m), 4.34 (2H, s), 5.05-5.15 (1H, m), 5.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz) .

30

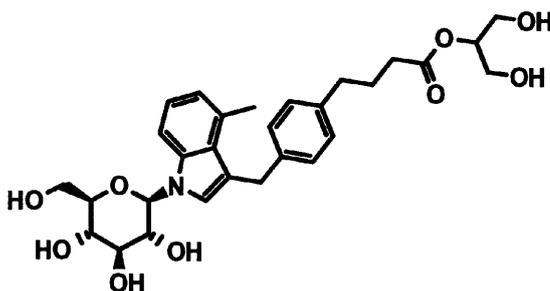
【 0 1 8 9 】

実施例 3 3 7 1 - (D - グルコピラノシル) - 3 - [4 - { 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシカルボニル) プロピル } フェニル] メチル - 4 - メチル - 1 H - インドール

【 0 1 9 0 】

【 化 2 6 】

40



【 0 1 9 1 】

50

実施例 336 において、1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ([4 - { (1E) - 2 - カルボキシビニル} フェニル] メチル) - 4 - メチル - 1H - インドール、ジエチルアゾジカルボキシレートに代えて、1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) - 3 - ({4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル} メチル) - 4 - メチル - 1H - インドール、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートを用いた以外は、実施例 336 と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm : 1.85-1.95 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.70 (7H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.80-4.95 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

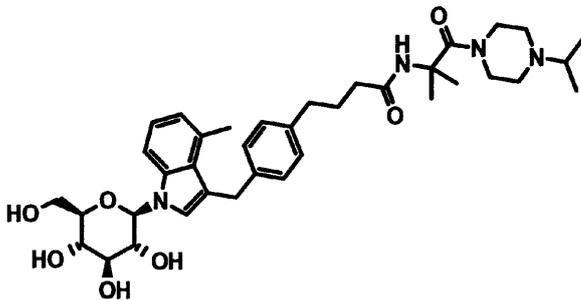
10

【0192】

実施例 338 1 - (D - グルコピラノシル) - 3 - (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 - 4 - メチル - 1H - インドール

【0193】

【化27】



20

【0194】

1 - (D - グルコピラノシル) - 3 - { [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} - 4 - メチル - 1H - インドール (47 mg)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10 mg) のアセトニトリル (1 mL) / メタノール (1 mL) 溶液に 2 - ヨードプロパン (14 mg) を室温で加えた後、60 で一晩攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1 ~ 2 / 1) で精製して、標記化合物 (11 mg) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm : 1.02 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.42 (6H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.55-2.70 (3H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.75 (7H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.41 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

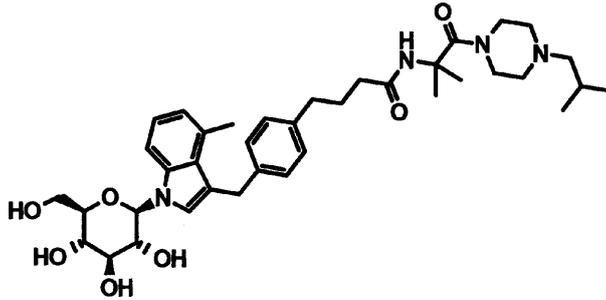
【0195】

実施例 339 1 - (D - グルコピラノシル) - 3 - (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 - 4 - メチル - 1H - インドール

40

【0196】

【化 2 8】



10

【 0 1 9 7】

実施例 3 3 8 において、2 - ヨードプロパンに代えて、1 - ヨード - 2 - メチルプロパンを用いた以外は、実施例 3 3 8 と同様にして、標記化合物を得た。

^1H - NMR (CD₃OD) ppm : 0.89 (6H, d, J=6.5 Hz), 1.42 (6H, s), 1.70-1.95 (3H, m), 2.09 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.17 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.36 (4H, brs), 2.41 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.75 (7H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz) .

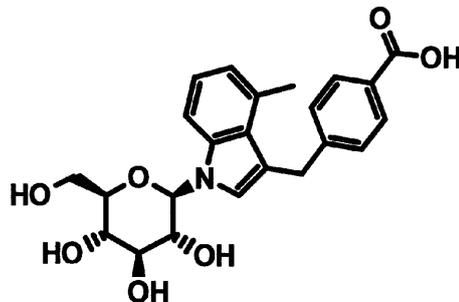
【 0 1 9 8】

実施例 3 40 3 - (4 - カルボキシフェニル)メチル - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 1 H - インドール

20

【 0 1 9 9】

【化 2 9】



30

【 0 2 0 0】

実施例 3 2 8 において、1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - ({ 4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル } メチル) - 4 - メチル - 1 H - インドールに代えて、1 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - カルボキシフェニル)メチル - 4 - メチル - 1 H - インドールを用いた以外は、実施例 3 2 8 と同様にして、標記化合物を得た。

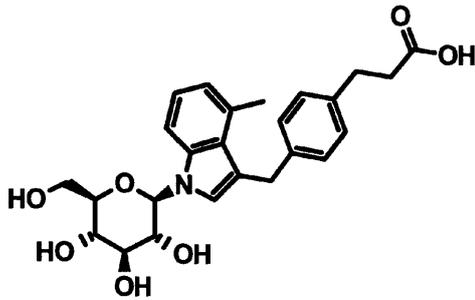
^1H - NMR (CD₃OD) ppm : 2.39 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2 H, m), 3.70 (1H, dd, J=12.1 Hz, 5.6 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 4.33 (2H, s), 5.42 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.2 Hz) .

40

【 0 2 0 1】

実施例 3 4 1 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - { 4 - (2 - カルボキシエチル)フェニル } メチル - 4 - メチル - 1 H - インドール

【化30】



10

【0202】

実施例326の化合物(36mg)のメタノール(5mL)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.23mL)を加え、40℃で一時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸(0.25mL)を加えた後、減圧下濃縮した。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。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) ppm: 2.42 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.3 Hz, 5.8 Hz), 3.80-3.95 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.72 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.15 (6H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz).

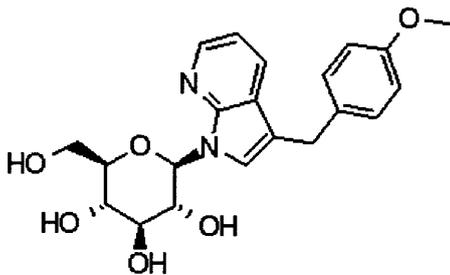
20

【0203】

実施例342 3-(4-メトキシベンジル)-1-(β-D-グルコピラノシル)-7-アザインドール

【0204】

【化31】



30

3-(4-メトキシベンゾイル)-7-アザインドール(0.12g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(27mg)を加え、そのまま1時間撹拌した。同温で反応混合物に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルクロリド(306mg)を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)で精製して配糖体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-3-(4-メトキシベンゾイル)-7-アザインドール(215mg)を得た。この配糖体(315mg)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に室温にて水素化アルミニウムリチウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、2.0mL)を滴下し、同温で30分間撹拌した。氷冷下で反応液に水を滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製してアルコール体1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-3-[ヒドロキシ-(4-メトキシフェニル)メチル]-7-アザインドール(295mg)を得た。このアルコール体(0.28g)のジクロロメタン(4mL)溶液にメタノール

40

50

バス氷冷下、トリエチルシラン(0.21g)、ボロントリフルオライドエチルエーテルコンプレックス(0.26g)を順次滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え10分間攪拌した後、水中にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製して、1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-(4-メトキシベンジル)-7-アザインドール(0.24g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 3.7-3.95 (10H, m), 4.01 (2H, s), 4.30 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.49 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 4.63 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.8-4.95 (3H, m), 6.05 (1H, brs), 6.57 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.15 (7H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (13H, m), 7.73 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.5 Hz), 8.33 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 1.5 Hz).

1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-3-(4-メトキシベンジル)-7-アザインドール(50mg)の塩化メチレン(1mL)溶液に氷冷下にて三塩化ホウ素(1M塩化メチレン溶液、0.33mL)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下で反応液にエタノールを加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=7/1)で精製して、標記化合物(12mg)を得た。

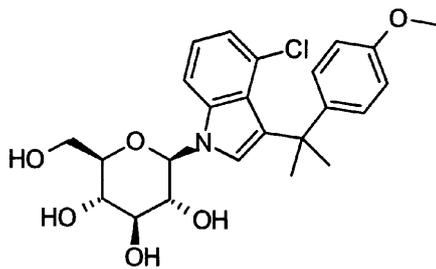
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 3.50-3.70 (3H, m), 3.70-3.85 (5H, m), 3.92 (1H, dd, $J=12.0$ Hz, 2.4 Hz), 4.12 (2H, s), 5.69 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 5.6 Hz), 7.69 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 0.8 Hz).

【0205】

実施例343 4-クロロ-1-(D-グルコピラノシル)-3-{2-(4-メトキシフェニル)-プロパ-2-イル}-1H-インドール

【0206】

【化32】



4-クロロ-3-{2-(4-メトキシフェニル)-プロパ-2-イル}-1H-インドール(0.15g)のアセトニトリル(6mL)溶液に室温で水酸化カリウム(0.22g)、無水硫酸ナトリウム(1.42g)を加え、そのまま30分間攪拌した。反応混合物に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシルクロリド(0.7g)のアセトニトリル(2mL)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を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=10/1~2/1)で精製して、1-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル)-4-クロロ-3-{2-(4-メトキシフェニル)-プロパ-2-イル}-1H-インドール(0.28g)を得た。

得られた付加体(0.27g)のテトラヒドロフラン/メタノール(=1/1、3mL)溶液に、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪

拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー（資生堂社製CAPCELL PAK UG80 ODS, 5 μm, 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 = 80/20 ~ 40/60）で精製し標記化合物（48 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.45-3.7 (3H, m), 3.7-3.8 (4H, m), 3.85-4.05 (2H, m), 5.06 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.45-7.55 (2H, m) .

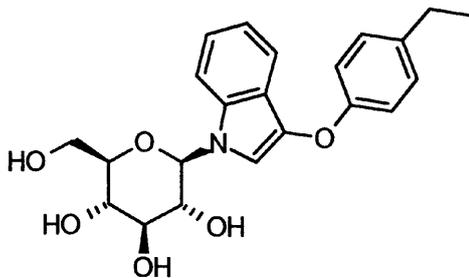
【0207】

実施例344 3 - (4 - エチルフェニル) オキシ - 1 - (- D - グルコピラノシル) - 1 H - インドール

10

【0208】

【化33】



20

【0209】

実施例343において、4 - クロロ - 3 - { 2 - (4 - メトキシフェニル) - プロパ - 2 - イル } - 1 H - インドールに代えて、3 - (4 - エチルフェニル) オキシ - 1 H - インドールを用いた以外は、実施例343と同様にして、標記化合物を得た。

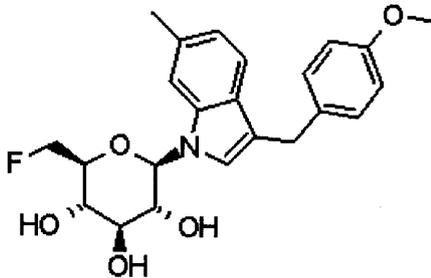
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 1.2 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.4-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 5.6Hz), 3.8-3.95 (2H, m), 5.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 7.5-7.6 (1H, m)

【0210】

実施例345 1 - (6 - デオキシ - 6 - フルオロ - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール

30

【化34】



40

【0211】

実施例12の化合物（1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール, 1.5 g）、イミダゾール（1.2 g）のN, N - ジメチルホルムアミド（15 mL）溶液に氷冷下で、t - ブチルジメチルシリルクロリド（0.71 g）を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル = 1/10）で精製して、1 - (6 - O - t - ブチルジメチルシリル -

50

- D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (1 . 3 5 g) を得た。

1 - (6 - O - t - ブチルジメチルシリル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (1 . 3 5 g)、テトラブチルアンモニウムヨード (0 . 0 5 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 溶液に氷冷下で、5 5 % 水素化ナトリウム (0 . 2 g) を加え、そのまま 2 0 分間攪拌した。同温で反応混合物にベンジルブロミド (1 . 5 g) を加えた後、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、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 1) で精製して 1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - 6 - O - t - ブチルジメチルシリル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (1 . 8 g) を得た。

10

1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - 6 - O - t - ブチルジメチルシリル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (1 . 2 7 g) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液に室温で、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液、2 . 4 m L) を加えた後、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、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1) で精製して 1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (1 . 0 1 g) を得た。

20

1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (0 . 2 3 g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 . 7 m L) 溶液に室温で、サルファートリフルオリドジエチルアミンコンプレックス (0 . 1 1 g) を加えた後、6 5 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、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。有機層を水、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1) で精製して 1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - 6 - デオキシ - 6 - フルオロ - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (0 . 1 g) を得た。

30

1 - (2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - 6 - デオキシ - 6 - フルオロ - - D - グルコピラノシル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - インドール (0 . 1 g) のテトラヒドロフラン / メタノール (= 1 / 1 (v / v)、4 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素粉末 (0 . 1 g) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィ (資生堂社製 C A P C E L L P A K U G 8 0 O D S , 5 μ m , 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 ~ 4 0 / 6 0) で精製し標記化合物 (6 m g) を得た。

40

【 0 2 1 2 】

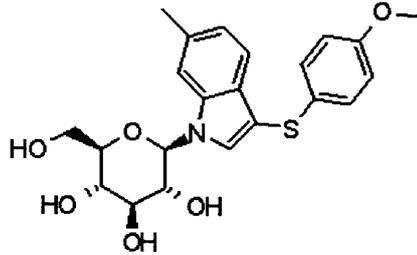
¹H - NMR (C D ₃ O D) p p m : 2.42 (3H, s), 3.45-3.8 (6H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.5-4.6 (1H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 5.39 (1H, d, J=9.1Hz), 6.7-6.9 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m).

【 0 2 1 3 】

実施例 3 4 6 1 - (- D - グルコピラノシル) - 3 - { (4 - メトキシフェニル) スルファニル } - 6 - メチル - 1 H - インドール

【 0 2 1 4 】

【化35】



【0215】

10

ビス(4-メトキシフェニル)ジスルフィド(0.3g)の1,2-ジクロロエタン(4mL)溶液に室温で塩化スルフィル(0.16g)を加え、そのまま5分間攪拌して、スルフェニルクロリド溶液を調製した。

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-6-メチル-1H-インドール(1g)の1,2-ジクロロエタン(4mL),N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に、先のスルフェニルクロリド溶液を室温に加えた後、そのまま1時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/3)で精製して、1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-3-{(4-メトキシフェニル)スルファニル}-6-メチル-1H-インドール(1.03g)を得た。

20

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-3-{(4-メトキシフェニル)スルファニル}-6-メチル-1H-インドール(0.36g)の塩化メチレン(2mL),メタノール(2mL)溶液に、室温でナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.11mL)を加え、そのまま1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(39mg)を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELLPAKUG80ODS,5μm,20×50mm,流速30mL/分リニアグラジェント,水/アセトニトリル=90/10~40/60)で精製し標記化合物(0.13g)を得た。

30

¹H-NMR(CD₃OD) ppm: 2.44(3H, s), 3.45-3.55(1H, m), 3.55-3.65(2H, m), 3.65-3.8(4H, m), 3.85-3.95(2H, m), 5.46(1H, d, J=9.2Hz), 6.65-6.8(2H, m), 6.85-6.95(1H, m), 7.0-7.15(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.2Hz), 7.39(1H, br s), 7.6(1H, s)

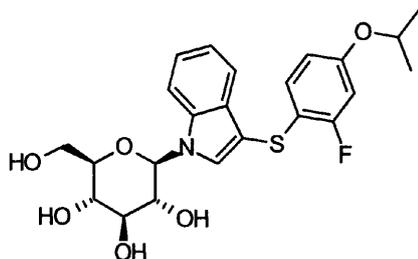
【0216】

実施例347 1-(D-グルコピラノシル)-3-{(2-フルオロ-4-イソプロピロキシフェニル)スルファニル}-1H-インドール

【0217】

【化36】

40



【0218】

アルゴン雰囲気下、アセトン-ドライアイスバス冷却下、2-フルオロ-4-イソプロピロキシプロモベンゼン(0.5g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にn-ブチ

50

ルリチウム (2.67Mヘキサン溶液、0.8 mL) を滴下した後、そのまま約20分間攪拌した。反応混合物に硫黄 (69 mg) を加えた後、氷冷下で1時間、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、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対応するチオフェノール化合物、2-フルオロ-4-イソプロピルオキシチオフェノール (385 mg) を得た。

得られたチオフェノール化合物 (42 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に氷冷下で塩化スルフィル (30 mg) を加えた後、室温で1時間攪拌して、スルフェニルクロリド溶液を調製した。

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-1H-インドール (50 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、先のスルフェニルクロリド溶液を室温に加えた後、そのまま一晩攪拌した。反応混合物を直接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 ~ 1/3) で精製して、1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-3-{(2-フルオロ-4-イソプロピルオキシフェニル)スルファニル}-1H-インドール (28 mg) を得た。

1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-3-{(2-フルオロ-4-イソプロピルオキシフェニル)スルファニル}-1H-インドール (28 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01 mL) を加え、そのまま1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.02 mL) を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG80 ODS, 5 μm, 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 ~ 40/60) で精製し標記化合物 (5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) ppm: 1.24 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 5.4Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.45-6.55 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.8-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, s) .

【0219】

実施例 348 ~ 611

実施例 346 又は実施例 347 の方法に準じ、1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)-1H-インドール化合物に、対応するジスルフィド化合物あるいはチオフェノール化合物から調製されるスルフェニルクロリド化合物を反応させることにより、表7の化合物を得ることができる。

【0220】

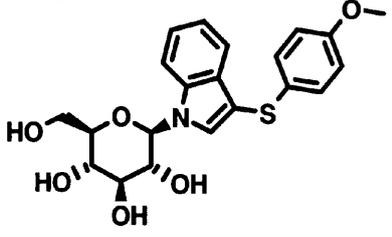
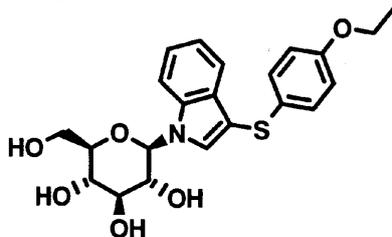
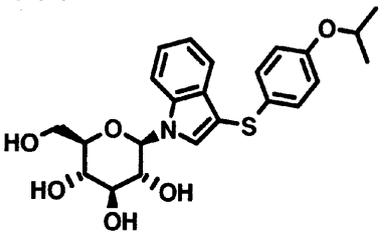
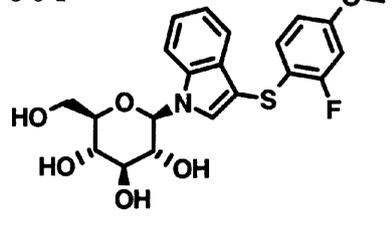
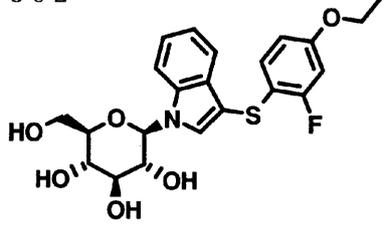
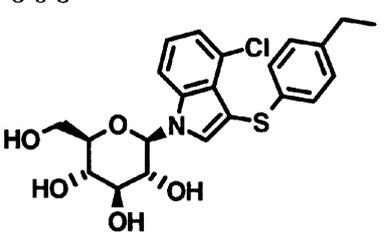
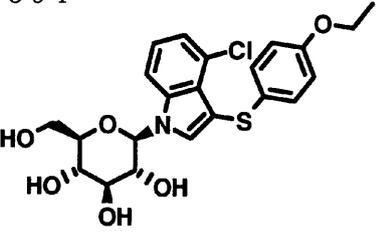
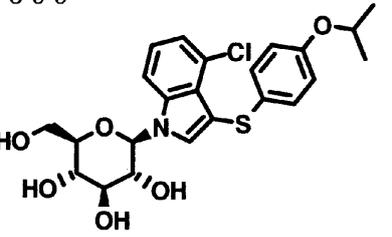
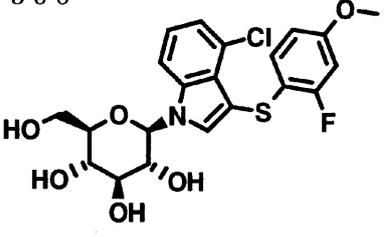
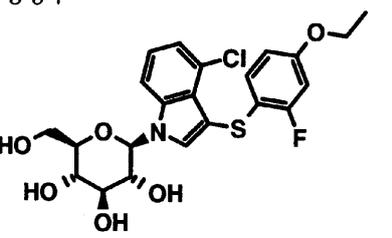
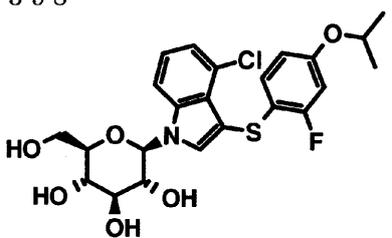
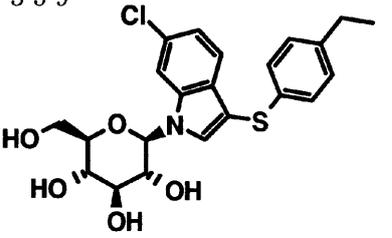
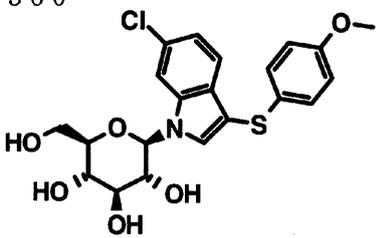
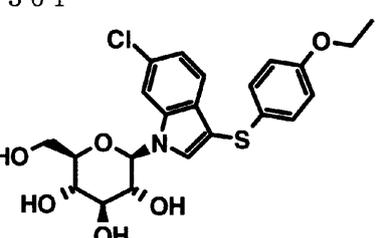
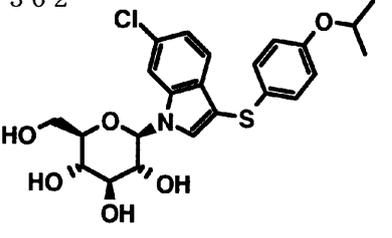
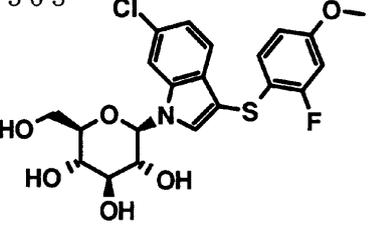
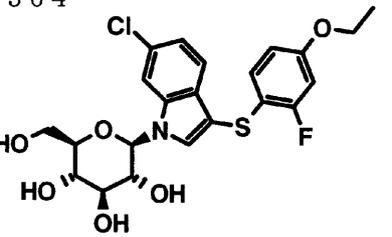
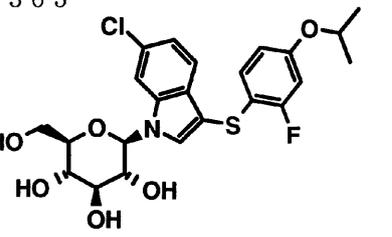
10

20

30

【表 7】

表 7-1

348 	349 	350 
351 	352 	353 
354 	355 	356 
357 	358 	359 
360 	361 	362 
363 	364 	365 

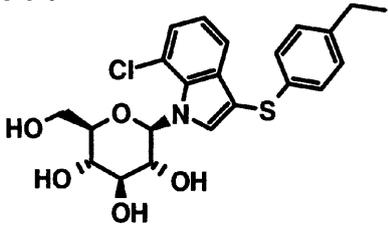
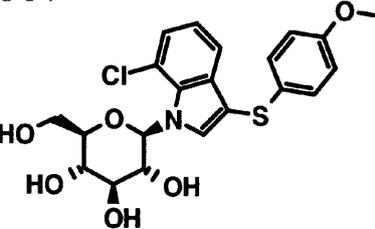
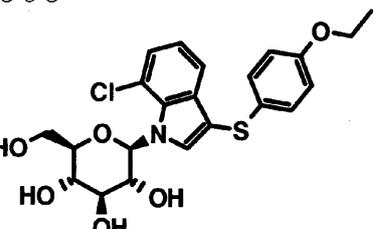
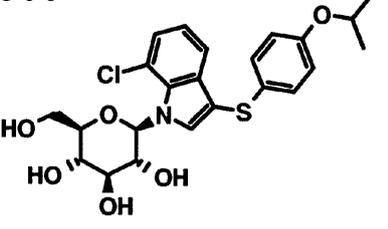
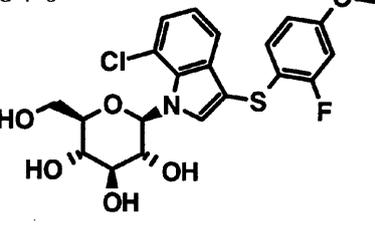
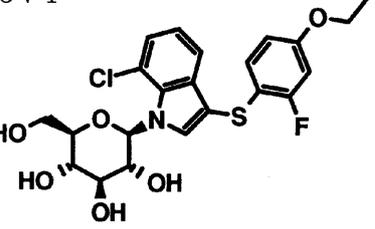
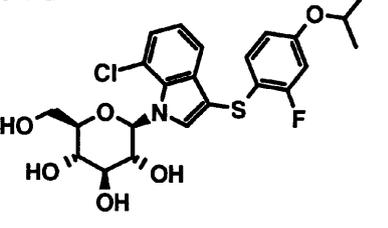
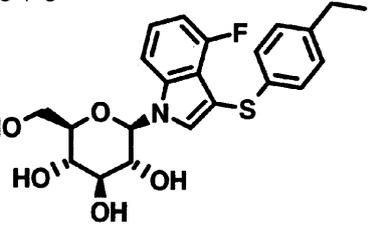
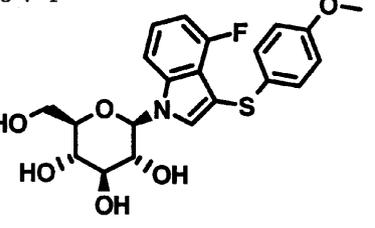
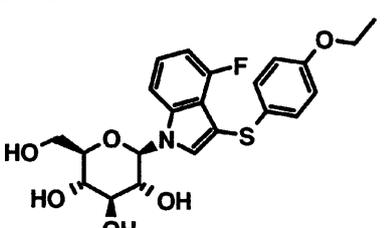
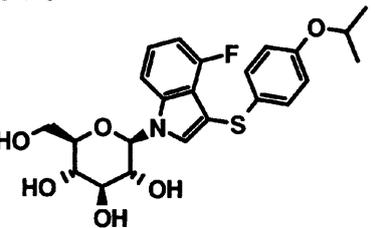
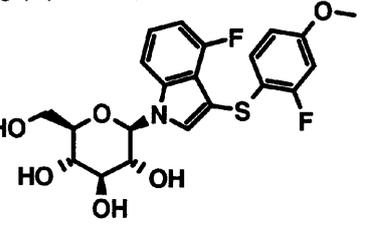
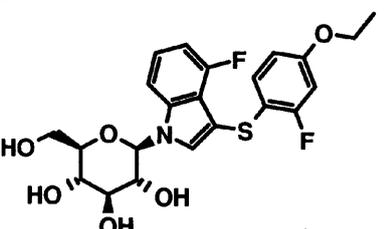
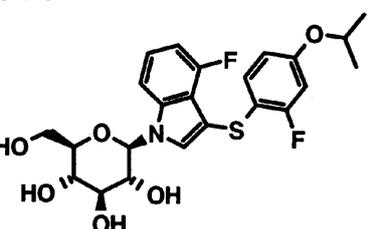
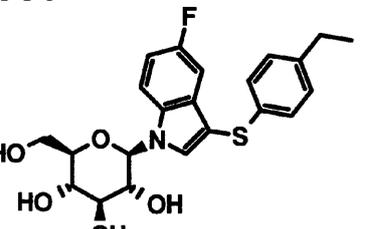
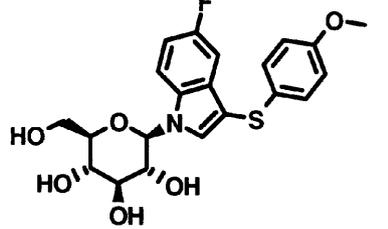
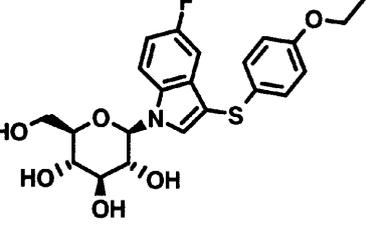
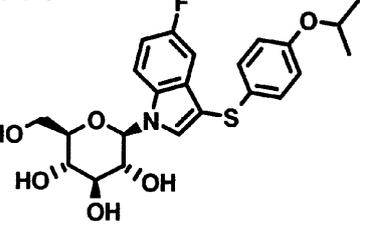
10

20

30

40

表7-2

366 	367 	368 
369 	370 	371 
372 	373 	374 
375 	376 	377 
378 	379 	380 
381 	382 	383 

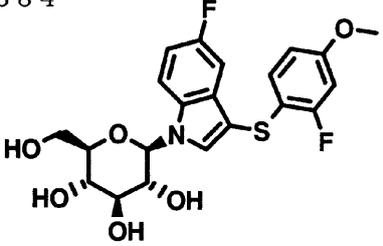
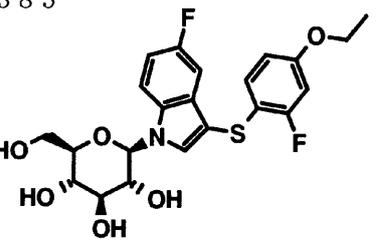
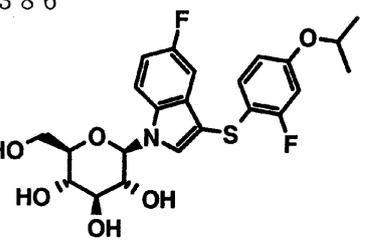
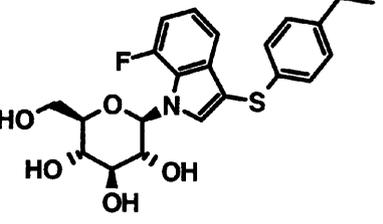
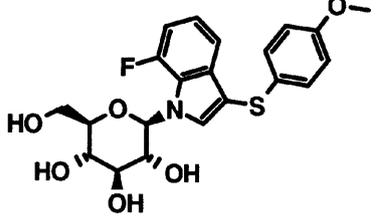
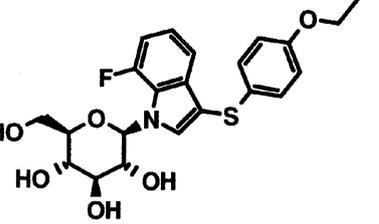
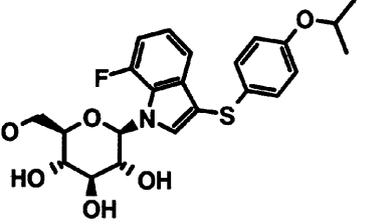
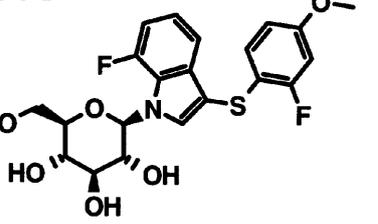
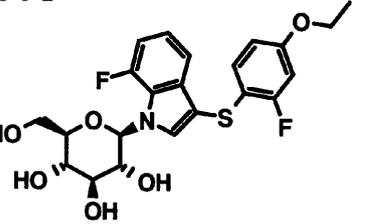
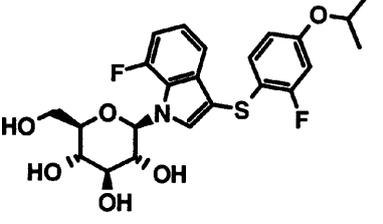
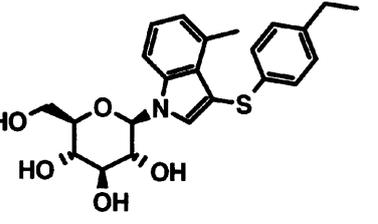
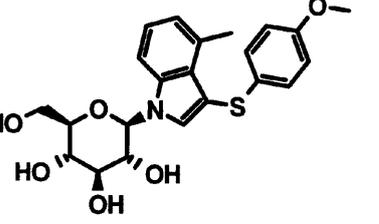
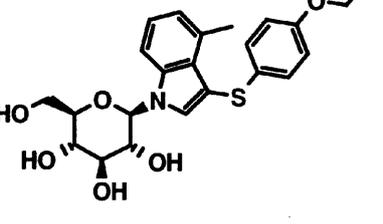
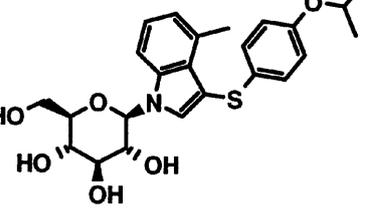
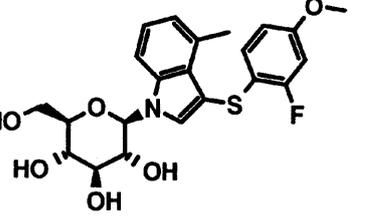
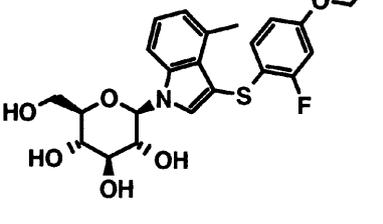
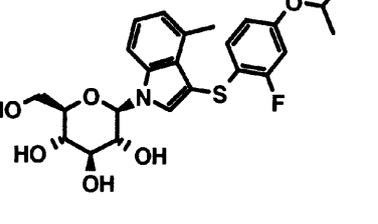
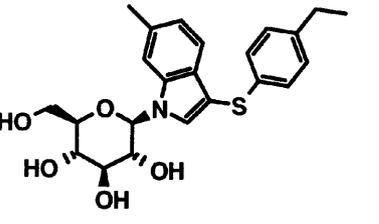
10

20

30

40

表7-3

384 	385 	386 
387 	388 	389 
390 	391 	392 
393 	394 	395 
396 	397 	398 
399 	400 	401 

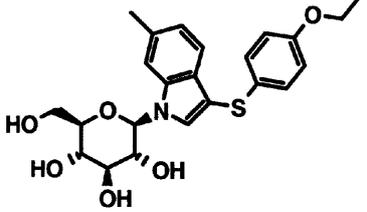
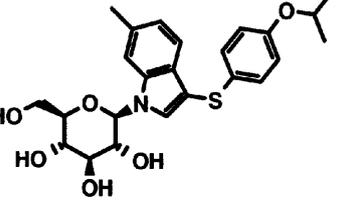
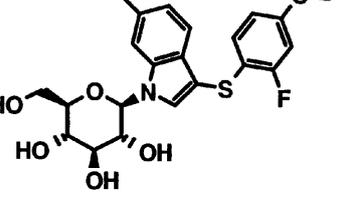
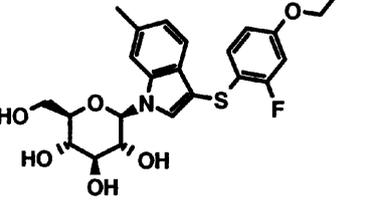
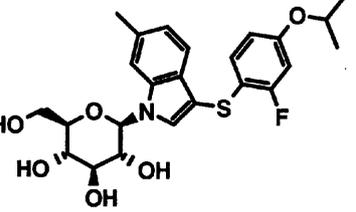
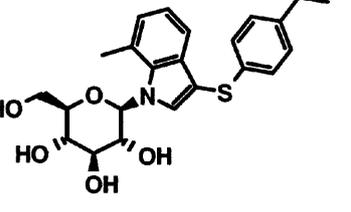
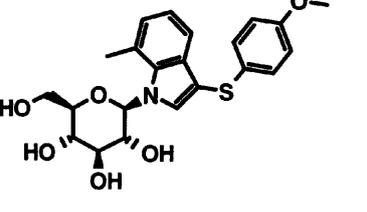
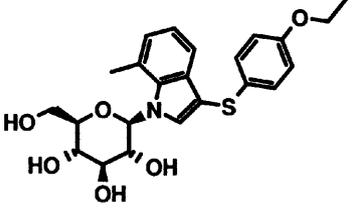
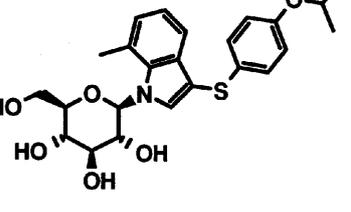
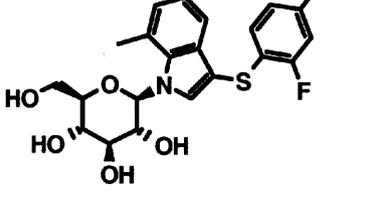
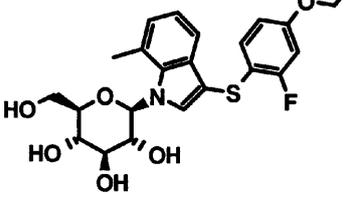
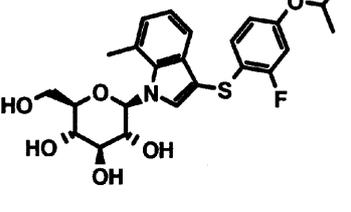
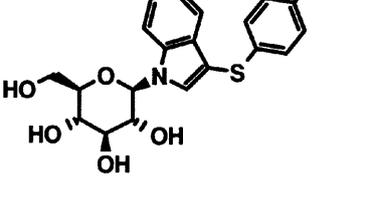
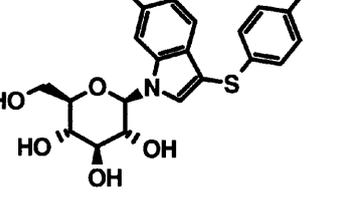
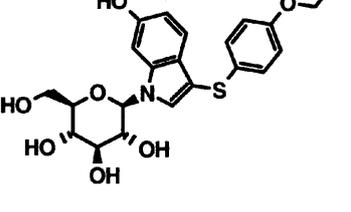
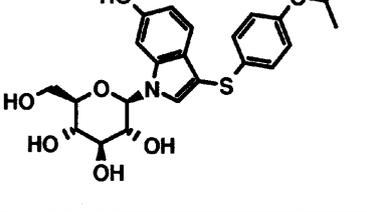
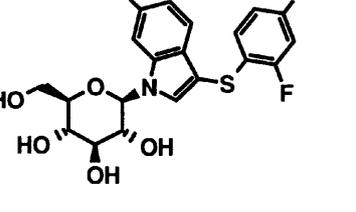
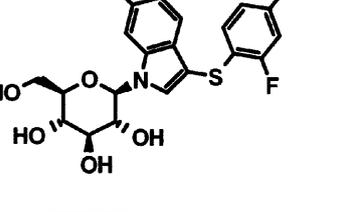
10

20

30

40

表7-4

402 	403 	404 
405 	406 	407 
408 	409 	410 
411 	412 	413 
414 	415 	416 
417 	418 	419 

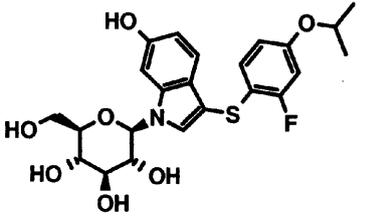
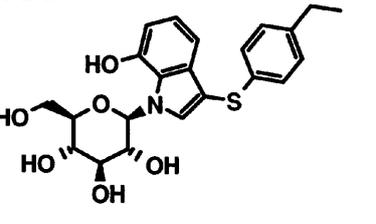
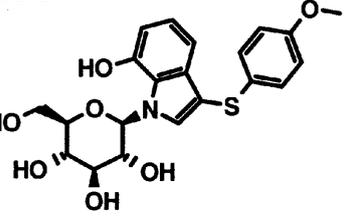
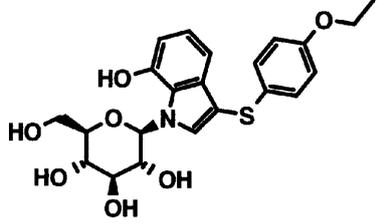
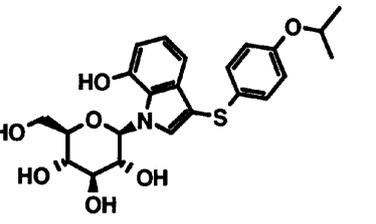
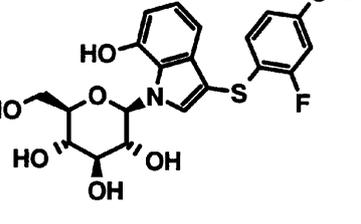
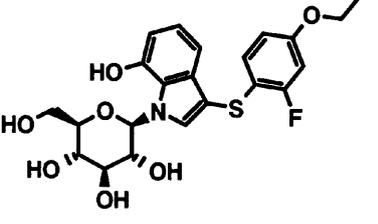
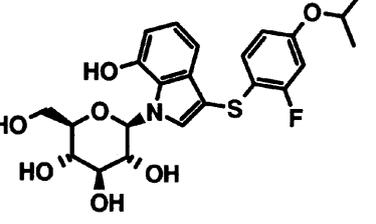
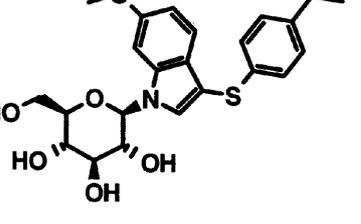
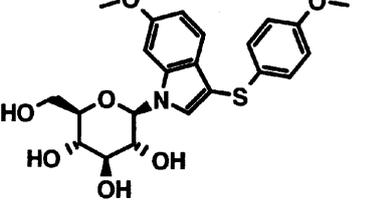
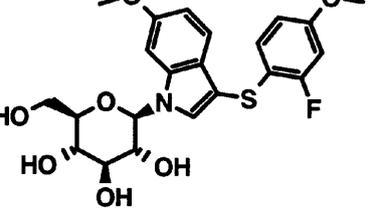
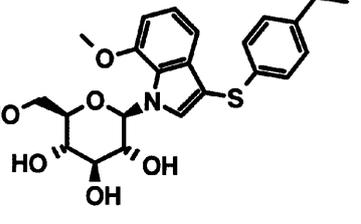
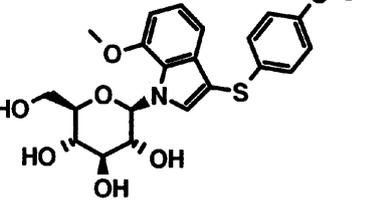
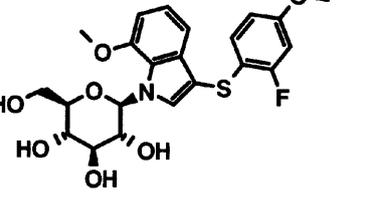
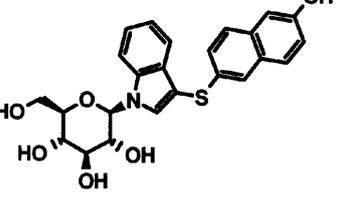
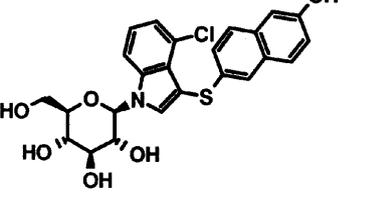
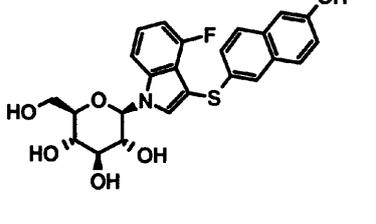
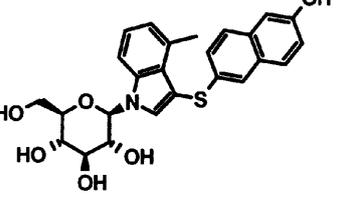
10

20

30

40

表7-5

420 	421 	422 
423 	424 	425 
426 	427 	428 
429 	430 	431 
432 	433 	434 
435 	436 	437 

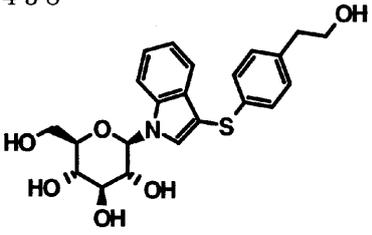
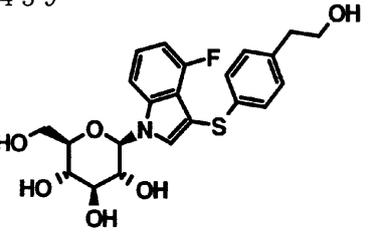
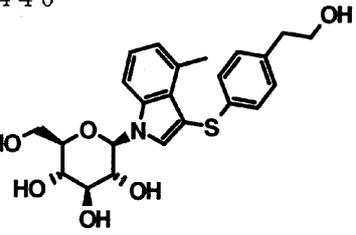
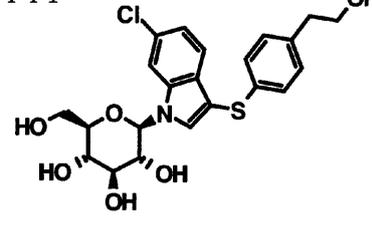
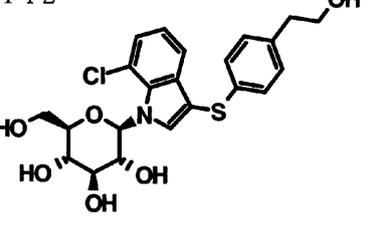
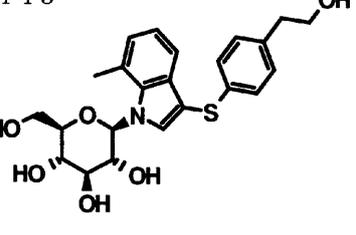
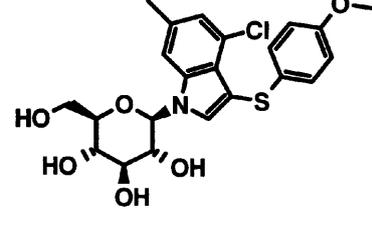
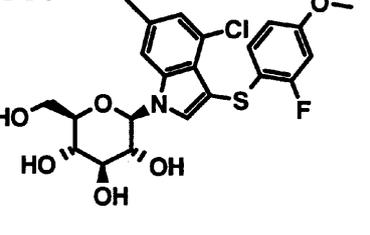
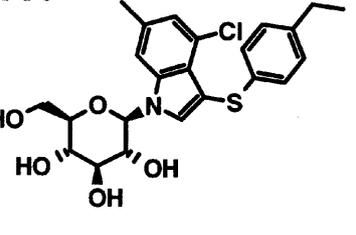
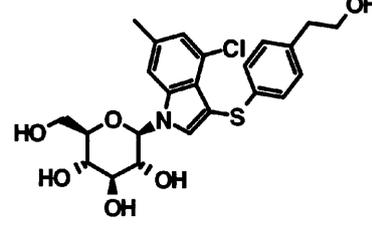
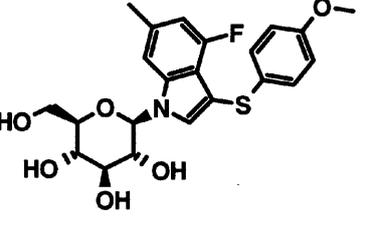
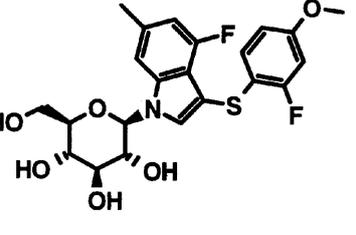
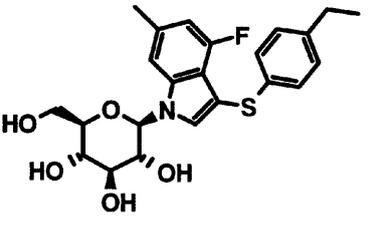
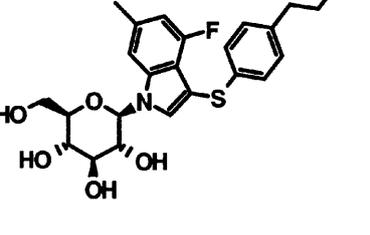
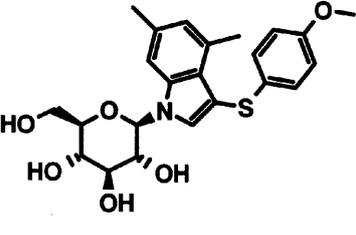
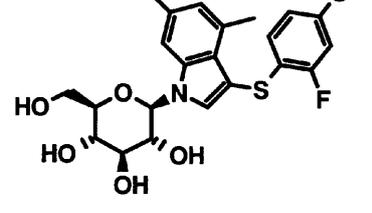
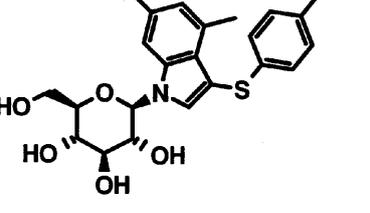
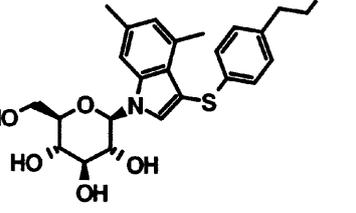
10

20

30

40

表7-6

438 	439 	440 
441 	442 	443 
444 	445 	446 
447 	448 	449 
450 	451 	452 
453 	454 	455 

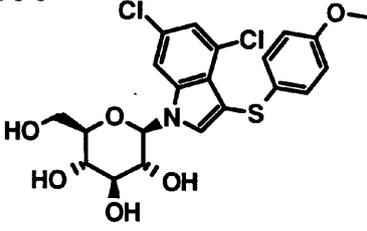
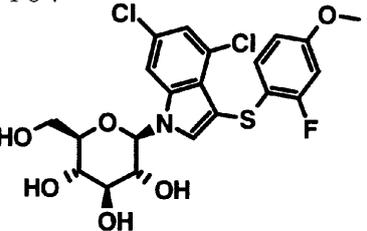
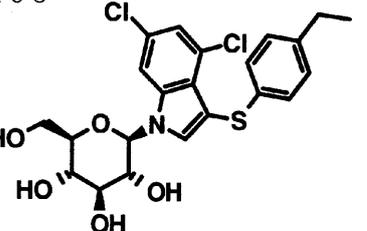
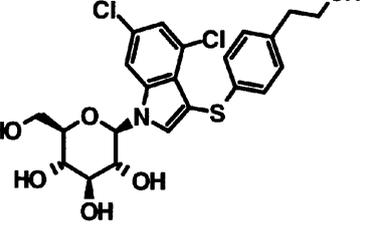
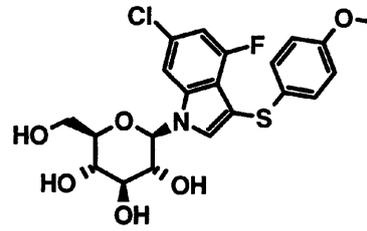
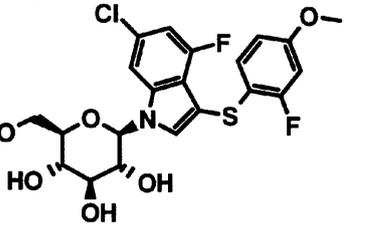
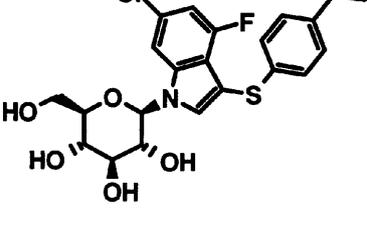
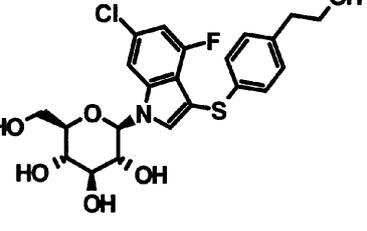
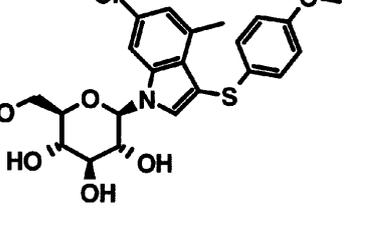
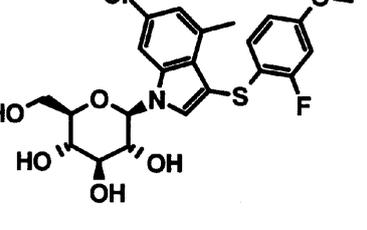
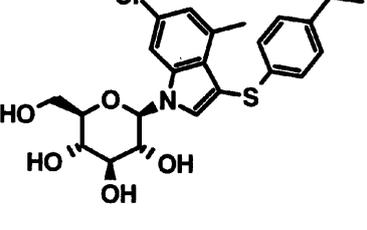
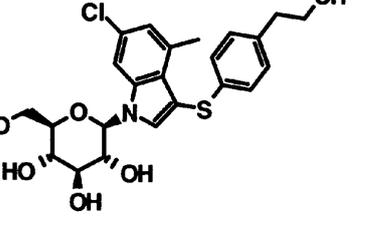
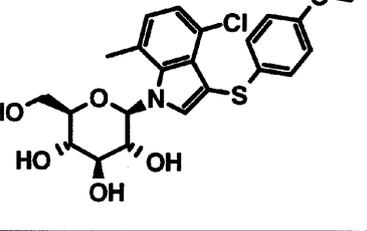
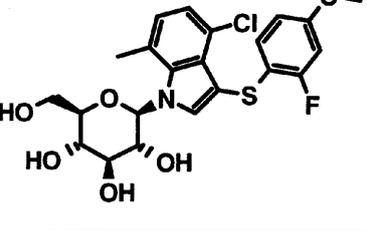
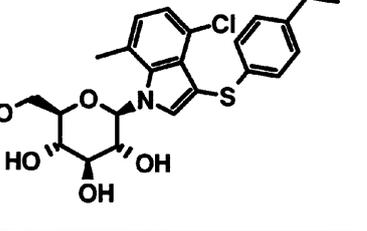
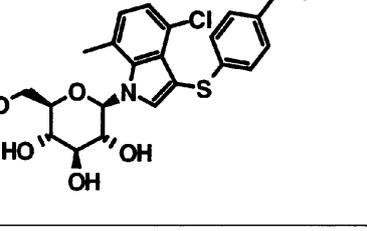
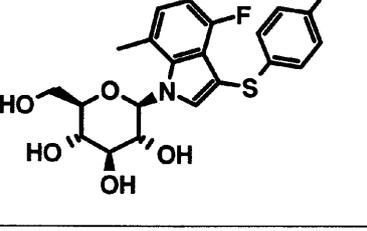
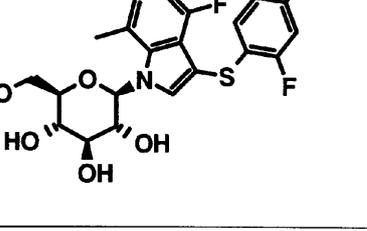
10

20

30

40

表7-7

456 	457 	458 
459 	460 	461 
462 	463 	464 
465 	466 	467 
468 	469 	470 
471 	472 	473 

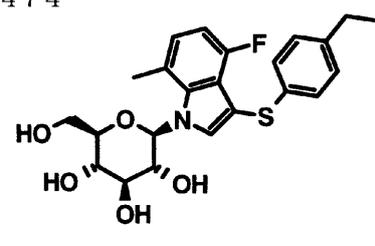
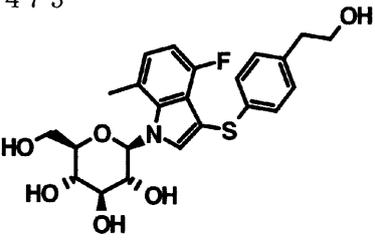
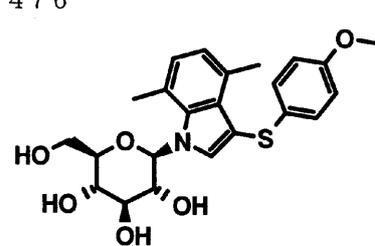
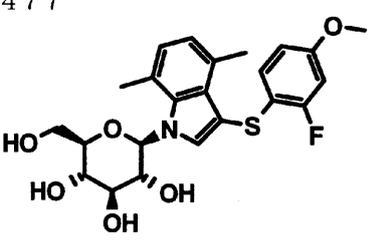
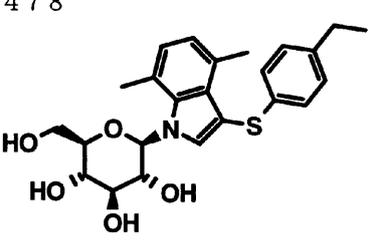
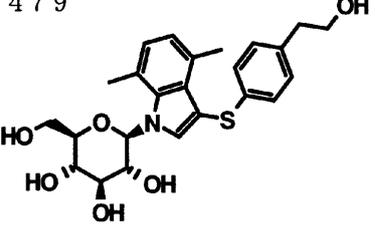
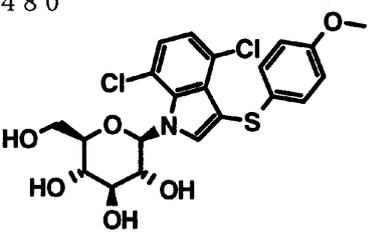
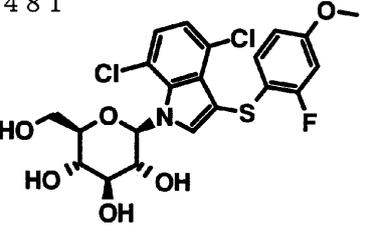
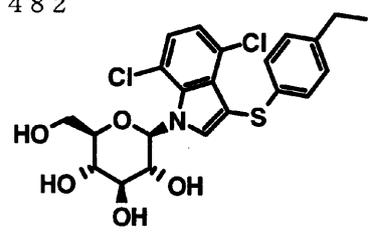
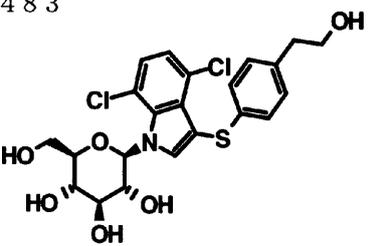
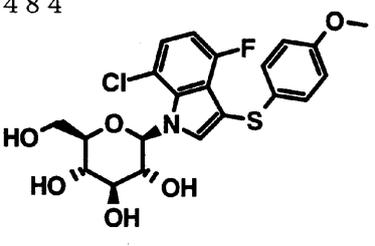
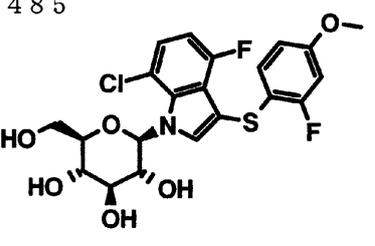
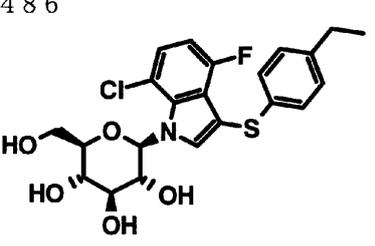
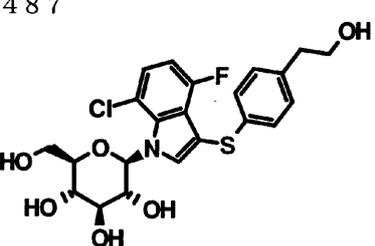
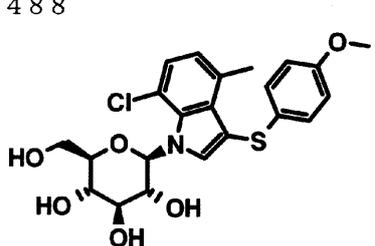
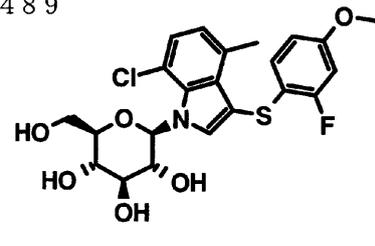
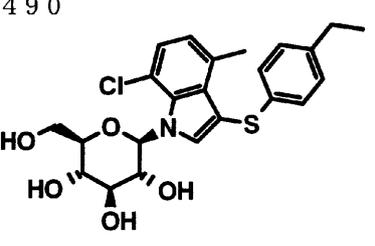
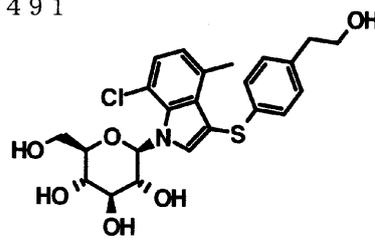
10

20

30

40

表7-8

474 	475 	476 
477 	478 	479 
480 	481 	482 
483 	484 	485 
486 	487 	488 
489 	490 	491 

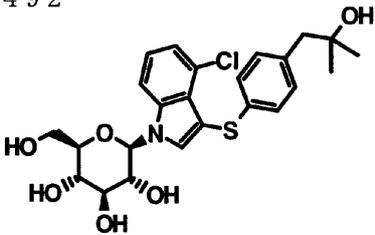
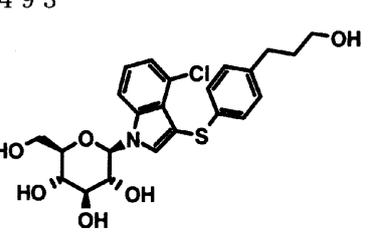
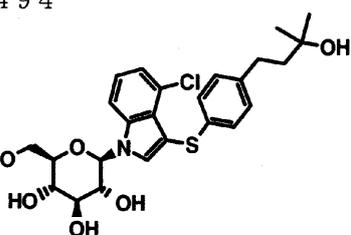
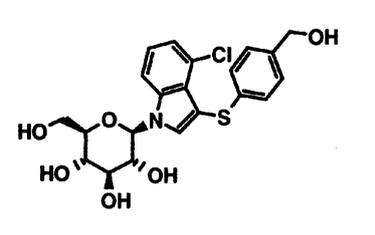
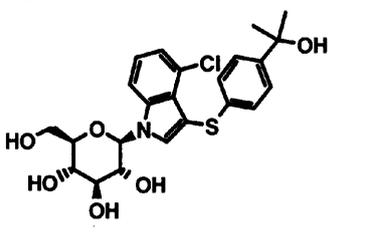
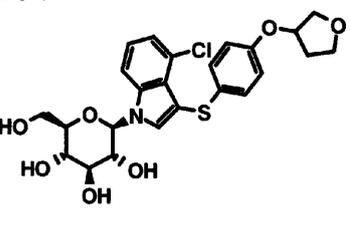
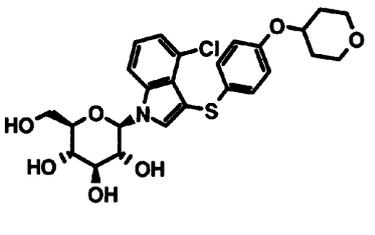
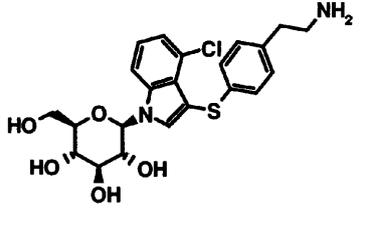
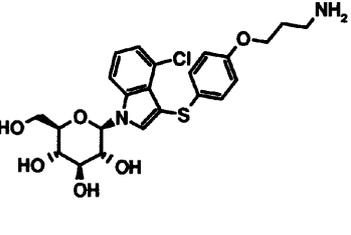
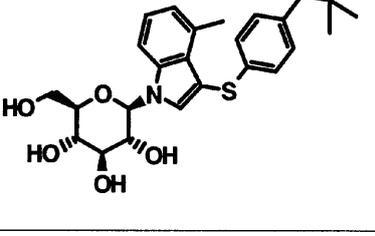
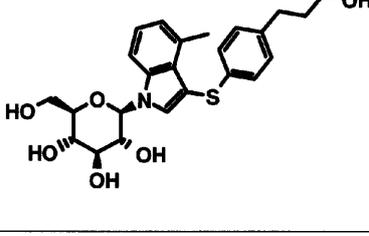
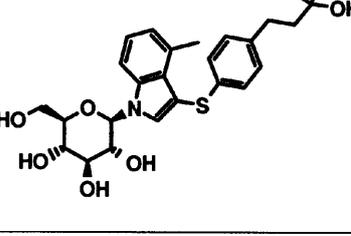
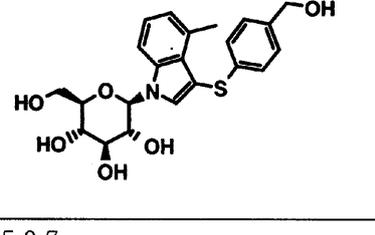
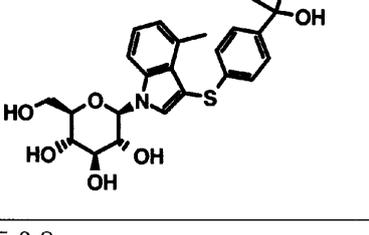
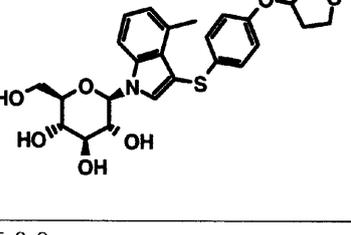
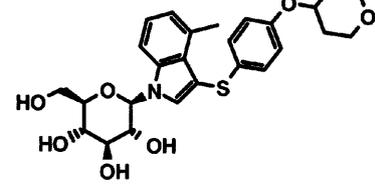
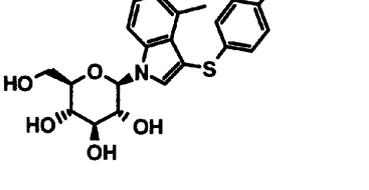
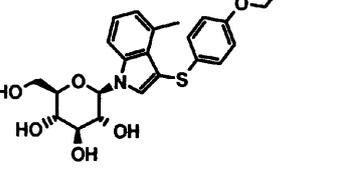
10

20

30

40

表7-9

492 	493 	494 
495 	496 	497 
498 	499 	500 
501 	502 	503 
504 	505 	506 
507 	508 	509 

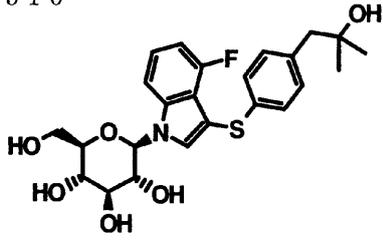
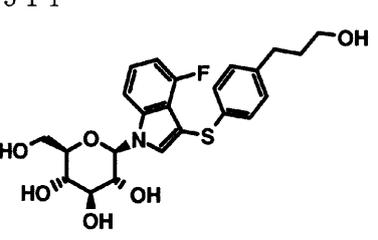
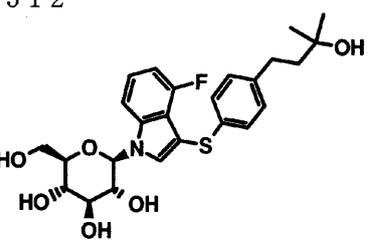
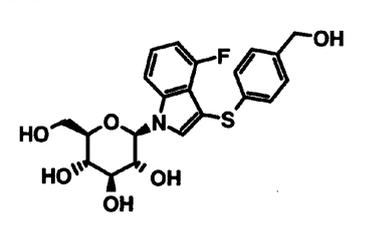
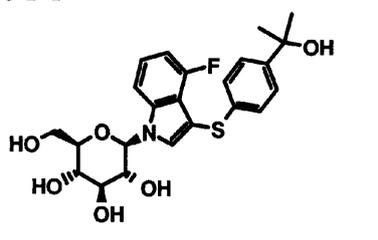
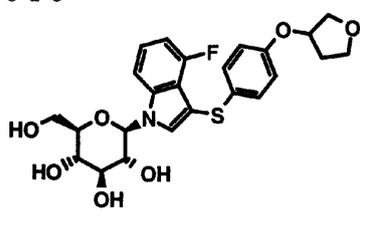
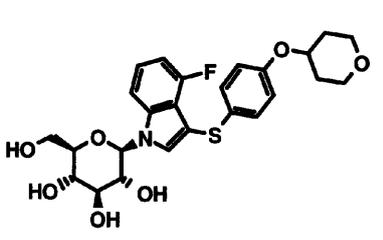
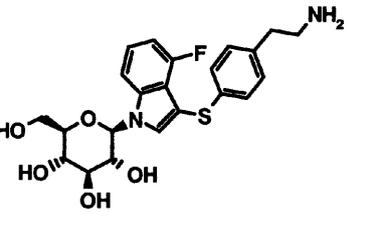
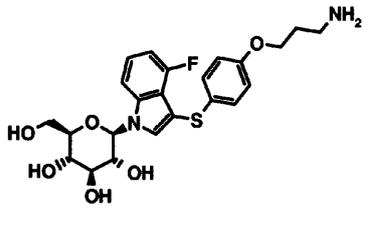
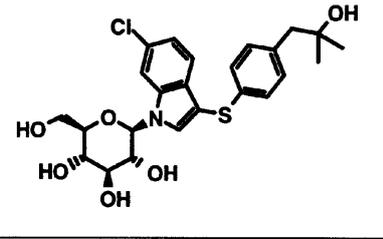
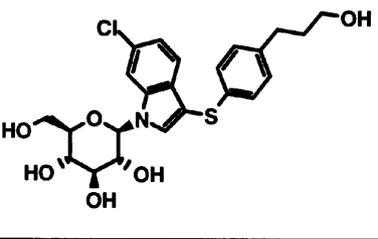
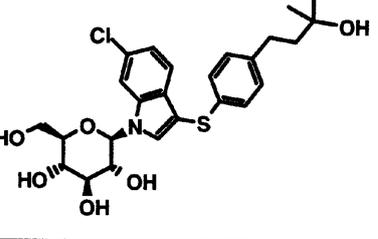
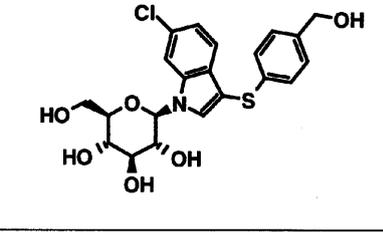
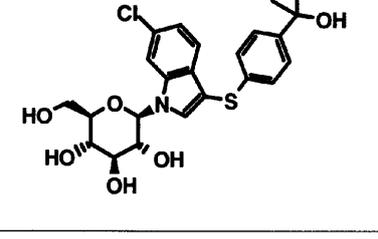
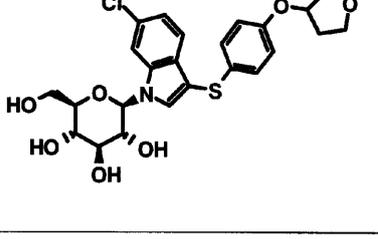
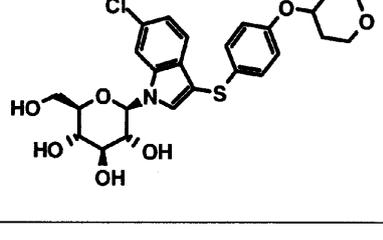
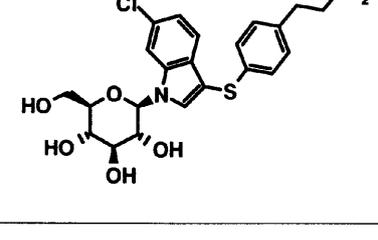
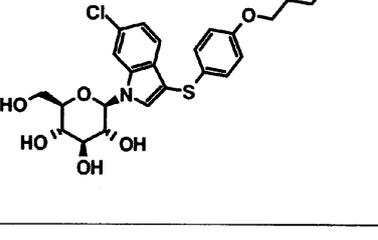
10

20

30

40

表7-10

510 	511 	512 
513 	514 	515 
516 	517 	518 
519 	520 	521 
522 	523 	524 
525 	526 	527 

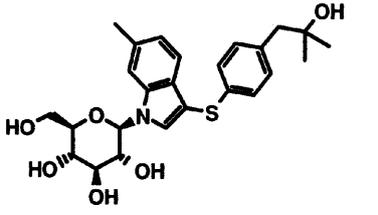
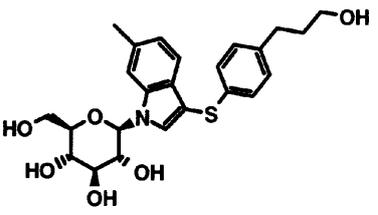
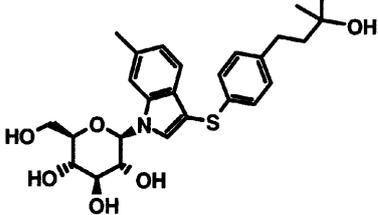
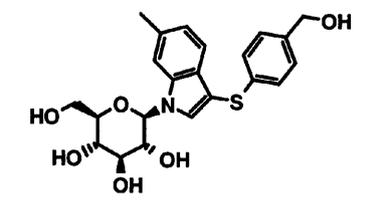
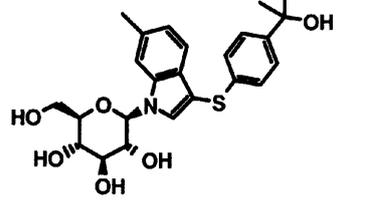
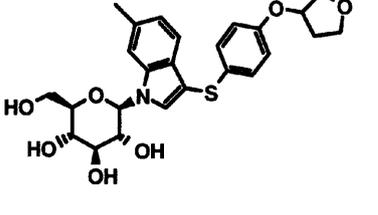
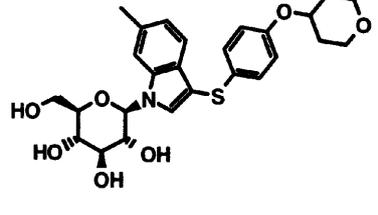
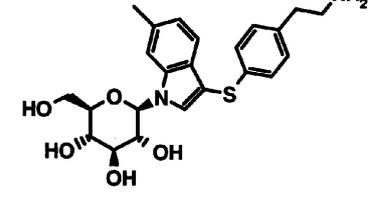
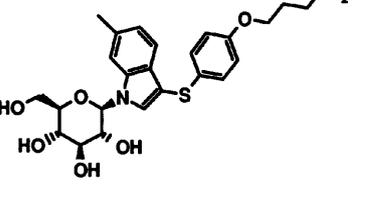
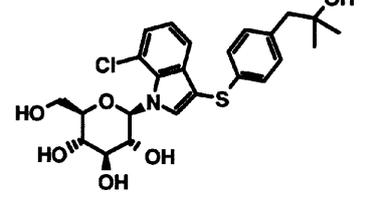
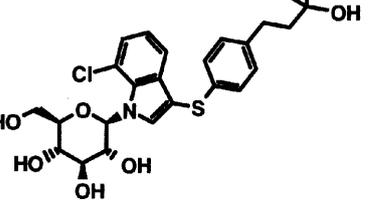
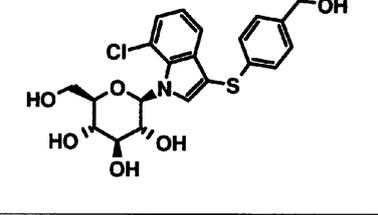
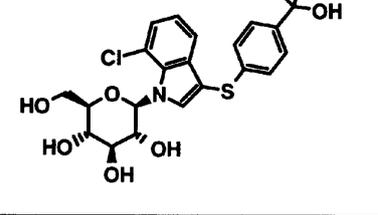
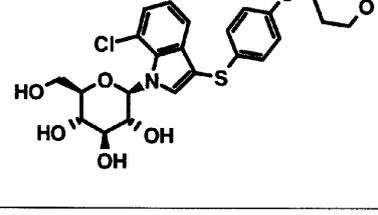
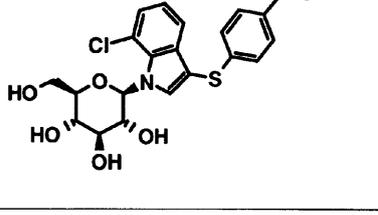
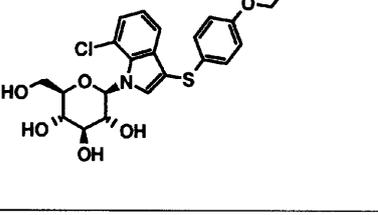
10

20

30

40

表7-11

528 	529 	530 
531 	532 	533 
534 	535 	536 
537 	538 	539 
540 	541 	542 
543 	544 	545 

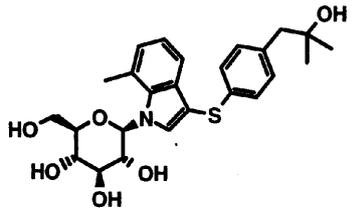
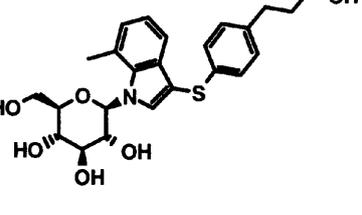
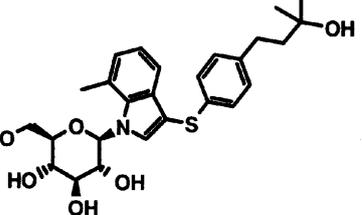
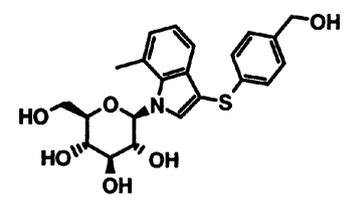
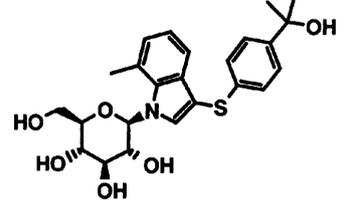
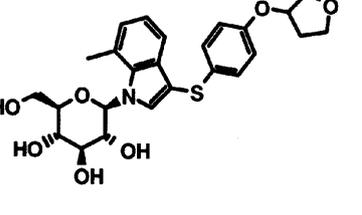
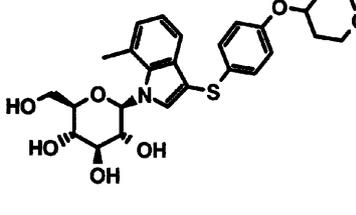
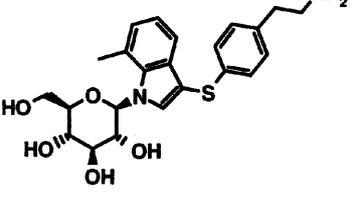
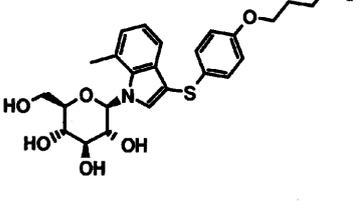
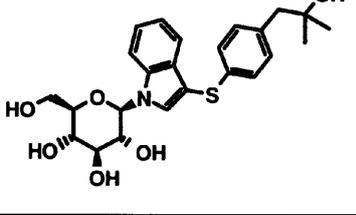
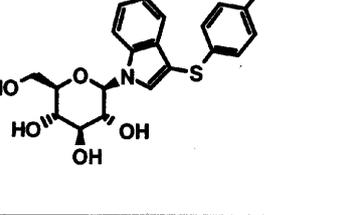
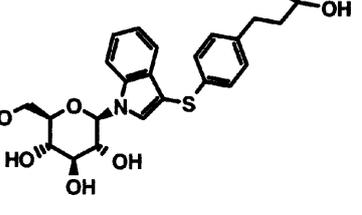
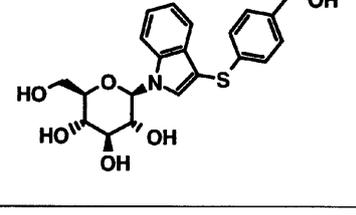
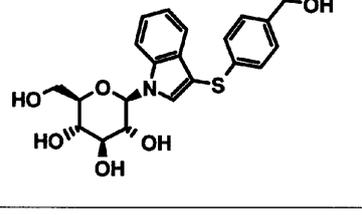
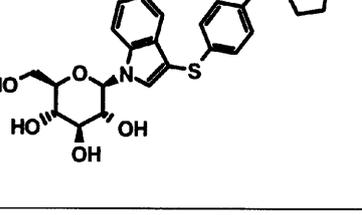
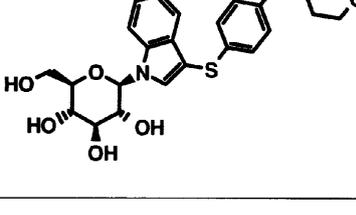
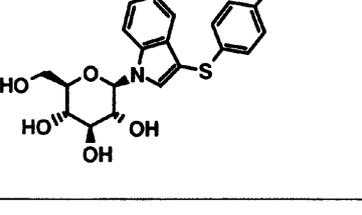
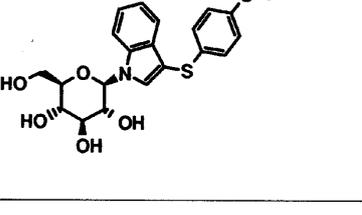
10

20

30

40

表7-12

546 	547 	548 
549 	550 	551 
552 	553 	554 
555 	556 	557 
558 	559 	560 
561 	562 	563 

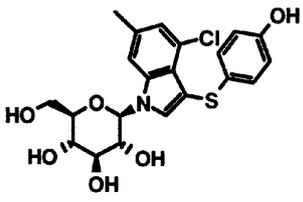
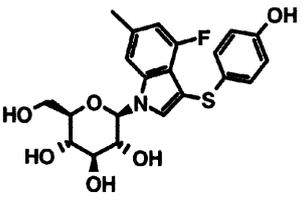
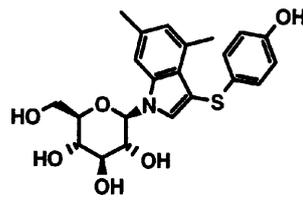
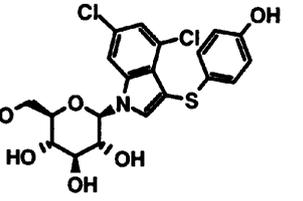
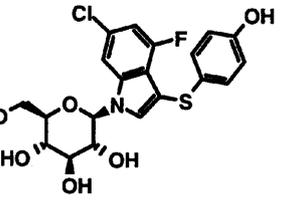
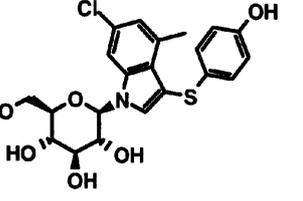
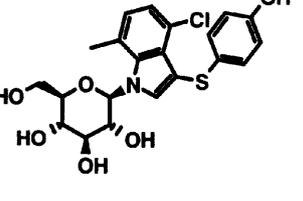
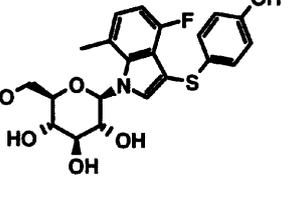
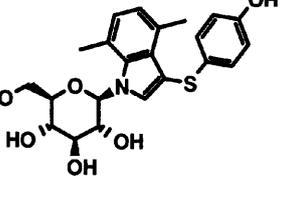
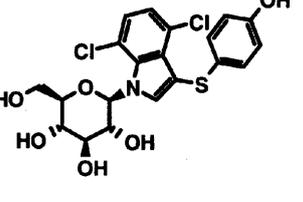
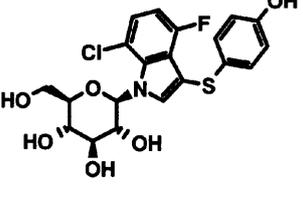
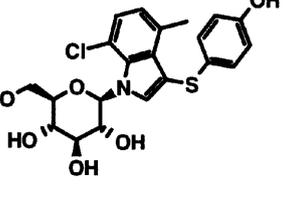
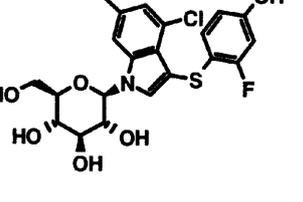
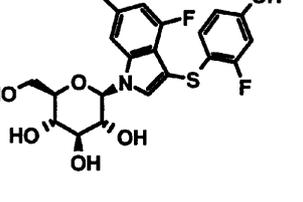
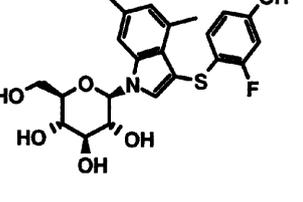
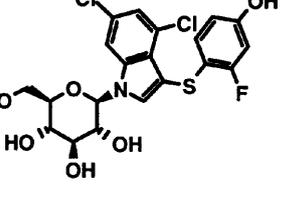
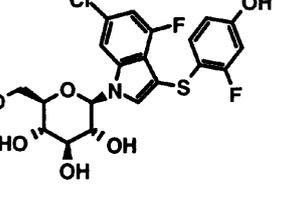
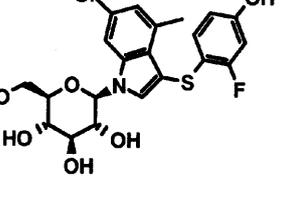
10

20

30

40

表7-13

564 	565 	566 
567 	568 	569 
570 	571 	572 
573 	574 	575 
576 	577 	578 
579 	580 	581 

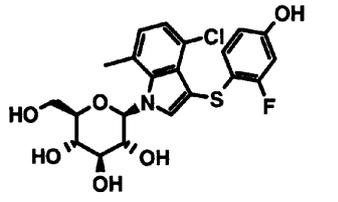
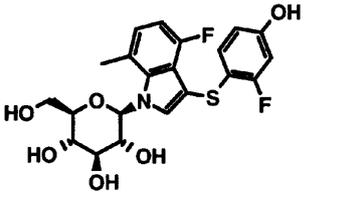
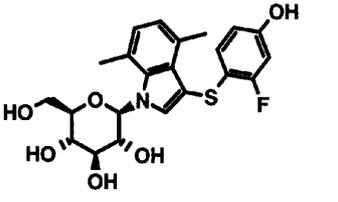
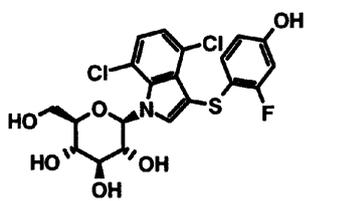
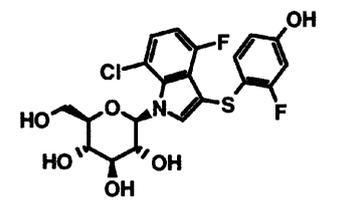
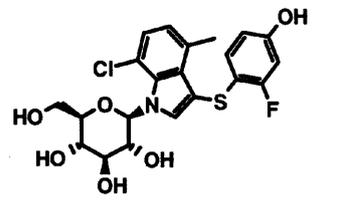
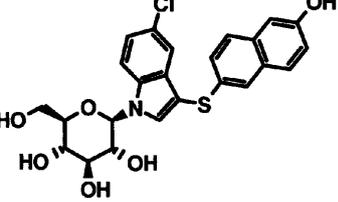
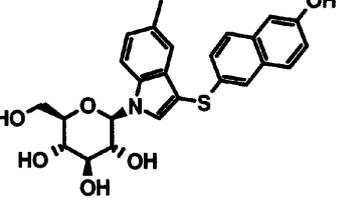
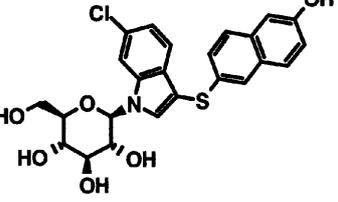
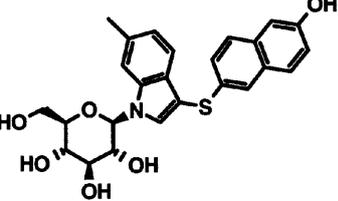
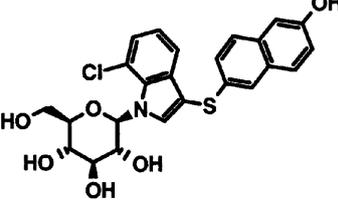
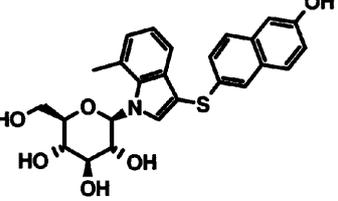
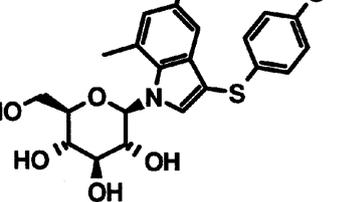
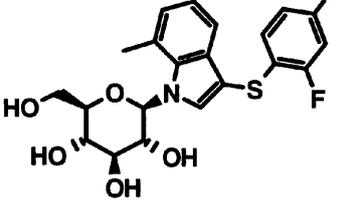
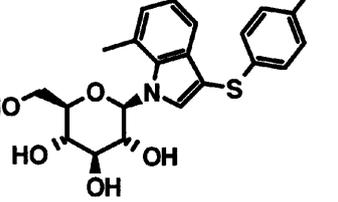
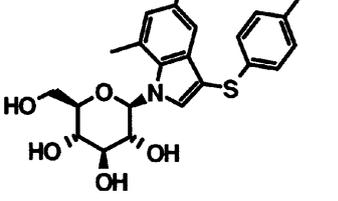
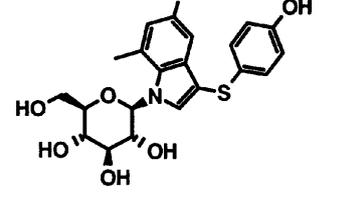
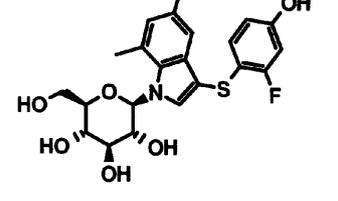
10

20

30

40

表7-14

582 	583 	584 
585 	586 	587 
588 	589 	590 
591 	592 	593 
594 	595 	596 
597 	598 	599 

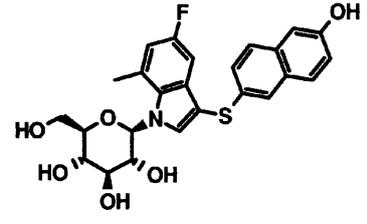
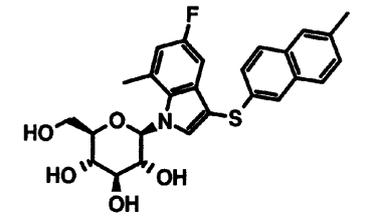
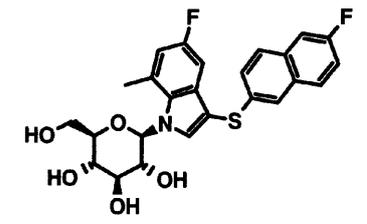
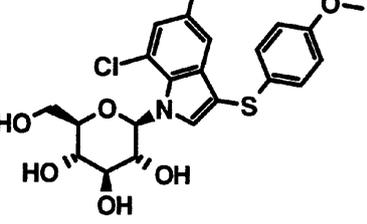
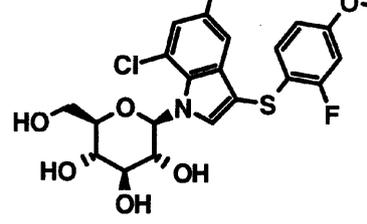
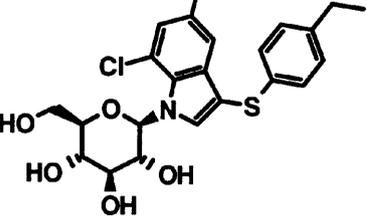
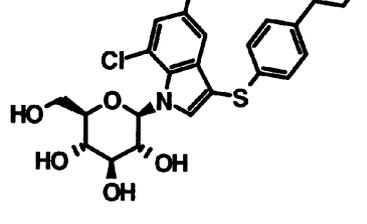
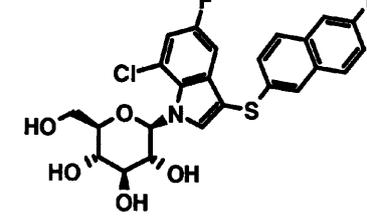
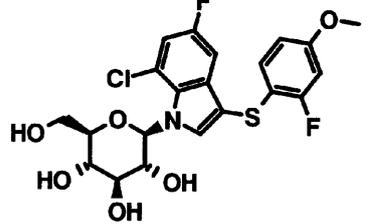
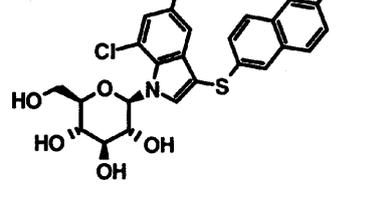
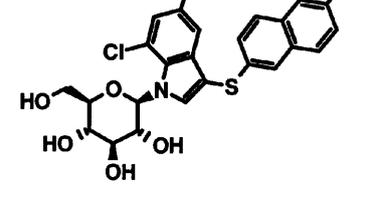
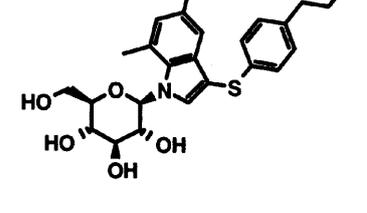
10

20

30

40

表7-15

600 	601 	602 
603 	604 	605 
606 	607 	608 
609 	610 	611 

10

20

30

【0221】

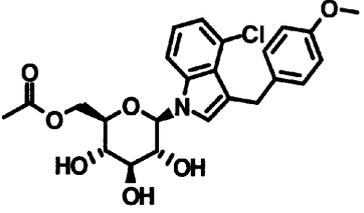
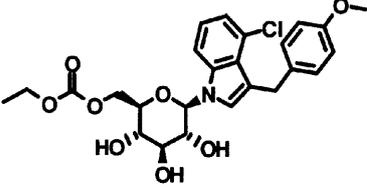
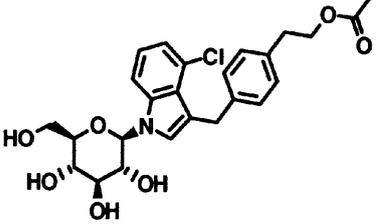
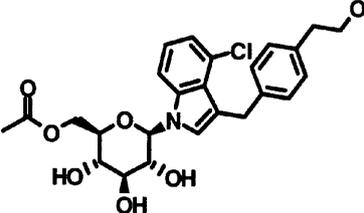
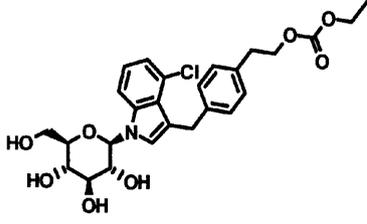
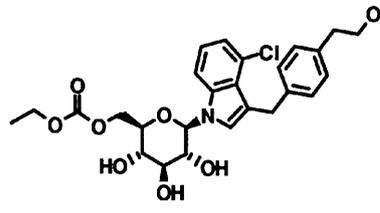
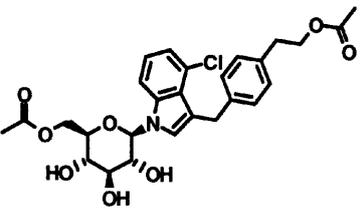
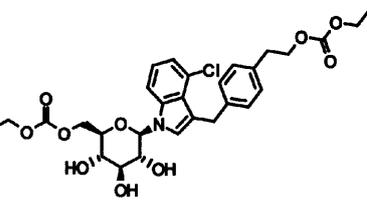
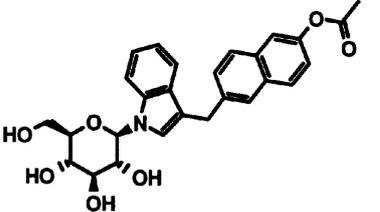
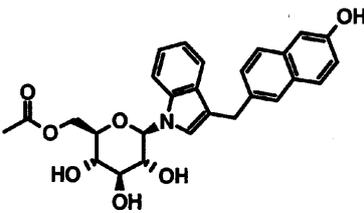
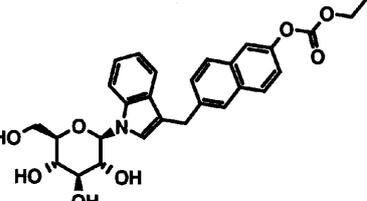
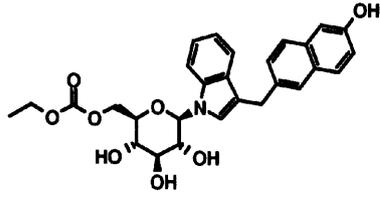
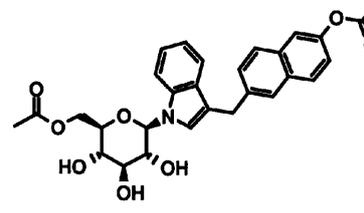
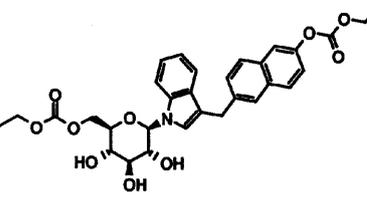
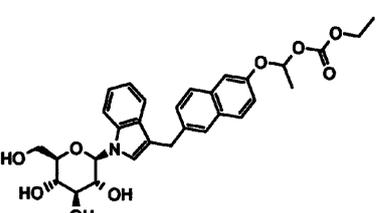
実施例612～626

実施例63、実施例85又は実施例86の化合物を、常法によりプロドラッグ化することにより、表8の化合物を得ることができる。

【0222】

【表 8】

表 8

612 	613 	614 
615 	616 	617 
618 	619 	620 
621 	622 	623 
624 	625 	626 

10

20

30

40

【0223】

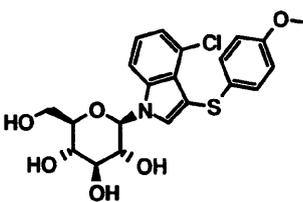
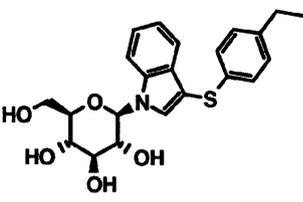
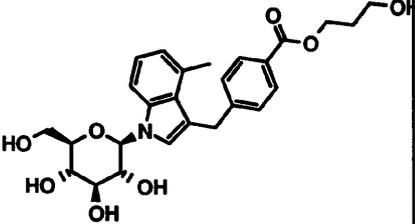
実施例 627 ~ 629

実施例 330 又は実施例 347 の方法に準じ、表 9 の化合物を得た。

【0224】

【表 9】

表9

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm:
実施例627		3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.6 (2H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 5.49 (1H, d, J=9.1Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.7 (1H, s)
実施例628		1.15 (3H, t, J=7.6Hz), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.73 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.6Hz), 3.85-4 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=9.1Hz), 6.95-7.05 (4H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.3 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.71 (1H, s)
実施例629		1.90-2.00 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.39 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.73 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.5 Hz)

10

20

【 0 2 2 5 】

試験例 1

ヒト SGLT 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT 1 のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。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 SGLT 1 (ACCESSION: M24847) の 1 番から 2005 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA 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。

30

【 0 2 2 6 】

2) ヒト SGLT 2 のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。この cDNA ライブラリーを鋳型として、R. G. Wells らにより報告されたヒト SGLT 2 (ACCESSION: M95549, M95299) の 2 番から 2039 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA 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。

40

【 0 2 2 7 】

3) ヒト SGLT 1 若しくはヒト SGLT 2 発現細胞の作製

ヒト SGLT 1 若しくはヒト SGLT 2 発現ベクターを COS-7 細胞にリポフェクション法 (Lipofectamine 2000: Invitrogen) にて導入した。まず、96 穴プレートに COS-7 細胞を 5×10^4 個 / $100 \mu\text{L}$ / 穴で播種し、37 で 2 時間静置した。これとは別に、培地 $50 \mu\text{L}$ 当たり $0.3 \mu\text{g}$ のヒト SGLT 1 若しくはヒト SGLT 2 発現ベクターと $0.5 \mu\text{L}$ の Lipofectamine 2000 を混合し、複合体溶液を調製した。この複合体溶液を先述の COS-7 細胞に $50 \mu\text{L}$

50

ノ穴ずつ添加して緩やかに攪拌し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。

【0228】

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

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 14 C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。培養したヒト SGLT1 若しくはヒト SGLT2 発現細胞の培地を除去し、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 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、測定用緩衝液及び基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75 μ L ずつ加え 37 で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 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 穴当たり 75 μ m の 0.2 mol / L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150 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、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% 阻害した濃度 (IC₅₀ 値) を、ロジットプロットにより算出した。結果を表 10 に示す。なお、空欄は未試験である。

10

20

30

40

【0229】

【表 10】

表 10

実施例	SGLT1 IC ₅₀ (nM)	SGLT2 IC ₅₀ (nM)
8	10	0.6
10		0.5
12	3200	0.9
15		11
318	122	
329	41	
346		0.4

【0230】

実施例 8 及び実施例 12 の化合物の試験結果から、一般式 (I) における Q¹ が水素原子が結合した炭素原子である 1 - (- D - グリコピラノシル) - 3 - 置換含窒素ヘテロ環化合物は極めて選択的な SGLT2 阻害作用を有することがわかる。

【0231】

試験例 2

尿糖排泄作用

実験動物として一晩絶食した SD ラット (日本チャールス・リバー (株) 、系統 : Crj : CD (SD) IGS、性別 : 雄性、7 週齢、体重 200 g ~ 230 g) を用いた

50

。

実施例 10 の化合物 2.12 mg にエタノール 636 μ L とポリエチレングリコール 400、2544 μ L を加え溶解した。さらに生理食塩水 3180 μ L を加え混合し、ソニケーションした。実施例 12 の化合物 2.18 mg にエタノール 654 μ L とポリエチレングリコール 400、2616 μ L を加え溶解した。さらに生理食塩水 3270 μ L を加え混合し、ソニケーションした。これら試験化合物の 0.33 mg/mL 溶液を投与液として用いた。

ラットの体重を測定し、3 mL/kg の用量（試験化合物として 1 mg/kg）で投与液をラットに尾静脈内投与した。投与後 24 時間採尿し尿を回収した。蒸留水を用いて尿を適宜希釈し攪拌した後、遠心分離（2000 \times g、4、10 分間）した。上清から 500 μ L をとりグルコース濃度測定用サンプルとして -20 に保存した。

凍結サンプルを解凍し、よく攪拌した。サンプルの一部を必要に応じて蒸留水で希釈し、グルコース CII-テストワコー（和光純薬）を用い、サンプルのグルコース濃度を測定した。

尿サンプル中グルコース濃度、希釈率、尿サンプル体積およびラット体重から体重 200 g あたりの尿糖排泄量を次式により算出した。

尿糖排泄量 (mg/200g 体重)

= 尿サンプル中グルコース濃度 (mg/dL) \times 希釈率 \div 100 \times 尿サンプル体積 (mL) \div ラット体重 (g) \times 200

結果を表 11 に示す。

【0232】

【表 11】

表 11

実施例	24時間での尿糖排泄量(mg/200g 体重)
10	11.2
12	111.8

【0233】

試験例 3

尿糖排泄作用

実験動物として一晩絶食した SD ラット（日本チャールス・リバー（株）、系統：Crj : CD(SD)IGS、性別：雄性、9 週齢、体重 300 g ~ 330 g）を用いた。

実施例 346 の化合物 2.90 mg にジメチルスルホキサイド 29.0 μ L とポリエチレングリコール 400、2320 μ L を加え溶解した。さらに生理食塩水 3450 μ L を加え混合した。この 0.5 mg/mL の溶液を投与液として用いた。

ラットは一晩絶食させた。ラットの体重を測定し、2 mL/kg（静脈内投与）の用量（試験化合物として 1 mg/kg）で投与液をラットに尾静脈内投与した以外は、試験例 2 と同様にして尿糖排泄量を算出した。

結果を表 12 に示す。

【0234】

10

20

30

40

【表 1 2】

表 1 2

実施例	24時間での尿糖排泄量(mg/200g 体重)
346	33.12

【0235】

試験例 4

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

10

1) 糖尿病モデルラットの作製

8週齢のラットにストレプトゾトシン(45mg/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(2mg/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、3mL/body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, 323g/Lで調整したもの)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13の通りである。なお、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

20

【0236】

【表 1 3】

表 1 3

実施例	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	134 ± 6	374 ± 20	347 ± 23
320	133 ± 10	230 ± 14	312 ± 15

30

【産業上の利用可能性】

【0237】

本発明に係る1-(α -D-グリコピラノシル)-3-置換含窒素ヘテロ環化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物は、ヒトSGLT活性阻害作用を有するので、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、又は腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することにより、食後血糖値の上昇を抑制し、又は血糖値を正常化することができる。したがって、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の予防又は治療薬を提供することができる。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H19/04 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K31/706 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01), A61P19/06 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H19/04 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K31/706 (2006.01), A61K45/00 (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/012326 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; examples 115, 117 & US 2005/0032711 A1 & US 2005/0032712 A1 & US 2005/0037980 A1 & US 2005/0037981 A1 & WO 2005/011592 A2 & WO 2005/012242 A2 & WO 2005/012243 A2 & WO 2005/012318 A2	1-11
X	CECCHI, L. et al., Synthesis of 1-N-glycosides of 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazine, Farmaco, Edizione Scientifica, 1983, Vol.38, No.1, pages 24 to 28	1, 2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 November, 2005 (04.11.05)		Date of mailing of the international search report 15 November, 2005 (15.11.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017807

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/080990 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Full text (Family: none)	1-11
A	JP 2003-511458 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 25 March, 2003 (25.03.03), Claims & WO 2001/027128 A1 & US 2002/0137903 A1 & EP 1224195 A & EP 1506211 A & WO 2003/099836 A1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/017807

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

(2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/017807									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. ⁷ C07H19/04 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K31/706 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P9/04 (2006.01), A61P9/06 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01), A61P19/06 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)											
B. 調査を行った分野											
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. ⁷ C07H19/04 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K31/706 (2006.01), A61K45/00 (2006.01)											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの											
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
CAplus (STN), REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
P X	WO 2005/012326 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 2005.02.10, 特許請求の範囲, 実施例 115, 117 & US 2005/0032711 A1 & US 2005/0032712 A1 & US 2005/0037980 A1 & US 2005/0037981 A1 & WO 2005/011592 A2 & WO 2005/012242 A2 & WO 2005/012243 A2 & WO 2005/012318 A2	1-11									
X	CBCCHI, L. et al., Synthesis of 1-N-glycosides of 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazine, Farmaco, Edizione Scientifica, 1983, Vol.38, No.1, p24-28	1, 2									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー											
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		の日の後に公表された文献									
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日									
04.11.2005		15.11.2005									
国際調査機関の名称及びあて先		特許庁審査官 (権限のある職員)									
日本国特許庁 (ISA/JP)		4C 8619									
郵便番号100-8915		關 政立									
東京都千代田区蔵が関三丁目4番3号		電話番号 03-3581-1101 内線 3452									

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/017807

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/080990 A1 (山之内製薬株式会社, 壽製薬株式会社) 2004.09.23, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2003-511458 A (フリスルマヤーズ スクイフ カンパニー) 2003.03.25, 特許請求の範囲 & WO 2001/027128 A1 & US 2002/0137903 A1 & EP 1224195 A & EP 1506211 A & WO 2003/099836 A1	1-11

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
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	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 K	45/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 EA11 MA03 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA45
ZA70 ZB26 ZC20 ZC31 ZC33 ZC35 ZC75

【要約の続き】

Eは単結合、アルキレン基、-O-、-S-又は-NH-を表し、Rはメチル基、エチル基、フルオロメチル基又はヒドロキシメチル基を表す。]

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。