

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-102375

(P2009-102375A)

(43) 公開日 平成21年5月14日(2009.5.14)

| (51) Int.Cl.                  | F I            | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|----------------|-------------|
| <b>C07H 17/02</b> (2006.01)   | C07H 17/02 CSP | 4C057       |
| <b>A61P 3/10</b> (2006.01)    | A61P 3/10      | 4C086       |
| <b>A61P 3/04</b> (2006.01)    | A61P 3/04      |             |
| <b>C07D 231/20</b> (2006.01)  | C07D 231/20 Z  |             |
| <b>A61K 31/7056</b> (2006.01) | A61K 31/7056   |             |

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 99 頁)

(21) 出願番号 特願2008-334287 (P2008-334287)  
 (22) 出願日 平成20年12月26日(2008.12.26)  
 (62) 分割の表示 特願2004-541252 (P2004-541252)  
 の分割  
 原出願日 平成15年9月30日(2003.9.30)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-293090 (P2002-293090)  
 (32) 優先日 平成14年10月4日(2002.10.4)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-330694 (P2002-330694)  
 (32) 優先日 平成14年11月14日(2002.11.14)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-378959 (P2002-378959)  
 (32) 優先日 平成14年12月27日(2002.12.27)  
 (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  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100138900  
 弁理士 新田 昌宏  
 (72) 発明者 藤倉 秀紀  
 長野県南安曇野郡穂高町大字柏原4365  
 -1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究  
 所内

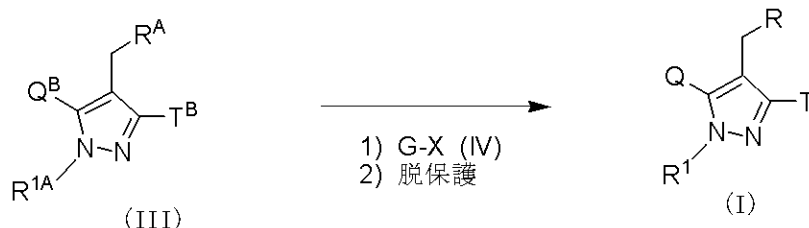
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体の製造方法およびその製造用中間体

(57) 【要約】

【課題】 医薬品として有用なピラゾール誘導体 (I) またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの製造方法、並びにその製造中間体の提供。

【解決手段】 下式



(式中、Q、R、T、Q<sup>B</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>およびT<sup>B</sup>は明細書参照)

で表される製造方法および式 (III) で表される製造用中間体。

かかる製造方法および/または製造中間体によりピラゾール誘導体 (I) を容易に製造することができる。

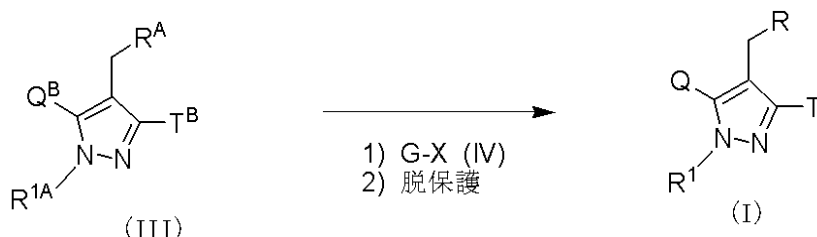
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下式

## 【化 1】



10

〔式中、 $R^{1A}$  は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

20

$Q^B$  および  $T^B$  はどちらか一方が水酸基であり、他方が  $-(CH_2)_n-Ar^A$  (式中の  $Ar^A$  は下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり； $n$  は 0~2 の整数である)、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

30

$R^A$  は、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

40

G は水酸基に保護基を有する、 $-D$ -グルコピラノシルオキシ基、 $-D$ -マンノピラノシルオキシ基、 $-D$ -グルコピラノシルオキシ基、 $-D$ -マンノピラノシルオキシ基、 $-D$ -2-デオキシグルコピラノシルオキシ基および  $-D$ -2-デオキシグルコピラノシルオキシ基から選択される基であり；

X は臭素原子等の脱離基であり；

ここで

〔置換基群 (A1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=$

50

$O) G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ 、

〔置換基群 (B1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$

10

(置換基群 (A1) 及び / 又は (B1) 中、

$G^{1A}$  は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

20

$G^{2A}$  は水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

30

$G^{2B}$  は保護基、水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^{2B}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているもよく；

40

$G^3$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；

$G^{4A}$  は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、但し、 $G^{4A}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているもよい。)、

〔置換基群 (C1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6A$ 、 $-SG^6A$ 、 $-N(G^6A)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6A$ 、 $-C(=O)N(G^6A)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6A)_2$ 、 $-S(=O)G^5$

50

、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ 、

〔置換基群(D1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

(置換基群(C1)及び/又は(D1)中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

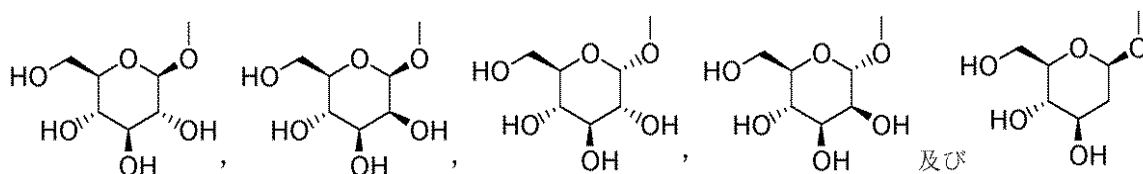
$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

$G^{6A}$  は保護基、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^{6A}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっていてもよい。)であり、

$R^1$  は水素原子、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

QおよびTはどちらか一方が

【化2】



から選択される基であり、他方が  $-(CH_2)_n-Ar$  (式中の  $Ar$  は下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり； $n$  は0~2の整数である)、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

$R$  は下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を

1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、  
ここで

〔置換基群 (A) 〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ 、

10

〔置換基群 (B) 〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$

(上記置換基群 (A) 及び / 又は (B) 中、

$G^1$  は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；  
 $G^2$  は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^2$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

20

30

$G^3$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；

$G^4$  は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、但し、 $G^4$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)、

40

〔置換基群 (C) 〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ 、

〔置換基群 (D) 〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S($

50

$=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

(置換基群(C)及び/又は(D)中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^6$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。) ]

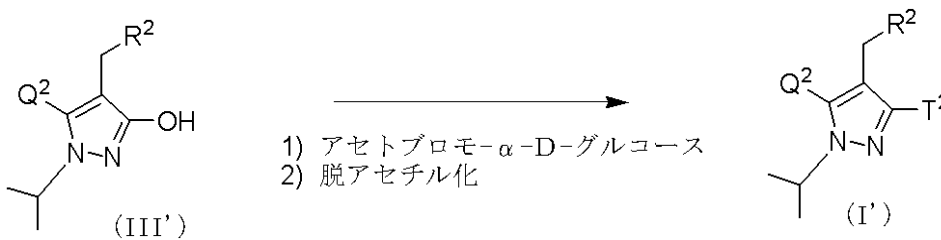
10

に従って、一般式(III)で表されるピラゾール誘導体を一般式(IV)で表される糖供与体と反応させ、次いで必要な脱保護を行って一般式(I)で表される化合物を製造する方法。

【請求項2】

下式

【化3】



20

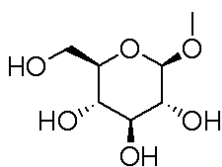
[式中、 $R^2$  は  $C_{1-6}$  アルコキシ基およびフッ素原子から選択される同種または異種の基を1~2個有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基；

$Q^2$  は、フッ素原子を1~3個若しくは  $C_{6-10}$  アリール基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フッ素原子を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ピリジル基、チエニル基、または水酸基、フッ素原子を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、モノ若しくはジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、カルバモイル基およびフッ素原子から選択される同種または異種の基を1~2個有してもよく、またジオキサン若しくはジオキサランが縮環してもよい  $C_{6-10}$  アリール基；

30

$T^2$  は下式

【化4】



40

で示される  $-D$ -グルコピラノシル基をそれぞれ示す。]

に従って、化合物(III')とアセトプロモ- $-D$ -グルコースを反応させ、次いでアセチル基を除去することを特徴とする、化合物(I')の製造方法。

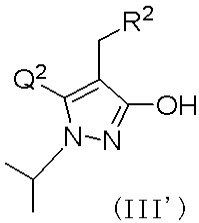
【請求項3】

$Q^2$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基から選択される、請求項2の製造方法。

【請求項4】

下式

## 【化5】



〔式中、 $R^2$  は  $C_{1-6}$  アルコキシ基およびフッ素原子から選択される同種または異種の基を 1 ~ 2 個有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基；

$Q^2$  は、フッ素原子を 1 ~ 3 個若しくは  $C_{6-10}$  アリール基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フッ素原子を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ピリジル基、チエニル基、または水酸基、フッ素原子を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、モノ若しくはジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、カルバモイル基およびフッ素原子から選択される同種または異種の基を 1 ~ 2 個有してもよく、またジオキサソランが縮環してもよい  $C_{6-10}$  アリール基をそれぞれ示す。〕

で示される、化合物 (III')。

## 【請求項5】

$Q^2$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基から選択される、請求項 4 の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの製造方法、並びにその製造中間体に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病性合併症、糖尿病等のグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬として有用であり、ナトリウムと共役してグルコース、1,5-アンヒドログルシトール、フルクトース及びマンノースを輸送する担体（以下、1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体という）に対して阻害作用を有する、ピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの製造方法、並びにその製造中間体に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

グルコースは、生体にとって最も重要なエネルギー源であり、生体内で利用されるために細胞膜を介して細胞に取り込まれる。この細胞膜での取り込みには、糖輸送担体と呼ばれる膜タンパク質が関与している。糖輸送担体は、細胞内外のグルコース濃度差によってグルコースを取り込む促進拡散型糖輸送担体、および細胞内外のイオン濃度差を利用することによりグルコースを取り込むナトリウム/グルコース共輸送担体 (SGLT) の 2 つに大別される（例えば、下記非特許文献 1 参照）。SGLT として、これまで、ヒト小腸には主として高親和性ナトリウム/グルコース共輸送担体 SGLT 1 が存在し、ヒト尿細管に主として低親和性ナトリウム/グルコース共輸送担体 SGLT 2 が存在することが知られている（例えば、下記非特許文献 2 及び 3 参照）。また、ブタ低親和性ナトリウム/グルコース共輸送担体 pSGLT（例えば、下記非特許文献 4 参照）のヒトホモログである SGLT 3 が報告されている（例えば、下記非特許文献 5 参照）。このように、SGLT は小腸での糖の吸収や腎臓での糖の再吸収にも関与しており（例えば、下記非特許文献 6 参照）、SGLT 阻害薬には、糖の腸吸収を抑制したり、尿中への糖の排泄を促進して血糖を低下させることが期待できる。実際、SGLT 阻害薬として知られているフロリジンを用いた研究から、SGLT の阻害により糖の尿中排泄を促進させて血糖が低下し、

10

20

30

40

50

インシュリン抵抗性が改善されることが確認されている（例えば、下記非特許文献7及び8参照）。近年、SGLTを阻害する種々の阻害薬が見出され、糖尿病を始めとした糖・脂質・エネルギー代謝に関連する疾患の治療薬として開発が進められている（例えば、下記特許文献1および非特許文献9～11参照）。

#### 【0003】

近年新たにナトリウム/グルコース共輸送担体活性を有するタンパク質をコードする遺伝子が特許出願されている（下記特許文献2、3参照）。特許文献3に係るタンパク質（以下、SMINTという）は、特許文献2記載のタンパク質（以下、SGLThという）のアミノ酸配列においてN末端側が7アミノ酸残基（Met Ser Lys Glu Leu Ala Ala）延長された構造を有している。両者はそのDNAおよびアミノ酸配列がSGLT1およびSGLT2と高い相同性を示し、またこれらの遺伝子を発現させた哺乳細胞はナトリウム依存的な糖取込活性を示している。それ故、両者はSGLTファミリーの一員であると考えられる。

これらのSGLTのうち、SGLT1はグルコースに加えてガラクトースも輸送することが知られているが（例えば、下記非特許文献12参照）、SGLT2およびSGLT3はグルコース以外の糖の輸送能は低い（例えば、下記非特許文献4及び13参照）。しかしながら、SMINT及びSGLThの糖輸送における特性は何ら解明されていない。

#### 【0004】

糖尿病では、マンノースの血中濃度が上昇することが知られており（例えば、下記非特許文献14参照）、血中マンノース濃度は代謝性疾患における血糖値や中性脂肪と正の相関を示し、HDLコレステロールとは負の相関を示すことが明らかになっている（例えば、下記非特許文献15参照）。一方、フルクトースは細胞内での代謝経路においてATPを多量に消費し、かつ乳酸を形成することから、所謂フルクトース毒性をもたらすことが知られている（例えば、下記非特許文献16参照）。マンノースやフルクトースは、糖尿病ラットの腎系球体に蓄積することが知られており、糖尿病性腎症との関連も指摘されている（例えば、下記非特許文献17参照）。また、糖尿病性合併症の一因とされるタンパク質の糖化反応において、マンノースおよびフルクトースはグルコースの5倍以上のタンパク質糖化能を持つことが示されている（例えば、下記非特許文献18参照）。更に、腎臓等に1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体が機能的に存在していることが報告されている（例えば、下記非特許文献19及び20参照）。それ故、生体内でグルコースの過剰利用を抑制する作用に加えて、フルクトースやマンノースの過剰利用を阻害することにより、特に糖尿病性腎症を始め、糖尿病合併症の予防又は進展阻止等に好適であることが期待されることから、そのような阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

#### 【0005】

ピラゾール骨格を有する化合物は種々知られているが、これらの化合物は、SGLT1又はSGLT2活性阻害薬、或いは尿糖排泄作用を有するSGLT活性阻害薬であり、本発明のピラゾール誘導体が1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害活性を有し、グルコース、フルクトース及びマンノースの糖質取り込みを阻害させる効果を発揮し、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療に有用であることは何ら知られていない（下記特許文献4～12参照）。

【特許文献1】国際公開第WO01/27128号パンフレット；

【特許文献2】国際公開第WO02/053738号パンフレット；

【特許文献3】特開2004-000177号パンフレット

【特許文献4】国際公開第01/16147号パンフレット

【特許文献5】国際公開第02/053573号パンフレット

【特許文献6】国際公開第02/068439号パンフレット

【特許文献7】国際公開第02/068440号パンフレット

【特許文献8】国際公開第03/098893号パンフレット



- 【特許文献 9】国際公開第 03 / 020737 号パンフレット
- 【特許文献 10】国際公開第 02 / 36602 号パンフレット
- 【特許文献 11】国際公開第 02 / 088157 号パンフレット
- 【特許文献 12】特開 2003 - 12686 号公報
- 【非特許文献 1】Graeme I. Bell、外 7 名、「Diabetes Care」, 1990 年 3 月, 第 13 巻, 第 3 号, p. 198 - 208 ;
- 【非特許文献 2】Matthias A. Hediger、外 2 名、「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」, 1989 年 8 月, 第 86 巻, p. 5748 - 5752 ;
- 【非特許文献 3】Rebecca G. Wells、外 5 名、「Am. J. Physiol.」, 1992 年 9 月, 第 263 巻, p. F459 - 465 ; 10
- 【非特許文献 4】Bryan Mackenzie、外 4 名、「J. Biol. Chem.」, 1994 年 9 月, 第 269 巻, 第 36 号, p. 22488 - 22491 ;
- 【非特許文献 5】GenBank Data Bank, [online], [平成 14 年 3 月 11 日検索], Accession No. AJ133127 ;
- 【非特許文献 6】Bernard Thorens, 「Am. J. Physiol.」, 1996 年 4 月, 第 270 巻, p. G541 - G553 ;
- 【非特許文献 7】Luciano Rossetti、外 4 名、「J. Clin. Invest.」, 1987 年 5 月, 第 79 巻, p. 1510 - 1515 ;
- 【非特許文献 8】Barbara B. Kahn、外 4 名、「J. Clin. Invest.」, 1991 年 2 月, 第 87 巻, p. 561 - 570 ; 20
- 【非特許文献 9】Kenji Arakawa、外 7 名、「Br. J. Pharmacol.」, 2001 年 1 月, 第 132 巻, 第 2 号, p. 578 - 586 ;
- 【非特許文献 10】Masayuki Isaji、外 8 名、「FASEB J.」, 2001 年 3 月, 第 15 巻, 第 4 号, p. A214 ;
- 【非特許文献 11】Kenji Katsuno、外 7 名、「FASEB J.」, 2001 年 3 月, 第 15 巻, 第 4 号, p. A214 ;
- 【非特許文献 12】E. Turk、外 4 名、「Nature」, 1991 年 3 月, 第 350 巻, 第 6316 号, p. 354 - 356 ;
- 【非特許文献 13】Yoshikatsu Kanai、外 4 名、「J. Clin. Invest.」, 1994 年 1 月, 第 93 巻, p. 397 - 404 ; 30
- 【非特許文献 14】Elja Pitkanen, 「Clin. Chim. Acta」, 1996 年 7 月, 第 251 巻, 第 1 号, p. 91 - 103 ;
- 【非特許文献 15】O. M. Pitkanen、外 2 名、「Scand J. Clin. Lab. Invest.」, 1999 年 12 月, 第 59 巻, 第 8 号, p. 607 - 612 ;
- 【非特許文献 16】R. Gitzelmann、外 2 名、「The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease」, (米国), McGraw-Hill, 1995 年, p. 905 - 934 ;
- 【非特許文献 17】王力寧、他 3 名、「日本腎臓学会誌」, 1990 年, 第 32 巻, 第 4 号, p. 401 - 408 ;
- 【非特許文献 18】H. Franklin Bunn、外 1 名、「Science」, 1981 年 7 月, 第 213 巻, p. 222 - 224 ; 40
- 【非特許文献 19】Toshikazu Yamanouchi、外 5 名、「Biochim. Biophys. Acta.」, 1996 年 8 月, 第 1291 号, 第 1 号, p. 89 - 95 ;
- 【非特許文献 20】T. Blasco、外 5 名、「J. Membr. Biol.」, 2000 年 11 月, 第 178 巻, 第 2 号, p. 127 - 135
- 【発明の開示】
- 【0006】

本発明者らは、ヒト S M I N T につき鋭意研究した結果、特願 2002 - 88318 号に係るヒト S M I N T が腎臓及び小腸に多く分布していることを確認し、またグルコース以外に 1, 5 - アンヒドログルシトール、フルクトースおよびマンノースを輸送する特性を有していることを確認し、ヒト S M I N T が 1, 5 - アンヒドログルシトール/フルク 50

トース/マンノース輸送担体として機能していることを見出した。即ち、1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体を阻害することによりグルコース、フルクトース及びマンノースの過剰取り込みを抑制することができ、1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬は、糖尿病や糖尿病性腎症を始め糖尿病性合併症等の予防、進展阻止又は治療に有用であることを見出した。それ故、本発明者らは、1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く優れたヒト1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害活性を示すという知見を得て、特願2004-541252号に係る発明(国際公開第W004/031203号に係る発明;以下発明P)を完成した。

10

【0007】

発明Pは、グルコースの他にフルクトース及びマンノースの糖質取り込み(具体的には、小腸での吸収、腎臓での再吸収や細胞内取り込みなど)を阻害し、糖尿病性合併症、糖尿病等のグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療に有用な、新規な化合物等を提供するものである。

以下に、発明Pを具体的に説明するが、本発明は発明P中に包含される、上記化合物の製造方法およびその製造中間体に関するものである。

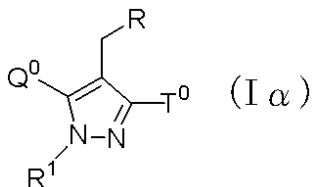
20

【0008】

発明Pは、

1) 下記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ:

【化1】



式中、

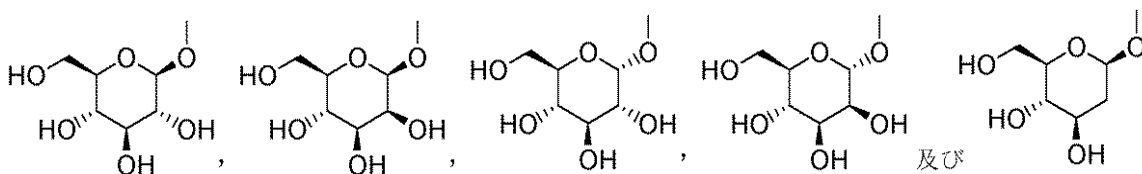
30

R<sup>1</sup>は水素原子、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2</sub>~<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1</sub>~<sub>9</sub>ヘテロアリール基であり;

40

Q<sup>0</sup>およびT<sup>0</sup>はどちらか一方が

【化2】



から選択される基であり、他方が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar(式中のArは下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい

50

$C_{1-9}$  ヘテロアリアル基であり； $n$  は  $0 \sim 2$  の整数である）、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

【0009】

R は下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリアル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリアル基である；

10

【0010】

〔置換基群（A）〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$

20

〔置換基群（B）〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3$ 、 $OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$

【0011】

（上記置換基群（A）及び/又は（B）中、

$G^1$  は下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群（D）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリアル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（D）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリアル基であり；

30

【0012】

$G^2$  は水素原子、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群（D）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリアル基、下記置換基群（C）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（D）から選択される同種または異種の基を  $1 \sim 3$  個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリアル基であり、但し、 $G^2$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

40

$G^3$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；

50

$G^4$  は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、但し、 $G^4$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。) )

## 【0013】

〔置換基群 (C)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

10

〔置換基群 (D)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

## 【0014】

(置換基群 (C) 及び / 又は (D) 中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

20

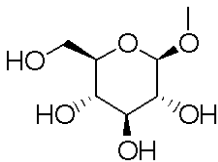
$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^6$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。) )；

## 【0015】

2)  $R^1$  が水素原子、置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、または置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり； $Q^0$  が置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり； $T^0$  が

30

## 【化 3】



であり； $R$  が置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり；置換基群 (A) がハロゲン原子、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$  及び  $-S(=O)_2N(G^2)_2$  (式中の  $G^2$  は水素原子、置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、または置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基である) であり；置換基群 (B) がハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$  及び  $-C(=O)OG^2$  (式中の  $G^1$  は置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、または置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり； $G^2$  は前記と同じ意味をもつ) である、前記 1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

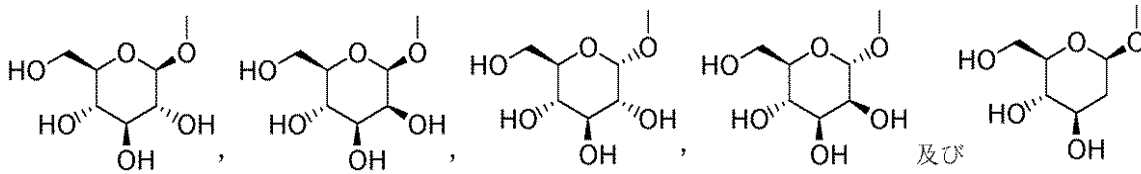
40

50

## 【0016】

3)  $Q^0$  および  $T^0$  はどちらか一方が

## 【化4】



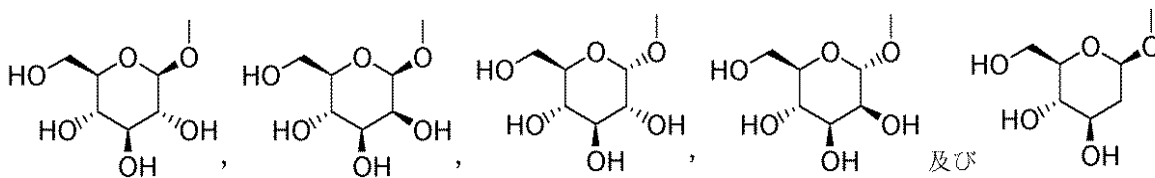
から選択される基であり、他方が  $-(CH_2)_n-Ar$  である、前記1)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

10

## 【0017】

4)  $Q^0$  が置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり； $T^0$  が

## 【化5】



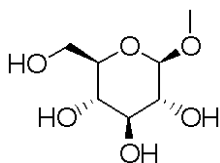
から選択される基であり；Rが置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基である、前記3)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

20

## 【0018】

5)  $T^0$  が

## 【化6】



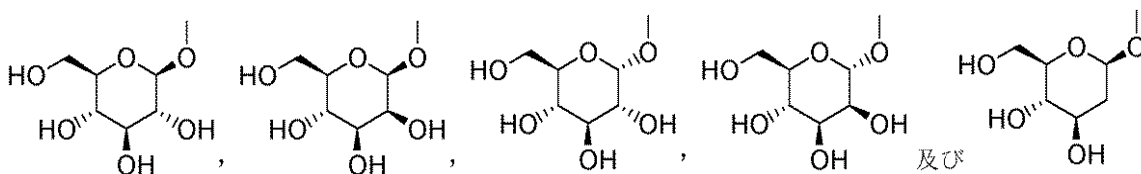
であり；置換基群(B)がハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$  及び  $-C(=O)OG^2$  (式中の  $G^1$  は置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、または置換基群(D)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基であり； $G^2$  は水素原子、置換基群(C)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、または置換基群(D)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基である)である、前記4)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

30

## 【0019】

6)  $Q^0$  および  $T^0$  はどちらか一方が

## 【化7】



から選択される基であり、他方が置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されている

40

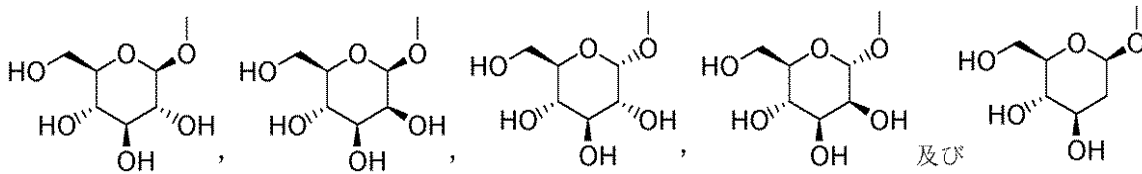
50

もよいアミノ基、または置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - <sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル基である、前記 1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0020】

7) Q<sup>0</sup> が置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、または置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - <sub>9</sub> ヘテロシクロアルキル基であり； T<sup>0</sup> が

【化 8】



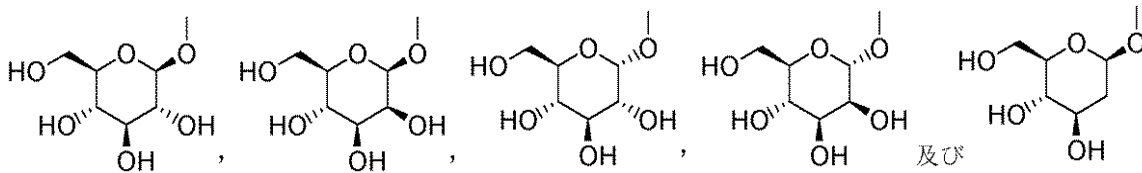
10

から選択される基である、前記 6) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0021】

8) Q<sup>0</sup> および T<sup>0</sup> はどちらか一方が

【化 9】



20

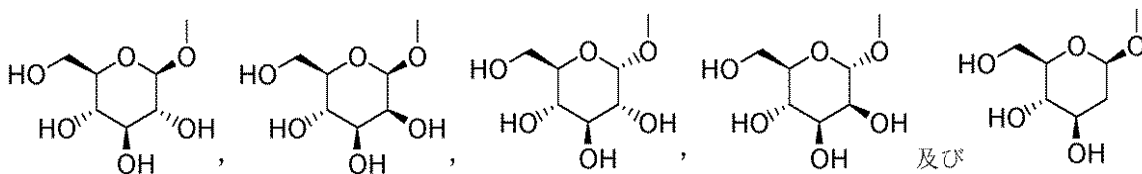
から選択される基であり、他方が置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基である、前記 1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0022】

9) Q<sup>0</sup> が置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり； T<sup>0</sup> が

30

【化 10】



から選択される基である、前記 8) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

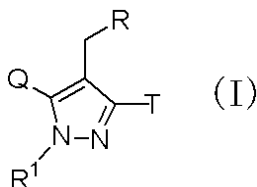
【0023】

10) 前記 1) ~ 9) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

40

11) 下記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する 1, 5 - アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬；

【化 11】



50

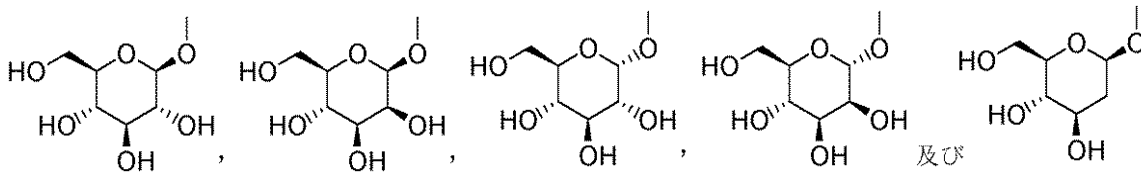
式中、

R<sup>1</sup> は水素原子、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基であり；

10

Q および T はどちらか一方が

【化 1 2】



から選択される基であり、他方が -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar (式中の Ar は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基であり； n は 0 ~ 2 の整数である)、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

20

30

R は下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基である。

〔置換基群 (A)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G<sup>1</sup>、-OG<sup>2</sup>、-SG<sup>2</sup>、-N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)G<sup>2</sup>、-C(=O)OG<sup>2</sup>、-C(=O)N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>G<sup>2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OG<sup>2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)G<sup>1</sup>、-OC(=O)G<sup>1</sup>、-OC(=O)N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)G<sup>2</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup> 及び -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup>

40

〔置換基群 (B)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G<sup>1</sup>、-OG<sup>2</sup>、-SG<sup>2</sup>、-N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-G<sup>3</sup>OG<sup>4</sup>、-G<sup>3</sup>N(G<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)G<sup>2</sup>、-C(=O)OG<sup>2</sup>、-C(=O)N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>G<sup>2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OG<sup>2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)G<sup>1</sup>、-OC(=O)G<sup>1</sup>、-OC(=O)N(G<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)G<sup>2</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup> 及び -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1</sup>

(上記置換基群 (A) 及び / 又は (B) 中、

G<sup>1</sup> は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよ

50

い  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；  
 $G^2$  は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^2$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；  
 $G^3$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；  
 $G^4$  は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、但し、 $G^4$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

〔置換基群 (C)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

〔置換基群 (D)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

(置換基群 (C) 及び / 又は (D) 中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^6$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

【0024】

12) 前記 1) ~ 9) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する 1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害薬；

13) グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬である、前記 11) 記載の薬剤；

14) 前記 1) ~ 9) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容さ

10

20

30

40

50



れる塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬。

【0025】

15) グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患が糖尿病性合併症である、前記13)記載の薬剤；

16) グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患が糖尿病性合併症である、前記14)記載の薬剤；

17) 糖尿病性合併症が糖尿病性腎症である、前記15)記載の薬剤；

18) 糖尿病性合併症が糖尿病性腎症である、前記16)記載の薬剤；

19) グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患が糖尿病である、前記13)記載の薬剤；

20) グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患が糖尿病である、前記14)記載の薬剤；

【0026】

21) (成分a)前記1)~9)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(成分b)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\alpha$ -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- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬；

【0027】

22) 下記一般式(I I)で表されるピラゾール誘導体またはその塩：

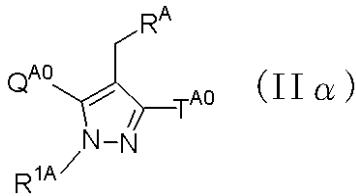
10

20

30

40

## 【化13】

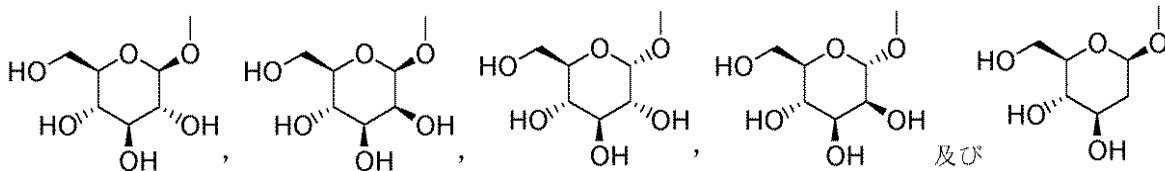


式中、

R<sup>1A</sup> は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>2-9</sub> ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール基であり；

Q<sup>A0</sup> および T<sup>A0</sup> はどちらか一方が保護基を有する

## 【化14】



から選択される基であり、他方が -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>A</sup> (式中の Ar<sup>A</sup> は下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール基であり；n は 0~2 の整数である)、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>2-9</sub> ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

R<sup>A</sup> は下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>2-9</sub> ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール基である

〔置換基群 (A1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G<sup>1A</sup>、-OG<sup>2B</sup>、-SG<sup>2B</sup>、-N(G<sup>2B</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)G<sup>2A</sup>、-C(=O)OG<sup>2B</sup>、-C(=O)N(G<sup>2B</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>G<sup>2A</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OG<sup>2A</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(G<sup>2B</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)G<sup>1A</sup>、-OC(=O)G<sup>1A</sup>、-OC(=O)N(G<sup>2B</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)G<sup>2A</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1A</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1A</sup> 及び -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>G<sup>1A</sup>

〔置換基群 (B1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G<sup>1A</sup>、-OG<sup>2B</sup>、-SG<sup>2B</sup>、-N(G<sup>2B</sup>)<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

、 $-G^3 O G^4 A$ 、 $-G^3 N (G^4 A)_2$ 、 $-C(=O) G^2 A$ 、 $-C(=O) O G^2 B$ 、 $-C(=O) N (G^2 B)_2$ 、 $-S(=O)_2 G^2 A$ 、 $-S(=O)_2 O G^2 A$ 、 $-S(=O)_2 N (G^2 B)_2$ 、 $-S(=O) G^1 A$ 、 $-OC(=O) G^1 A$ 、 $-OC(=O) N (G^2 B)_2$ 、 $-NHC(=O) G^2 A$ 、 $-OS(=O)_2 G^1 A$ 、 $-NHS(=O)_2 G^1 A$  及び $-C(=O) NHS(=O)_2 G^1 A$

(置換基群(A1)及び/又は(B1)中、

$G^1 A$  は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{6-10}$ アリアル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-9}$ ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリアル基であり；

$G^2 A$  は水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{6-10}$ アリアル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-9}$ ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリアル基であり；

$G^2 B$  は保護基、水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{6-10}$ アリアル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{2-9}$ ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-9}$ ヘテロアリアル基であり、但し、 $G^2 B$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているもよく；

$G^3$  は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$G^4 A$  は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、但し、 $G^4 A$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているもよい。) )

[置換基群(C1)]

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6 A$ 、 $-SG^6 A$ 、 $-N(G^6 A)_2$ 、 $-C(=O) G^6$ 、 $-C(=O) O G^6 A$ 、 $-C(=O) N (G^6 A)_2$ 、 $-S(=O)_2 G^6$ 、 $-S(=O)_2 O G^6$ 、 $-S(=O)_2 N (G^6 A)_2$ 、 $-S(=O) G^5$ 、 $-OC(=O) G^5$ 、 $-OC(=O) N (G^6 A)_2$ 、 $-NHC(=O) G^6$ 、 $-OS(=O)_2 G^5$ 、 $-NHS(=O)_2 G^5$  及び $-C(=O) NHS(=O)_2 G^5$

[置換基群(D1)]

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6 A$ 、 $-SG^6 A$ 、 $-N(G^6 A)_2$ 、 $-C(=O) G^6$ 、 $-C(=O) O G^6 A$ 、 $-C(=O) N (G^6 A)_2$ 、 $-S(=O)_2 G$

10

20

30

40

50

$G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

(置換基群 (C1) 及び / 又は (D1) 中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

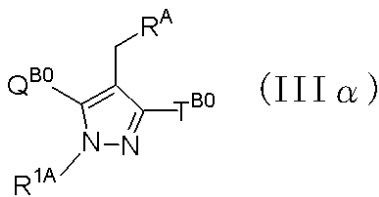
$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

$G^{6A}$  は保護基、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり、但し、 $G^{6A}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)；

【0028】

23) 下記一般式 (III) で表されるピラゾール誘導体またはその塩；

【化15】



式中、

$R^{1A}$  は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；

【0029】

$Q^{B0}$  および  $T^{B0}$  はどちらか水酸基であり、他方が  $-(CH_2)_n-Ar^A$  (式中の  $Ar^A$  は下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-9}$  ヘテロアリール基であり；n は 0~2 の整数である)、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

【0030】

$R^A$  は下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基、

または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基である

【0031】

〔置換基群 (A 1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$

10

〔置換基群 (B 1)〕

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$

【0032】

(置換基群 (A 1) 及び / 又は (B 1) 中、

$G^{1A}$  は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基であり；

20

【0033】

$G^{2A}$  は水素原子、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 9 ヘテロアリール基であり；

30

【0034】

$G^{2B}$  は保護基、水素原子、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>6</sub> - 10 アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよ

40

50

い  $C_{1-9}$  ヘテロアリーール基であり、但し、 $G^{2B}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

$G^3$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；

$G^{4A}$  は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であり、但し、 $G^{4A}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。) )

【0035】

[置換基群 (C1)]

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

10

[置換基群 (D1)]

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$  及び  $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$

20

【0036】

(置換基群 (C1) 及び / 又は (D1) 中、

$G^5$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリーール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリーール基であり；

$G^6$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリーール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリーール基であり；

$G^{6A}$  は保護基、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリーール基、 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基または  $C_{1-9}$  ヘテロアリーール基であり、但し、 $G^{6A}$  が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。) )；等に関するものである。

30

【0037】

発明 P において、 $C_{1-6}$  アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 $C_{2-6}$  アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。 $C_{2-6}$  アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。 $C_{1-6}$  アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。 $C_{1-6}$  アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基とは、上記  $C_{1-6}$  アルキル基でモノ置換或いは同種又は異種の上記  $C_{1-6}$  アルキル基でジ置換されていてもよいアミノ基をいう。 $C_{3-8}$  シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基をいう。 $C_{6-10}$  アリーール基とは、フェニル基またはナフチル基をいう。 $C_{2-9}$  ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン

40

50

、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む3～8員環のヘテロシクロアルキル基、又はシクロヘキサン環、ベンゼン環、ピリジン環等の脂肪族又は芳香族の炭素環又は複素環が縮合した5又は6員環の上記ヘテロシクロアルキル基をいう。

【0038】

C<sub>1</sub>～<sub>9</sub>ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基、又はベンゼン環、ピラゾール環、ピリジン環等の5又は6員環の芳香族の炭素環又は複素環が縮合した上記ヘテロアリール基をいう。複素環が縮合したフェニル基とは、ジオキサン、ジオキサラン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から誘導される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～2個環内に含む3～8員環状ヘテロアルケンが縮合したフェニル基、又はチアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール等の、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～3個環内に含む5又は6員芳香族複素環が縮合したフェニル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アリル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。チオール基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられるチオール基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基、メチル基、エチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。アミド基の保護基とは、トシル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、アリル基、トリイソプロピルシリル基、ベンジル基、メトキシカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミド基の保護基をいう。

10

20

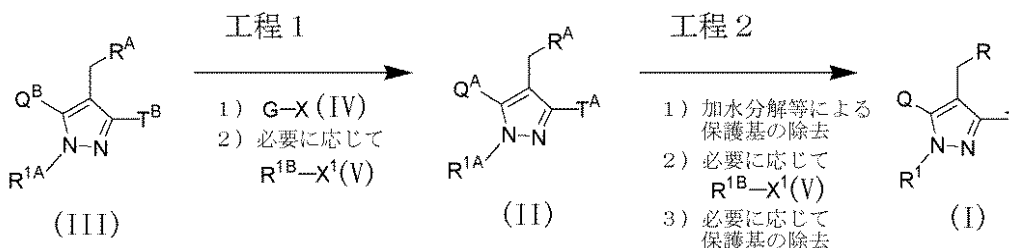
30

【0039】

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

【化16】

40



式中、

Gは水酸基に保護基を有する、-D-グルコピラノシルオキシ基、-D-マンノピラノシルオキシ基、-D-グルコピラノシルオキシ基、-D-マンノピラノシルオキシ

50

基、 $-D-2-$ デオキシグルコピラノシルオキシ基および $-D-2-$ デオキシグルコピラノシルオキシ基から選択でされる基であり；

Xは臭素原子等の脱離基であり；

【0040】

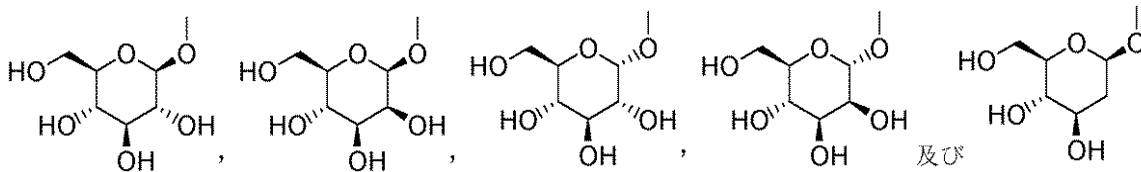
X<sup>1</sup>はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；

R<sup>1B</sup>は前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、前記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2-9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基であり；

【0041】

Q<sup>A</sup>およびT<sup>A</sup>はどちらか一方が

【化17】



から選択される基であり、他方が $-(CH_2)_n-Ar^A$  (式中の $Ar^A$ は下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基であり；nは0~2の整数である)、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2-9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

【0042】

Q<sup>B</sup>およびT<sup>B</sup>はどちらか一方が水酸基であり、他方が $-(CH_2)_n-Ar^A$  (式中の $Ar^A$ は下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-9</sub>ヘテロアリール基であり；nは0~2の整数である)、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>2-9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；



R、R<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>A</sup>、QおよびTは前記と同じ意味をもつ。

【0043】

工程1

前記一般式(III)で表されるピラゾール誘導体を前記一般式(IV)で表される糖供与体を用いて、1)水と不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムプロミド、テトラ(n-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下、2)テトラヒドロフラン中、炭酸銀の存在下、または3)アセトニトリル又はテトラヒドロフラン中、炭酸カリウムの存在下に配糖化させ、必要に応じ、前記一般式(V)で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させることにより発明Pの前記一般式(II)で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリドなどを挙げるができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。また、得られた前記一般式(II)で表される化合物は、常法に従いその塩に変換した後、工程2において使用することもできる。

10

20

【0044】

工程2

前記一般式(II)で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、糖部分等の保護基を除去した後、必要に応じ、前記一般式(V)で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させ、更に糖部分以外に保護基を有する場合は、有機合成において一般的に使用される方法に従い、脱保護させることにより、発明Pの前記一般式(I)で表される化合物を製造することができる。例えば、加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

30

40

【0045】

発明Pの前記一般式(I)で表される化合物の内、各種置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を有する化合物は、例えば、対応するヒドロキシ誘導体を対応するC<sub>1-6</sub>アルキルハライド等のO-アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にO-アルキル化させることにより製造することができる。O-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルア

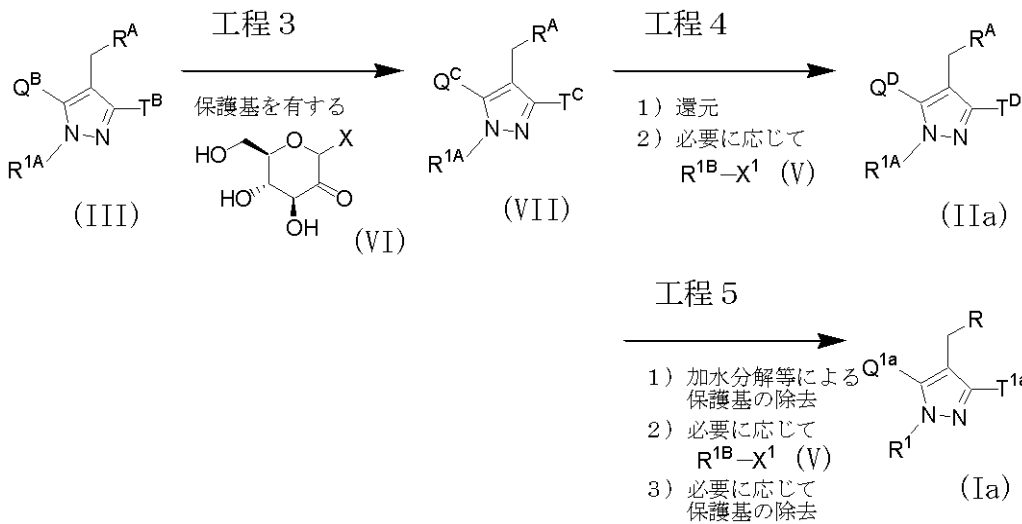
50

セトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。尚、上記O-アルキル化反応は、前記工程1～2において、製造中間体として適宜誘導される対応のヒドロキシ誘導体に対して実施し、その後順次同様に処理して製造することもできる。

【0046】

発明Pの前記一般式(I)で表される化合物の内、Q及びTのどちらか一方が-D-マンノピラノシルオキシ基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【化18】



10

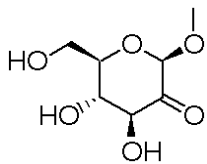
20

【0047】

式中、

Q<sup>C</sup>及びT<sup>C</sup>はどちらか一方が保護基を有する

【化19】



30

であり、他方が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>A</sup> (式中のAr<sup>A</sup>及びnは前記と同じ意味をもつ)、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

40

【0048】

Q<sup>D</sup>及びT<sup>D</sup>はどちらか一方が保護基を有する-D-マンノピラノシルオキシ基であり、他方が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>A</sup> (式中のAr<sup>A</sup>及びnは前記と同じ意味をもつ)、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、前記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいア

50

ミノ基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

Q<sup>1a</sup> 及び T<sup>1a</sup> はどちらか一方が -D-マンノピラノシルオキシ基であり、他方が -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>A</sup> (式中の Ar<sup>A</sup> 及び n は前記と同じ意味をもつ)、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>2</sub> - 9 ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよい、複素環が縮合したフェニル基であり；

R、R<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>A</sup>、Q<sup>B</sup>、T<sup>B</sup>、X および X<sup>1</sup> は前記と同じ意味をもつ。

#### 【0049】

##### 工程 3

前記一般式 (III) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (VI) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (VII) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

#### 【0050】

##### 工程 4

前記一般式 (VII) で表される化合物を水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソプロポキシアルミニウム等の還元剤を用いて、不活性溶媒中で還元し、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (IIa) で表される化合物を製造することができる。還元反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。また、得られた前記一般式 (IIa) で表される化合物は、常法に従いその塩に変換した後、工程 5 において使用することもできる。

#### 【0051】

##### 工程 5

前記一般式 (IIa) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、糖部分等の保護基を除去した後、必要に応じ、前記一般式 (V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させ、更に糖部分以外に保護基を有する場合は、有機合成において一般的

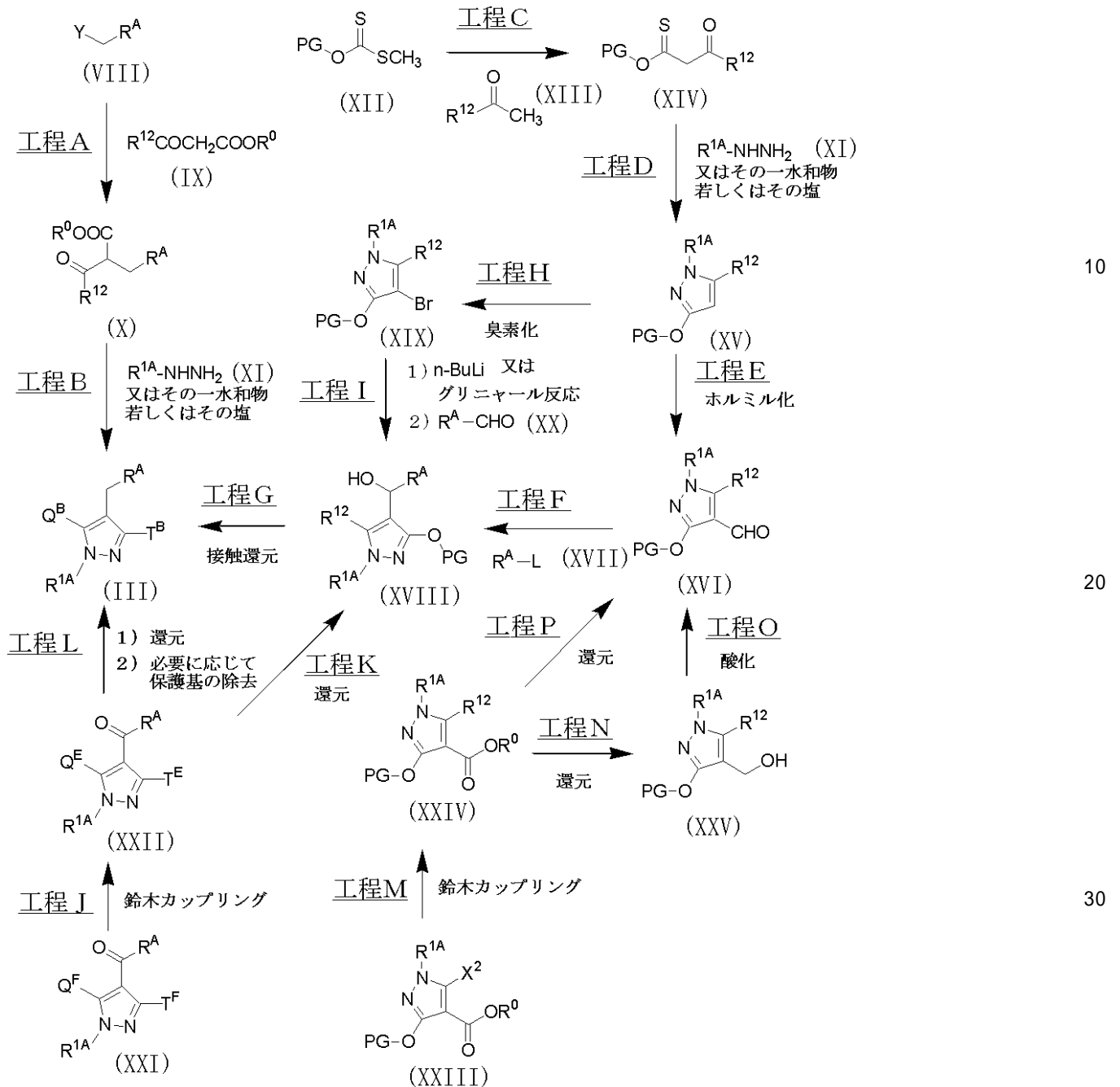
に使用される方法に従い、脱保護させることにより、発明Pの前記一般式(I a)で表される化合物を製造することができる。例えば、加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間~1日間である。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間~1日間である。

10

**【0052】**

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

## 【化20】



## 【0053】

式中、

Yはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；

LはMgBr、MgCl、MgI、ZnI、ZnBr、ZnClまたはリチウム原子であり；

R<sup>12</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>A</sup>（式中のAr<sup>A</sup>及びnは前記と同じ意味をもつ）、前記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、前記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、前記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、前記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、前記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよいC<sub>2-9</sub>ヘテロシクロアルキル基、または前記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよい、複素環が縮合

したフェニル基であり；

【0054】

R<sup>0</sup> は C<sub>1</sub> - 6 アルキル基であり；

PG は水酸基の保護基であり；

Q<sup>E</sup> 及び T<sup>E</sup> はどちらか一方が - O - PG であり、他方が R<sup>1 2</sup> であり；

Q<sup>F</sup> 及び T<sup>F</sup> はどちらか一方が - O - PG であり、他方がハロゲン原子であり；

X<sup>2</sup> はハロゲン原子であり；

R<sup>1 A</sup>、R<sup>A</sup>、Q<sup>B</sup> および T<sup>B</sup> は前記と同じ意味をもつ。

【0055】

工程 A

前記一般式 (V I I I) で表される化合物を前記一般式 (I X) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

【0056】

工程 B

前記一般式 (X) で表される化合物を前記一般式 (X I) で表されるヒドラジン化合物又はその水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い保護基を導入することにより、発明 P の前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体は、常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

【0057】

工程 C

前記一般式 (X I I) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (X I I I) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常 - 20 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【0058】

工程 D

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

【0059】

工程 E

前記一般式 (X V) で表される化合物をオキシ塩化リン及び N, N - ジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミドを用いたVilsmeier反応等によりホルミル化することにより前記一般式(XVI)で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。ホルミル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常0～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0060】

##### 工程F

前記一般式(XVI)で表される化合物と前記一般式(XVII)で表されるグリニャール試薬、Reformatsky試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式(XVIII)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-78～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

10

#### 【0061】

##### 工程G

前記一般式(XVIII)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式(XVIII)で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸及びジメチルスルフィドの水溶液中、通常0～還流温度にて30分間～1日間酸処理することにより、発明Pの前記一般式(III)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元を用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。尚、得られた前記一般式(III)で表されるピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

20

#### 【0062】

##### 工程H

前記一般式(XV)で表される化合物を、不活性溶媒中、臭素を用いて臭素化することにより、前記一般式(XIX)で表される臭素化化合物を製造することができる。臭素化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は-40～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

30

##### 工程I

前記一般式(XIX)で表される化合物を、n-ブチルリチウムを用いて常法に従いリチオ化し、又は金属マグネシウムを用いて常法に従いグリニャール化し、更に前記一般式(XX)で表されるホルミル誘導体を用いて、不活性溶媒中、縮合させることにより、前記一般式(XVIII)で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-78～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

40

#### 【0063】

##### 工程J

前記一般式(XXI)で表される化合物を、 $R^{1,2}-B(OR^3)_2$  (式中の $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基であるか、或いは $R^3$ 同士が結合し低級アルキレン基を形成し; $R^{1,2}$ は前記と同じ意味をもつ)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒や炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、テトラブチルアンモニウムブロミド等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に縮合させることにより、前記一般式(XX

50

II) で表される化合物を製造することができる。縮合反応(鈴木カップリング)に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、水、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は室温 ~ 還流温度である。

#### 【0064】

##### 工程 K

前記一般式(X X II) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いて還元することにより前記一般式(X V I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、メタノール、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分 ~ 1日間である。

10

##### 工程 L

前記一般式(X X II) で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸及びトリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、トリエチルシリルハライド等の還元剤を用いて還元後、必要に応じて水酸基の保護基を常法に従い除去することにより発明 P の前記一般式(III) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分 ~ 1日間である。

20

#### 【0065】

##### 工程 M

前記一般式(X X I I I) で表される化合物を、 $R^{1,2} - B(OR^3)_2$  (式中の  $R^3$  及び  $R^{1,2}$  は前記と同じ意味をもつ) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒や炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、テトラブチルアンモニウムブロミド等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に縮合させることにより、前記一般式(X X I V) で表される化合物を製造することができる。縮合反応(鈴木カップリング)に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、水、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は室温 ~ 還流温度である。

30

#### 【0066】

##### 工程 N

前記一般式(X X I V) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(X X V) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間 ~ 1日間である。

40

##### 工程 O

前記一般式(X X V) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガンの酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式(X V I) で表される化合物を製造することができる。酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分 ~

50



1 日間である。

【0067】

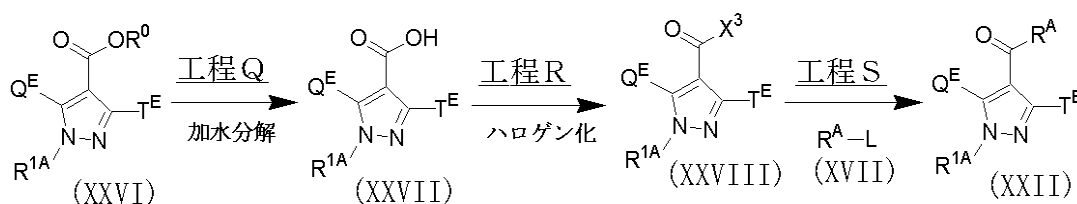
#### 工程 P

前記一般式 (XXIV) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化トリイソプロポキシアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (XVI) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0068】

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

【化 2 1】



式中、

X<sup>3</sup> は塩素原子等のハロゲン原子であり；

L、R<sup>0</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>A</sup>、Q<sup>E</sup> および T<sup>E</sup> は前記と同じ意味をもつ。

#### 工程 Q

前記一般式 (XXVI) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い処理することにより、前記一般式 (XXVII) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【0069】

#### 工程 R

前記一般式 (XXVII) で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の酸ハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (XXVIII) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0070】

#### 工程 S

前記一般式 (XXVIII) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニヤール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XXII) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78 ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

10

20

30

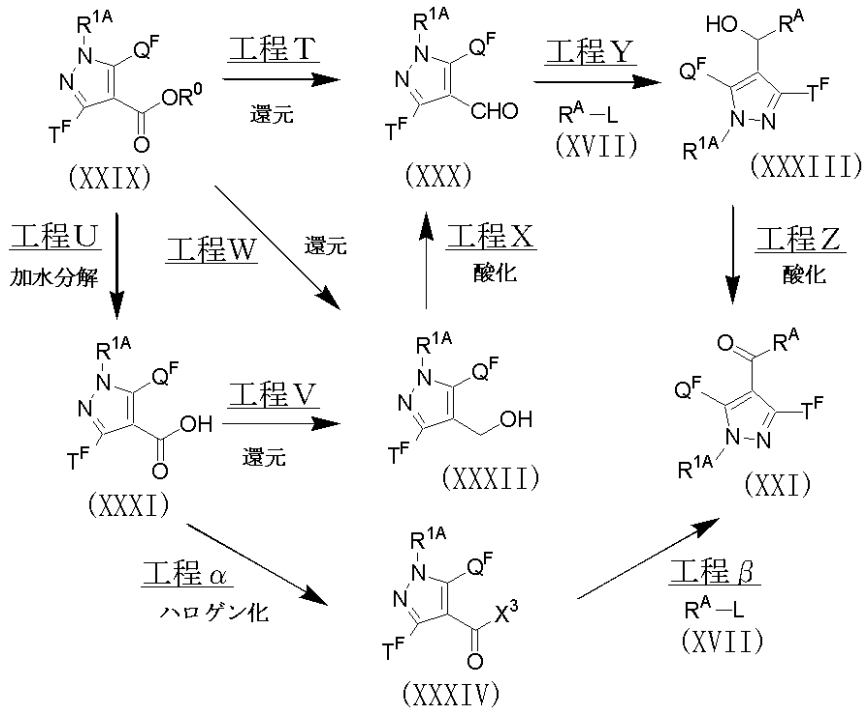
40

50

## 【 0 0 7 1 】

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

## 【 化 2 2 】



10

20

式中、 $L$ 、 $R^0$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^A$ 、 $Q^F$ 、 $T^F$  および  $X^3$  は前記と同じ意味をもつ。

## 【 0 0 7 2 】

## 工程 T

前記一般式 ( X X I X ) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化トリイソプロポキシアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 ( X X X ) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 7 8 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分 ~ 1 日間である。

30

## 工程 U

前記一般式 ( X X I X ) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い処理することにより、前記一般式 ( X X X I ) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウムなどを挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 3 0 分間 ~ 1 日間である。

40

## 【 0 0 7 3 】

## 工程 V

前記一般式 ( X X X I ) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン - ジメチルスルフィド複合体、ボラン - テトラヒドロフラン複合体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 ( X X X I I ) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 7 8 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度な

50

どにより異なるが、通常30分～1日間である。

#### 工程 W

前記一般式 (X X I X) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式 (X X X I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0074】

10

#### 工程 X

前記一般式 (X X X I I) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガン等の酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式 (X X X) で表される化合物を製造することができる。上記酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

#### 工程 Y

20

前記一般式 (X X X) で表される化合物と前記一般式 (X V I I) で表されるグリニャール試薬、R e f o r m a t s k y 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 - 78 ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0075】

#### 工程 Z

前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガン等の酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式 (X X I) で表される化合物を製造することができる。上記酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

30

【0076】

#### 工程

前記一般式 (X X X I) で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の酸ハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (X X X I V) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

40

#### 工程

前記一般式 (X X X I V) で表される化合物と前記一般式 (X V I I) で表されるグリニャール試薬、R e f o r m a t s k y 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (X X I) で表される化合物を製造することができる。縮合

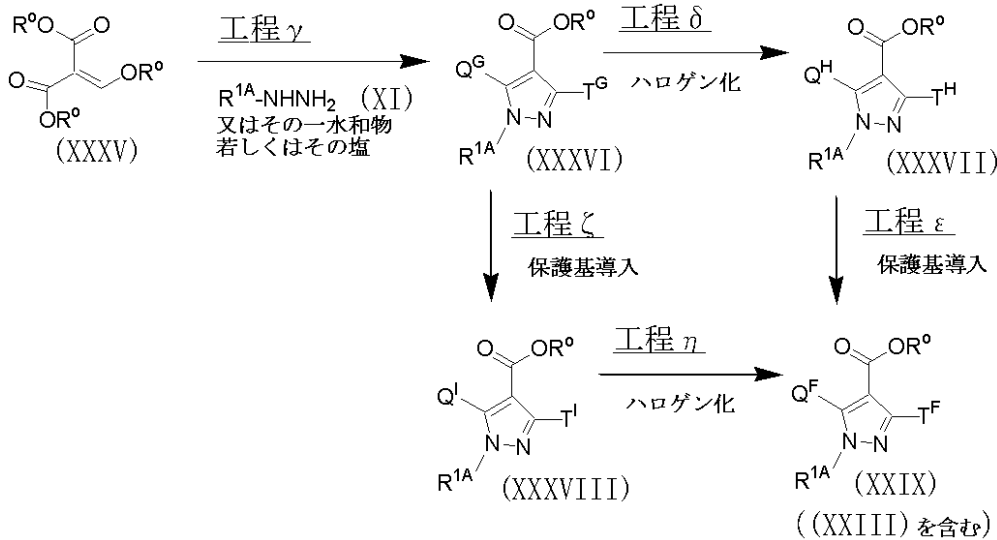
50

反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 - 78 ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 7 7 】

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

【 化 2 3 】



式中、

Q<sup>G</sup> 及び T<sup>G</sup> はどちらか一方が水酸基であり、他方が水素原子であり；

Q<sup>H</sup> 及び T<sup>H</sup> はどちらか一方が水酸基であり、他方がハロゲン原子であり；

Q<sup>I</sup> 及び T<sup>I</sup> はどちらか一方が - O - P<sup>G</sup> であり、他方が水素原子であり；

P<sup>G</sup>、R<sup>0</sup>、R<sup>1A</sup>、Q<sup>F</sup> および T<sup>F</sup> は前記と同じ意味をもつ。

【 0 0 7 8 】

工程

前記一般式 ( X X X V ) で表される化合物を前記一般式 ( X I ) で表されるヒドラジン化合物又はその水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させることにより前記一般式 ( X X X V I ) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N - ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

【 0 0 7 9 】

工程

前記一般式 ( X X X V I ) で表される化合物を、不活性溶媒中、スルフリルクロリド、N - クロロこはく酸イミド、N - プロモこはく酸イミド等のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 ( X X X V I I ) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸、トルエン、N, N - ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

工程

前記一般式 ( X X X V I I ) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、ベンジルプロミド、クロロメチルメチルエーテル等の水酸基の保護化試薬を用いて水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 ( X X I X ) で表される化合物を製造することができる。導入反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N - ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、イミダゾールなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

10

## 【 0 0 8 0 】

## 工程

前記一般式 ( X X X V I ) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、ベンジルプロミド、クロロメチルメチルエーテル等の水酸基の保護化試薬を用いて水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 ( X X X V I I I ) で表される化合物を製造することができる。導入反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N - ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、イミダゾールなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

20

## 工程

前記一般式 ( X X X V I I I ) で表される化合物を、不活性溶媒中、n - ブチルリチウム等の塩基で処理後、臭素、ヨウ素等のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 ( X X I X ) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 - 78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

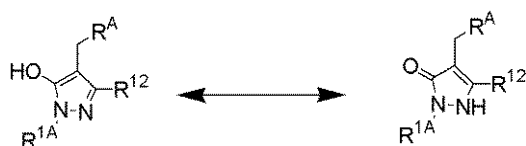
30

## 【 0 0 8 1 】

尚、発明 P の前記一般式 ( I I I ) で表される化合物の内、T<sup>B</sup> が水酸基である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、発明 P においては何れの化合物も含まれる。

また、発明 P の前記一般式 ( I I I ) で表される化合物の内、Q<sup>B</sup> が水酸基である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、発明 P においては何れの化合物も含まれる。

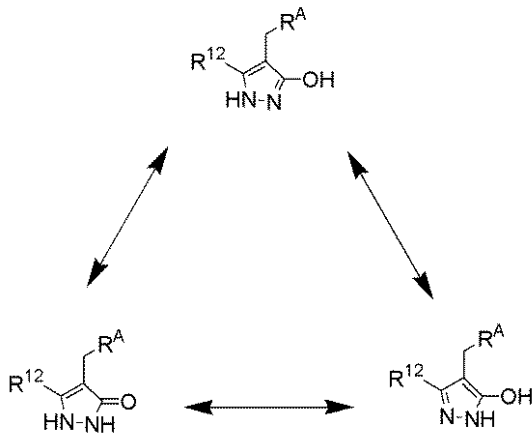
## 【 化 2 4 】



40

更に、発明 P の前記一般式 ( I I I ) で表される化合物の内、R<sup>1 A</sup> が水素原子である化合物には、以下に示す互変異性体が存在し、反応の相違により状態が変化するが、発明 P においては何れの化合物も含まれる。

## 【化 2 5】



10

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

## 【 0 0 8 2 】

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

20

発明 P の前記一般式 ( I ) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

30

## 【 0 0 8 3 】

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

本発明の前記一般式 ( I ) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ、マンノピラノシルオキシ及び 2 - デオキシグルコピラノシルオキシの糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R 配置の化合物と S 配置の化合物の 2 種類の光学異性体が存在するが、発明 P においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。また、回転障害を有する化合物においては、2 種類の回転異性体が存在するが、発明 P においてはいずれの回転異性体を使用してもよく、それらの回転異性体の混合物であっても構わない。

40

## 【 0 0 8 4 】

発明 P の前記一般式 ( I ) で表される化合物のプロドラッグは、対応するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 ( I ) で表される化合物における水酸基 ( グルコピラノシルオキシ、マンノピラノシルオキシ及び 2 - デオキシグルコピラノシルオキシの糖部分の水酸基、場合により R 、 R <sup>1</sup> 、 Q や T に存在する水酸基 ) 、環状アミノ基 ( R <sup>1</sup> が水素原子の場合 ) 、C <sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル基でモノ置換されていてもよいアミノ基 ( R 、 R <sup>1</sup> 、 Q や T がアミノ基又は C <sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル基でモノ置換されたアミノ基を有する置換基である場合 ) 、チオール基およびスルホンアミド基から選択される 1

50

以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-20}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、ベンゾイル基、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基、1-( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、各種アミノ酸、リン酸誘導体又はケイ皮酸誘導体と縮合したエステル基等を挙げることができる。

10

## 【0085】

アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、ベンゾイル基、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基、1-( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、各種アミノ酸と縮合したアミド基等を挙げることができる。環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基、1-( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。

20

## 【0086】

チオール基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-20}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{2-7}$ アシル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、ベンゾイル基、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基、1-( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基、各種アミノ酸、リン酸誘導体又はケイ皮酸誘導体と縮合したエステル基等を挙げることができる。スルホンアミド基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基、1-( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基等を挙げることができる。 $C_{2-7}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、 $C_{2-20}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等の炭素数2~20の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。

30

40

## 【0087】

$C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アシル)基とは、前記 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された

50

上記  $C_{2-7}$  アシル基をいい、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ~ 7 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基、及びシクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の 3 ~ 6 員環のシクロアルキル基を有する環状のアルコキシカルボニル基をいい、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$  アシル) 基とは、上記  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基で置換された上記  $C_{2-7}$  アシル基をいい、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基とは、前記  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換された上記  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基をいい、( $C_{2-7}$  アシルオキシ)メチル基とは、上記  $C_{2-7}$  アシル基で O-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-( $C_{2-7}$  アシルオキシ)エチル基とは、上記  $C_{2-7}$  アシル基で O-置換された 1-ヒドロキシエチル基をいい、( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、上記  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基で O-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、上記  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基で O-置換された 1-ヒドロキシエチル基をいう。また、( $C_{3-7}$  シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記  $C_{3-7}$  シクロアルキル基を有するエステル基をいい、( $C_{3-7}$  シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記 ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)オキシカルボニル基で O-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[( $C_{3-7}$  シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記 ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)オキシカルボニル基で O-置換された 1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基等の糖残基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基等の糖部分の 4 位又は 6 位の水酸基に導入するのが好ましい。

#### 【0088】

発明 P の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒト 1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害作用確認試験において、強力なヒト 1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害作用を示した。このように、発明 P の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、腎臓や小腸において多く分布する 1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体に対して優れた阻害作用を発現し、腎臓におけるグルコース、マンノース及びフルクトースの再吸収又は細胞内取り込みを顕著に抑制し、或いは小腸からこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。それ故、発明 P の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、腎臓や小腸における 1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体活性に関連する、例えば、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)、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等のグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患或いは高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬として有用であり、特に、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に極めて有用である。

#### 【0089】

また、発明 P の化合物は、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬以外の少なくとも 1 種の薬剤と適宜組み合わせることもできる。発明 P の化合物と組み合わせる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体



キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール ( D - c h i r o i n o s i t o l )、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 ( a d v a n c e d g l y c a t i o n e n d p r o d u c t s ) 生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\alpha$  - 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 -  $\kappa$  B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 -  $\beta$  - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ ( N - a c e t y l a t e d -  $\beta$  - l i n k e d - a c i d - d i p e p t i d a s e ) 阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子 ( P D G F )、血小板由来成長因子 ( P D G F ) 類縁体 ( 例えば、P D G F - A A、P D G F - B B、P D G F - A B )、上皮増殖因子 ( E G F )、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、E G B - 7 6 1、ビモクロモル ( b i m o c l o m o l )、スロデキシド ( s u l o d e x i d e )、Y - 1 2 8、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta$  - 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、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンド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、 $\alpha_2$  - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

#### 【 0 0 9 0 】

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

発明 P の化合物は、1 種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する 1 , 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

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

#### 【 0 0 9 1 】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、G I - 2 6 2 5 7 0、イサグリタゾン ( i s a g l i t a z o n e )、L G - 1 0 0 6 4 1、N C - 2 1 0 0、T - 1 7 4、D R F - 2 1 8 9、C L X - 0 9 2 1、C S - 0 1 1、G W - 1 9 2 9、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、N I P - 2 2 1 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 アゴニスト、G W - 9 5 7 8、B M - 1 7 0 7 4 4 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 アゴニスト、G W - 4 0 9 5 4 4、K R P - 2 9 7、N N - 6 2 2、C L X - 0 9 4 0、

LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 / アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクスロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

10

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の - グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の - アミラーゼ阻害薬、SGLT1活性阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

20

## 【0092】

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

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロバミド、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、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

30

## 【0093】

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/053573公報、WO02/064606公報、WO02/068439公報、WO02/068440公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

40

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

50

。

## 【0094】

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

10

20

## 【0095】

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

30

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

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

40

## 【0096】

- アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF - B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI - 5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST - 261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経

50

成長因子、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド及びY - 128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

【0097】

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

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

【0098】

<sub>3</sub> - アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL - 28410、SR - 58611A、ICI - 198157、ZD - 2079、BMS - 194449、BRL - 37344、CP - 331679、CP - 114271、L - 750355、BMS - 187413、SR - 59062A、BMS - 210285、LY - 377604、SWR - 0342SA、AZ - 40140、SB - 226552、D - 7114、BRL - 35135、FR - 149175、BRL - 26830A、CL - 316243、AJ - 9677、GW - 427353、N - 5984、GW - 2696、YM178等が挙げられる。<sub>3</sub> - アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における<sub>3</sub> - アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0099】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE - 122、MCC - 147、PD - 132301 - 2、DUP - 129、U - 73482、U - 76807、RP - 70676、P - 06139、CP - 113818、RP - 73163、FR - 129169、FY - 038、EAB - 309、KY - 455、LS - 3115、FR - 145237、T - 2591、J - 104127、R - 755、FCE - 28654、YIC - C8 - 434、アバシミブ(avasimibe)、CI - 976、RP - 64477、F - 1394、エルダシミブ(eldacimibe)、CS - 505、CL - 283546、YM - 17E、レシミビデ(lecimibide)、447C88、YM - 750、E - 5324、KW - 3033、HL - 004、エフルシミブ(eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル

基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0100】

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

【0101】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2c</sub>-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、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\alpha_2$ -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、 $\alpha$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-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）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+ )ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\alpha_2$ -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、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては

10

20

30

40

50

、リモナバント等が挙げられ、 $\alpha$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCKK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

10

## 【0102】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

20

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

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

30

## 【0103】

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

40

## 【0104】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、

50

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、L L U - 、P N U - 8 0 8 7 3 A、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、F R - 1 7 9 5 4 4、O P C - 3 1 2 6 0、リキシバプタン ( L i x i v a p t a n )、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【 0 1 0 5 】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S - ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、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、フマル酸ピソプロロール、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、ウラビジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$  - アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、C H F - 1 0 3 5、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン ( m o x o n i d i n e )、ロフェキシジン ( l o f e x i d i n e )、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

【 0 1 0 6 】

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

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

例えば、1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\alpha$  - 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 N F -  $\kappa$  B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来

10

20

30

40

50

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、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

【0107】

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

【0108】

また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

【0109】

発明Pの医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、外用剤（例えば、経皮吸収製剤）、注射剤、座剤、液剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、発明Pの医薬組成物は、徐放性製剤

10

20

30

40

50



や腸溶性製剤であっても構わない。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、増粘剤、ゲル化剤、硬化剤、吸収剤、粘着化剤、弾性剤、可塑剤、コーティング剤、徐放化剤、抗酸化剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、香味剤、着色剤、無痛化剤などの医薬品添加物を用いて適宜混合、希釈又は溶解した後、更には被膜等を施し、常法に従い製剤化することにより製造することができる。また、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

10

#### 【0110】

発明Pの医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、発明Pの化合物の投与量は、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害作用薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

20

発明Pは、上述した他に、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬のスクリーニング方法を含むものである。

発明Pは、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬のスクリーニング方法を含むものである。

また、発明Pは、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を含むものである。

30

#### 【0111】

発明Pは、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬を含むものである。

更には、発明Pは、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有する、糖尿病等の高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を含むものである。

前記の1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体に係るタンパク質を用いることを特徴とする、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬、或いは糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬のスクリーニング方法につき、下記の通り詳述する。

40

S M I N T及びS G L T hは、1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体活性を有している。生活習慣の変化に伴い、特にグルコース、フルクトースやマンノース等の糖代謝の流れが変化している、糖尿病性合併症、糖尿病、肥満症などの関連疾患においては、エネルギーが体内に蓄積することがその病態の一因ともなっている。1, 5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体は、腎臓でのグルコース、フルクトース及びマンノースの再吸収又は細胞内取り込み、或いは小腸でのこれらの糖吸収に関与し、糖質の流れを制御することによってエネルギーの流れを制御し

50

ている。したがって、1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体を阻害することによって糖エネルギーの流れを調節することができると考えられ、1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体の阻害薬はエネルギーバランスの乱れが病態に關与する疾患、即ち糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症や高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療に有用である。

#### 【0112】

発明Pのスクリーニング方法は、例えば、以下の方法により行うことができる。まず、1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体活性を有する前記タンパク質をコードするDNA分子を適当な発現ベクターに組み込み、それを適当な宿主細胞に導入し、適当な条件下にて培養して発明Pのタンパク質を発現させる。スクリーニングを実施するために前記タンパク質を発現させるのに使用できる適当な発現ベクターとしては、宿主細胞が動物細胞の場合はpCIneo、pCDNA、pME18Sを例示することができ、大腸菌の場合はpBluescriptII、pGEMEX-1を例示することができ、また昆虫細胞ではpBacPAK8-GUS(トランスファー用ベクター) / BacPAK6(ウイルスDNA)などを例示することができる。また、適当な宿主細胞としては、例えばCOS-7細胞などの動物細胞、Sf9細胞などの昆虫細胞、または大腸菌などの原核細胞LB培地(大腸菌)などが例示される。

次いで、先に調製した前記タンパク質発現細胞(例えば、SMINTを発現させたCOS-7細胞など)を用いて、例えば、以下のような操作を行う。まず、塩化ナトリウムを含む取り込み用緩衝液には、非放射ラベル体と<sup>14</sup>Cラベル体のメチル - D - グルコピラノシドを最終濃度が1mMとなるように混和して添加する。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mMメチル - D - グルコピラノシドを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とする。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、取り込み用緩衝液において塩化ナトリウムに替えて塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製する。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(メチル - D - グルコピラノシドを含まない基礎取り込み用緩衝液)を加え、37°Cで10分間静置する。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、各測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を加え37°Cで静置する。1時間後に測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体メチル - D - グルコピラノシドを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄する。0.2mol/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に移す。マイクロシンチ40を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウントにて放射活性を計測する。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、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する。試験化合物におけるメチル - D - グルコピラノシド取り込み量が極めて低い、或いは実質的ゼロの場合、加えた試験化合物は効果的な阻害薬として判断される。

#### 【0113】

上記スクリーニング方法は、当業者の常識の範囲において適宜変更を加えることができる。また、上記スクリーニング方法等により1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害活性を確認することができる、1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害薬を有効成分として含有することにより、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬；糖尿病性腎症等の糖尿病性合併症の予防又は進展阻止薬；或いは糖尿病等の高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を製造することができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0114】

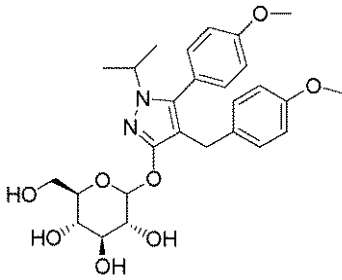
発明Pの内容を以下の実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、発明Pはその内容に限定されるものではない。

#### 【実施例】

【 0 1 1 5 】

実施例 1

【 化 2 6 】



10

第 1 工程

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソチオプロパン酸 = O - ベンジルエステル

ナトリウムアミド ( 1 . 6 g ) のトルエン ( 5 0 m L ) 懸濁液にジチオ炭酸 = O - ベンジルエステル = S - メチルエステル ( 4 . 0 g ) と 4 - メトキシベンゾフェノン ( 3 . 0 g ) の混合物を室温に加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物に塩酸水溶液 ( 2 m o l / L 、 8 0 m L ) を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 : ヘキサン / 塩化メチレン = 5 / 1 - 2 / 1 ) にて精製し標記化合物 ( 3 . 4 g ) を得た。

20

【 0 1 1 6 】

第 2 工程

3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソチオプロパン酸 = O - ベンジルエステル ( 0 . 6 0 g ) 及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩 ( 0 . 2 9 g ) のアセトニトリル ( 2 m L ) 懸濁液にトリエチルアミン ( 0 . 8 1 g ) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 塩化メチレン = 3 / 1 - 1 / 3 ) にて精製し標記化合物 ( 0 . 4 0 g ) を得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) p p m :

1.41 ( 6H, d, J=6.6Hz ), 3.85 ( 3H, s ), 4.30-4.45 ( 1H, m ), 5.21 ( 2H, s ), 5.63 ( 1H, s ), 6.90-7.00 ( 2H, m ), 7.20-7.40 ( 5H, m ), 7.40-7.55 ( 2H, m )

【 0 1 1 7 】

第 3 工程

3 - ベンジルオキシ - 4 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 0 . 4 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 5 m L ) 溶液に、80 でオキシ塩化リン ( 0 . 2 3 g ) を加え、80 にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m o l / L 、 5 m L ) 加え、ジエチルエーテルにて抽出した。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、標記化合物 ( 0 . 4 2 g ) を得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) p p m :

1.39 ( 6H, d, J=6.5Hz ), 3.87 ( 3H, s ), 4.25-4.40 ( 1H, m ), 5.41 ( 2H, s ), 6.95-7.05 ( 2H, m ), 7.25-7.40 ( 5H, m ), 7.50-7.60 ( 2H, m ), 9.57 ( 1H, s )

【 0 1 1 8 】

第 4 工程

[ 3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] = ( 4 - メトキシフェニル ) = メタノール

50

3 - ベンジルオキシ - 4 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 0 . 1 4 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 . 8 m L ) 溶液に室温で 4 - メトキシフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 ( 0 . 5 m o l / L、0 . 9 6 m L ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1 - 2 / 1 ) で精製し、標記化合物 ( 0 . 1 1 g ) を得た。

【 0 1 1 9 】

第 5 工程

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

[ 3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] = ( 4 - メトキシフェニル ) = メタノール ( 0 . 1 1 g ) のエタノール ( 4 m L ) 溶液に、触媒量の 1 0 % パラジウム炭素末を加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を減圧下留去し、標記化合物 ( 0 . 0 7 6 g ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) p p m :

1.36 (6H, d, J=6.6Hz), 3.55 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.20 (5H, m)

【 0 1 2 0 】

第 6 工程

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

1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン ( 0 . 0 6 6 g )、アセトプロモ - - D - グルコース ( 0 . 3 9 g ) 及びベンジル ( n - トリブチル ) アンモニウムブロミド ( 0 . 0 3 3 g ) の塩化メチレン ( 4 m L ) 懸濁液に水酸化ナトリウム ( 5 m o l / L、0 . 3 7 m L ) を加え、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた粗精製の 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル] - 3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 H - ピラゾールをメタノール ( 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 . 3 6 m L ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール ( 0 . 5 m L )、水 ( 2 m L ) 及び 1 0 % クエン酸水溶液 ( 3 m L ) を加え、O D S 固層抽出 ( 洗浄溶媒 : 水、溶出溶媒 : メタノール ) にて精製した。さらに逆相分取カラムクロマトグラフィー ( 資生堂社製 C A P S E L L P A C C 1 8 U G 8 0、5 u m、2 0 x 5 0 m m、流速 3 0 m L / 分リニアグラジェント、水 / メタノール = 9 0 / 1 0 - 1 0 / 9 0 ) で精製し、標記化合物 ( 0 . 0 4 7 g ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D <sub>3</sub> O D ) p p m :

1.32 (3H, d, J=7.8Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.9Hz), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.75-3.86 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.15-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【 0 1 2 1 】

実施例 2 - 7 4

実施例 1 と同様の方法で対応する原料化合物を用いて、適宜保護基を導入して反応をして、表 1 ~ 1 4 記載の化合物を合成した。

【表 1】

| 实施例番号 | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:   |
|-------|-------|---|
| 实施例2  |       | 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.95-7.25 (7H, m), 7.35-7.50 (3H, m)  |
| 实施例3  |       | 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.62 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.7, 12.2Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.2Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m) |
| 实施例4  |       | 1.34 (9H, s), 3.25-3.55 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.6, 12.1Hz), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.20 (5H, m), 7.30-7.45 (3H, m)   |
| 实施例5  |       | 1.34 (9H, s), 3.25-3.50 (6H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 5.20-5.35 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m)   |
| 实施例6  |       | 3.30-3.50 (4H, m), 3.67 (1H, d, J=15.6Hz), 3.70 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.76 (1H, d, J=15.6Hz), 3.87 (1H, dd, J=1.9, 12.0Hz), 5.35-5.45 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.15-7.40 (8H, m)   |

10

20

30

【 0 1 2 2 】

【表 2】

| 実施例番号  | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|--------|-------|--|
| 実施例 7  |       | 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.40 (11H, m)  |
| 実施例 8  |       | 1.34 (9H, s), 3.25-3.50 (6H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 5.20-5.35 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m)  |
| 実施例 9  |       | 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-2.10 (6H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.65-3.72 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.30-4.45 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.50 (3H, m)         |
| 実施例 10 |       | 3.20-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.3, 11.9Hz), 3.73 (1H, d, J=15.8Hz), 3.83 (1H, d, J=15.8Hz), 3.87 (1H, dd, J=1.7, 11.9Hz), 5.35-5.45 (1H, m), 7.00-7.40 (15H, m)   |
| 実施例 11 |       | 3.30-3.50 (4H, m), 3.69, (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.73 (1H, d, J=15.7Hz), 3.82 (1H, d, J=15.7Hz), 3.87 (1H, dd, J=1.9, 12.0Hz), 5.35-5.45 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m)                                      |
| 実施例 12 |       | 1.45-1.60 (2H, m), 1.80-2.10 (6H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.63 (1H, d, J=15.5Hz), 3.68 (1H, d, J=15.5Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.3, 12.2Hz), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.30-4.45 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.10-7.25 (4H, m), 7.35-7.50 (3H, m) |

10

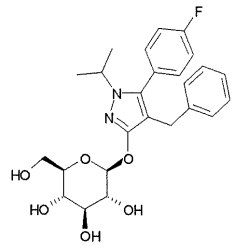
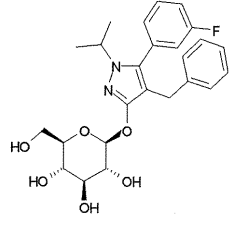
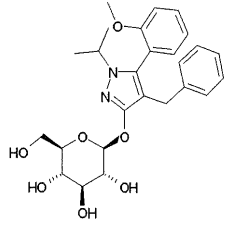
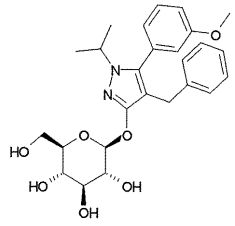
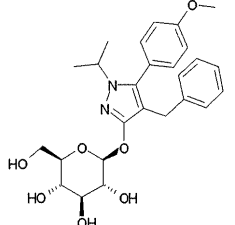
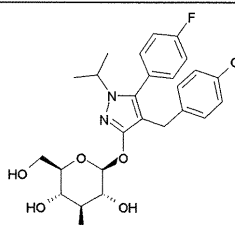
20

30

40

【 0 1 2 3 】

【表 3】

| 実施例番号  | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:   |
|--------|---|---|
| 実施例 13 |    | 1.30-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.50-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.95-7.25 (9H, m)   |
| 実施例 14 |    | 1.34 (3H, d, J=6.8Hz), 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.6, 12.0Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.80-7.25 (8H, m), 7.35-7.50 (1H, m)  |
| 実施例 15 |    | 1.20-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.50-3.75 (6H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.90-7.15 (8H, m), 7.35-7.45 (1H, m)  |
| 実施例 16 |  | 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.6, 12.2Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (1H, m)      |
| 実施例 17 |  | 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (4H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.90-7.20 (9H, m)  |
| 実施例 18 |  | 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.61 (1H, d, J=15.8Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.10-7.25 (4H, m) |

10

20

30

40

【 0 1 2 4 】

【表 4】

| 実施例番号  | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|--------|-------|--|
| 実施例 19 |       | 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.58 (1H, d, J=15.7Hz), 3.63 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.80-7.10 (4H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m)           |
| 実施例 20 |       | 1.20-1.40 (6H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 3.60-3.75 (7H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.85-7.10 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m)  |
| 実施例 21 |       | 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 1.34 (3H, d, J=6.4Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.62 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (7H, m), 3.83 (1H, d, J=2.2, 12.1Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.60-6.80 (4H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m) |
| 実施例 22 |       | 1.30-1.40 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.79 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.12 (1H, m), 7.13-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m)                  |
| 実施例 23 |       | 1.33 (3H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 3.25-3.55 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.55-6.70 (3H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.50 (3H, m)               |
| 実施例 24 |       | 3.20-3.55 (4H, m), 3.55-3.85 (4H, m), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 5.40-5.50 (1H, m), 6.80-7.50 (14H, m)  |

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】



【表 5】

| 実施例番号 | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:  |
|-------|-------|--|
| 実施例25 |       | 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.8, 12.0Hz), 3.77 (1H, d, J=15.8Hz), 3.86 (1H, dd, J=1.8, 12.0Hz), 3.87 (1H, d, J=15.8Hz), 5.30-3.40 (1H, m), 7.00-7.50 (14H, m)   |
| 実施例26 |       | 3.30-3.55 (4H, m), 3.65 (1H, d, J=15.4Hz), 3.70 (1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.73 (1H, d, J=15.4Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 5.40-5.50 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.90-7.05 (5H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m)  |
| 実施例27 |       | 3.30-3.55 (4H, m), 3.55-3.95 (7H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.55 (11H, m)   |
| 実施例28 |       | 1.55-1.85 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.50-3.75 (6H, m), 3.85 (1H, dd, J=1.9, 12.2Hz), 4.45-4.60 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.50 (3H, m)  |
| 実施例29 |       | 1.30-1.40 (6H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.1, 12.2Hz), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.3, 12.2Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m)                        |
| 実施例30 |       | 1.15-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 5.15-5.35 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.10 (4H, m), 7.45-7.70 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m)   |
| 実施例31 |       | 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.35 (3H, d, J=6.7Hz), 3.30-3.55 (4H, m), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.71 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.84 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.95-7.20 (5H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.65-7.55 (1H, m) |

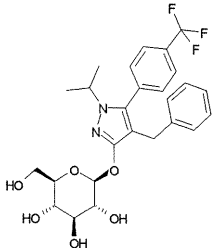
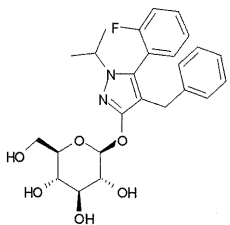
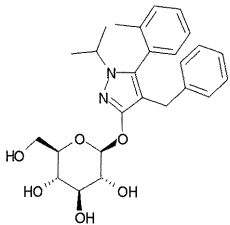
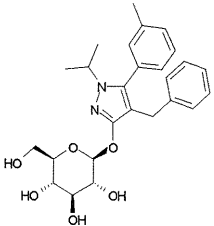
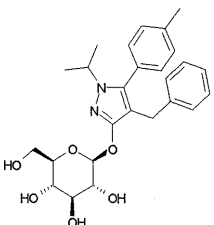
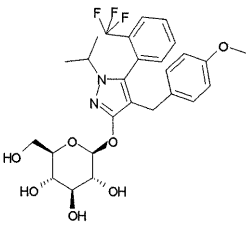
10

20

30

40

【表 6】

| 実施例番号 | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:  |
|-------|---|--|
| 実施例32 |    | 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.35 (3H, d, J=6.4Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.95-7.20 (5H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m)  |
| 実施例33 |    | 1.20-1.45 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.50-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.90-7.30 (8H, m), 7.40-4.55 (1H, m)  |
| 実施例34 |    | 1.15-1.40 (6H, m), 1.80-1.90 (3H, m), 3.30-3.5 (6H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 6.98-7.12 (4H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m)  |
| 実施例35 |  | 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.31 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.2, 11.9Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.2 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m) |
| 実施例36 |  | 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.8Hz), 2.38 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.1Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.95-7.20 (7H, m), 7.20-7.30 (2H, m)   |
| 実施例37 |  | 1.15-1.40 (6H, m), 3.20-3.50 (5H, m), 3.60-3.90 (7H, m), 5.15-5.35 (1H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m)  |

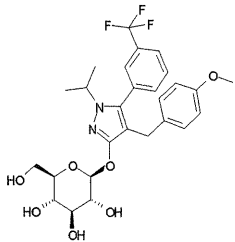
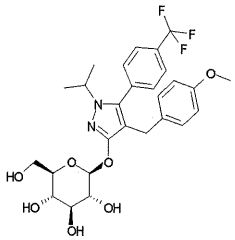
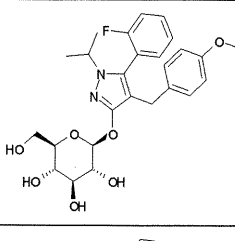
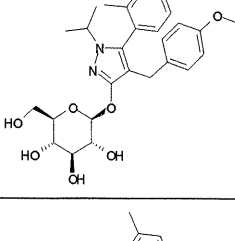
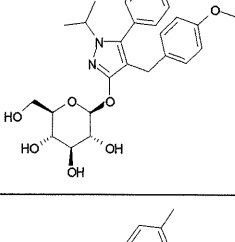
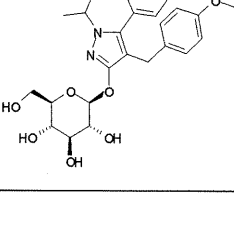
10

20

30

40

【表 7】

| 实施例番号 | 化学構造式   | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|-------|---|---|
| 实施例38 |    | 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.62 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.85 (1H, d, J=2.3, 12.1Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 5.20-5.35 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.55-7.80 (2H, m) |
| 实施例39 |    | 1.34 (3H, d, J=6.4Hz), 1.35 (3H, d, J=6.8Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.59 (1H, d, J=15.7Hz), 3.64 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.65-7.80 (2H, m)                              |
| 实施例40 |   | 1.20-1.40 (6H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.40-7.55 (1H, m)  |
| 实施例41 |  | 1.15-1.40 (6H, m), 1.85-1.95 (3H, m), 3.30-3.60 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.15-7.40 (3H, m)  |
| 实施例42 |  | 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 2.32 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.55 (1H, d, J=15.8Hz), 3.60 (1H, d, J=15.8Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.05 (4H, m), 7.20-7.35 (2H, m)     |
| 实施例43 |  | 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 2.38 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.5Hz), 3.61 (1H, d, J=15.5Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)                |

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

【表 8】

| 実施例番号 | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:   |
|-------|-------|---|
| 実施例44 |       | 0.72 (3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.60-2.74 (1H, m), 3.71 (3H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m)   |
| 実施例45 |       | 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 3.20-3.55 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.61 (1H, d, J=15.8Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m)   |
| 実施例46 |       | 1.25-1.40 (12H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.00 (4H, m), 7.00-7.15 (2H, m)  |
| 実施例47 |       | 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2Hz), 3.20-3.55 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (2H, m)   |
| 実施例48 |       | 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 1.25-1.40 (6H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 3.20-3.47 (4H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.4Hz, 12.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.0Hz), 4.01 (2H, t, J=6.6Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=7.3Hz), 6.71 (2H, d, J=9.0Hz), 6.85-7.05 (4H, d, m), 7.08 (2H, d, J=9.0Hz) |

10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

【表 9】

| 実施例番号 | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|-------|-------|---|
| 実施例49 |       | 0.90-1.03 (6H, m), 1.25-1.40 (6H, m), 1.60-1.79 (4H, m), 3.20-3.48 (4H, m), 3.52-3.65 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=5.4Hz, 12.1Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.1Hz, 12.1Hz), 4.15-4.35 (2H, m), 5.17 (1H, d, J=7.1Hz), 6.70 (2H, d, J=8.8Hz), 6.85-7.00 (4H, d, m), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz)                    |
| 実施例50 |       | 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.55-2.05 (8H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.5, 12.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.00 (4H, m), 7.00-7.15 (2H, m) |
| 実施例51 |       | 1.30-1.35 (12H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (2H, m)   |
| 実施例52 |       | 1.25-1.35 (12H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.1, 12.0Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 6.99-7.10 (4H, m)  |
| 実施例53 |       | 1.23 (3H, q, J=7.2Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.63 (1H, d, J=15.6Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.80-3.95 (3H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m)   |

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

【表 10】

| 実施例番号 | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|-------|-------|--|
| 実施例54 |       | 0.69 (3H, d, J=6.6Hz), 0.71 (3H, d, J=6.9Hz), 1.90-2.10 (1H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.58 (1H, d, J=15.7Hz), 3.63 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (6H, m), 3.84 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m)   |
| 実施例55 |       | 1.30-1.35 (6H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.66 (1H, d, J=15.6Hz), 3.70 (1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.84 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (4H, m)  |
| 実施例56 |       | 0.93 (6H, d, J=6.6Hz), 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.53 (2H, d, J=7.3Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.8Hz), 3.62 (1H, d, J=15.8Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.0, 11.9Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)                |
| 実施例57 |       | 0.85-0.95 (3H, m), 1.20-1.45 (10H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)  |
| 実施例58 |       | 0.96 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.8Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.3, 12.9Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m) |

10

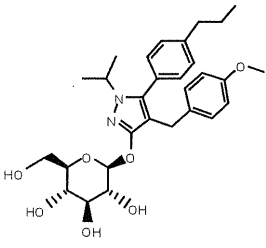
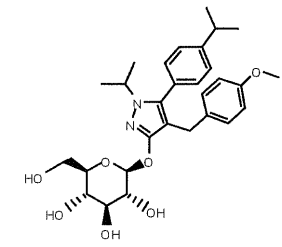
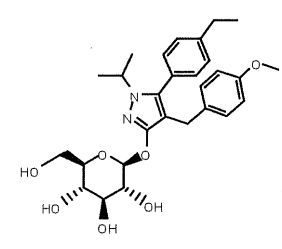
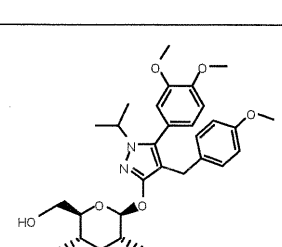
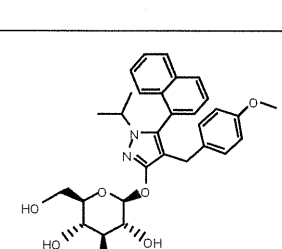
20

30

40

【0131】

【表 1 1】

| 实施例番号 | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:  |
|-------|---|--|
| 实施例59 |    | 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)   |
| 实施例60 |    | 1.28 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.05 (1H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.3, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)                        |
| 实施例61 |   | 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 2.69 (2H, q, J=7.7Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.1Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m) |
| 实施例62 |  | 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.57 (1H, d, J=15.8Hz), 3.62 (3H, s), 3.63 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.8, 12.2Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=2.7, 12.2Hz), 3.85 (3H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.70-6.80 (3H, m), 6.90-7.05 (3H, m)                                      |
| 实施例63 |  | 1.20-1.30 (6H, m), 3.30-3.70 (9H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m)  |

10

20

30

40

【 0 1 3 2 】

【表 1 2】

| 実施例番号 | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|-------|-------|--|
| 実施例64 |       | 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), 1.36 (3H, d, J=6.5Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.85 (1H, dd, J=2.5, 12.1Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.65-6.70 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m) |
| 実施例65 |       | 1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.8Hz), 3.62 (1H, d, J=15.8Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 11.9Hz), 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J=2.2, 11.9Hz), 3.90 (3H, s), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m)  |
| 実施例66 |       | 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), 1.36 (3H, d, J=6.2Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.62 (1H, d, J=16.2Hz), 3.67 (1H, d, J=16.2Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.84 (1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.50 (4H, m)  |
| 実施例67 |       | 1.31 (3H, d, J=6.6Hz), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 2.15 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55 (1H, d, J=15.5Hz), 3.60 (1H, dd, J=15.5Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 3.85 (3H, s), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 6.90-7.05 (4H, m)  |
| 実施例68 |       | 1.32 (6H, t, J=6.2Hz), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.83 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.10 (4H, m)  |

10

20

30

40

【 0 1 3 3 】



【表 1 3】

| 实施例番号 | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|-------|-------|---|
| 实施例69 |       | 1.30-1.35 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.3, 12.1Hz), 3.83 (1H, dd, J=2.2, 12.1 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.58 (2H, q, J=8.5Hz), 5.15-5.30 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m)                |
| 实施例70 |       | 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.63 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.85 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 4.45-4.60 (2H, m), 5.32-5.38 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m)  |
| 实施例71 |       | 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.9Hz), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 11.9Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.58 (2H, q, J=8.5Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m) |
| 实施例72 |       | 1.30-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60 (1H, d, J=15.7Hz), 3.62 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.2Hz), 3.71 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.1, 12.2Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 6.68-6.75 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m)       |
| 实施例73 |       | 1.20-2.30 (3H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 3.20-3.90 (10H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 6.60-7.40 (8H, m)  |

10

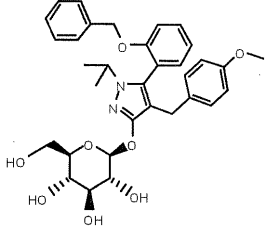
20

30

40

【 0 1 3 4】

【表 1 4】

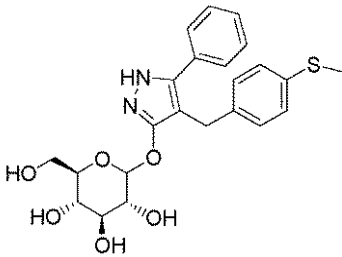
| 実施例番号 | 化学構造式   | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|-------|---|--|
| 実施例74 |  | 1.15-1.30 (6H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 4.75-5.20 (3H, m), 6.50-7.50 (13H, m) |

10

【 0 1 3 5】

実施例 7 5

【化 2 7】



20

## 第 1 工程

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

メチルチオベンジルアルコール ( 0 . 3 1 g ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 2 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 溶液にメタンスルホニルクロリド ( 0 . 2 3 g ) を加え、室温で 1 時間攪拌後、反応混合物の不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸 ( 4 - メチルチオ ) ベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム ( 6 0 % , 0 . 0 8 0 g ) 及び 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパン酸 = エチルエステル ( 0 . 3 8 g ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 1 m L ) 懸濁液に加え、6 0 にて一晚攪拌した。反応混合物にヒドラジーン水和物 ( 0 . 6 0 g ) を加え、6 0 にて 6 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣に水を加えた後、攪拌した。静置後、デカントにより水を除去し、残渣に再び水を加えた。攪拌し、静置後、デカントにより水を除去した。残渣を減圧下乾燥し、ジエチルエーテル及びヘキサンを加えた。析出物をろ取り、水及びヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し標記化合物 ( 0 . 3 7 g ) を得た。

30

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m :

2.41 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.05-7.50 (9H, m)

【 0 1 3 6】

## 第 2 工程

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

4 - [ ( 4 - メチルチオフェニル ) メチル ] - 5 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン ( 0 . 0 8 7 g ) 、アセトプロモ - - D - グルコース ( 0 . 6 2 g ) 及びベンジルトリ ( n - ブチル ) アンモニウムプロミド ( 0 . 0 5 4 g ) の塩化メチレン ( 3 m L ) 懸濁液に水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 m o L / L , 0 . 9 m L ) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた粗精製の 4 - [ ( 4 - メチルチオフェニル ) メチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラアセチル - - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 H - ピラゾールをメタノール ( 5 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 . 2 8 m L ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応

40

50

混合物に酢酸 ( 0 . 0 9 0 g ) を加え、溶媒を留去した。残渣に水 ( 5 m L ) を加え、O D S 固層抽出 ( 洗浄溶媒 : 水 / メタノール = 5 / 1 、溶出溶媒 : メタノール ) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1 - 7 / 1 ) にて精製し標記化合物 ( 0 . 0 3 3 g ) を得た。

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

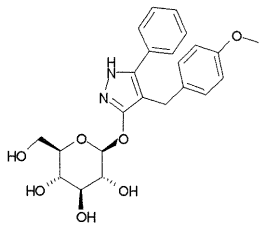
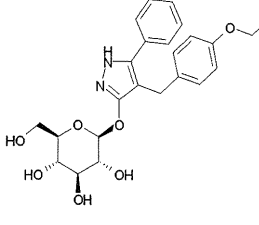
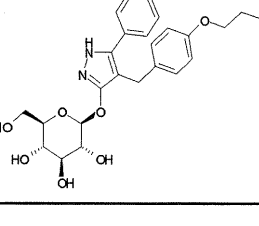
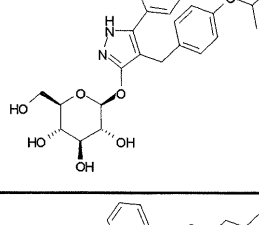
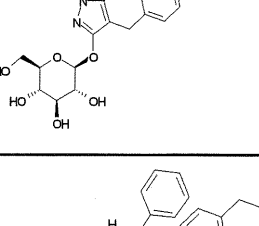
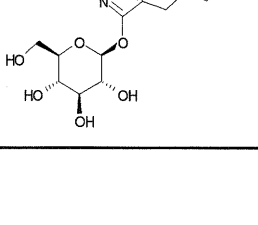
3.30-3.45 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=4.7, 11.8\text{Hz}$ ), 3.80-3.95 (3H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.30-7.45 (5H, m)

実施例 7 6 - 8 5

実施例 7 5 と同様の方法で対応する原料化合物を用いて表 1 5 ~ 1 6 記載の化合物を合成した。

【 0 1 3 7 】

【表 15】

| 実施例番号 | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:   |
|-------|---|---|
| 実施例76 |    | 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78-3.95 (3H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m)   |
| 実施例77 |    | 1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 3.96 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10-5.25 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m)               |
| 実施例78 |   | 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.95 (5H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m)                   |
| 実施例79 |  | 1.20-1.30 (6H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m)                       |
| 実施例80 |  | 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.95 (5H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.70-7.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m) |
| 実施例81 |  | 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.30-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.95 (3H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.30-7.45 (5H, m)                                  |

10

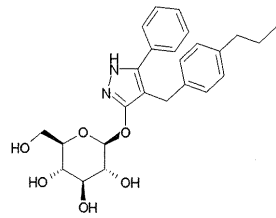
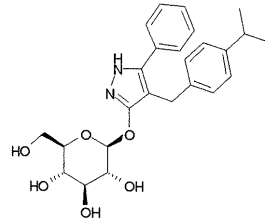
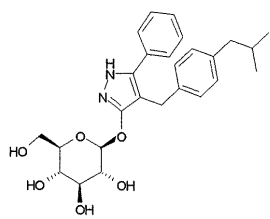
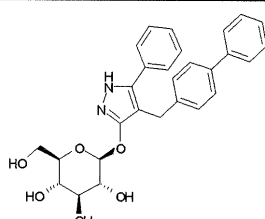
20

30

40

【0138】

【表 16】

| 実施例番号 | 化学構造式   | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|-------|---|--|
| 実施例82 |    | 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.45-4.55 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.30-7.50 (5H, m)                        |
| 実施例83 |    | 1.15-1.25 (6H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.50 (5H, m)   |
| 実施例84 |    | 0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.40 (2H, d, J=7.4Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-4.00 (3H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m) |
| 実施例85 |  | 3.30-3.50 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J=4.9, 12.1Hz), 3.86 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 1.93 (1H, d, J=16.4Hz), 4.01 (1H, d, J=16.4Hz), 5.15-5.30 (1H, m), 5.20-7.60 (14H, m)                                 |

10

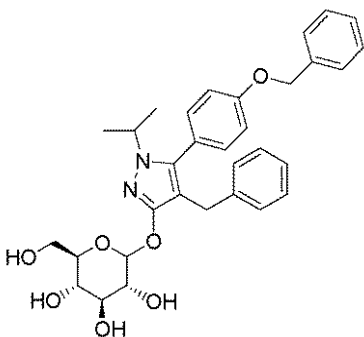
20

【0139】

30

実施例 86

【化 28】



40

4 - ベンジル - 5 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 3 - ( - D - グルコピラノシル  
オキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - ベンジル - 3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシフェ  
ニル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0 . 0 2 g ) および炭酸カリウム ( 0 .  
0 1 7 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) 懸濁液に、室温でベンジルプロ  
ミドを加えた。反応混合物を 5 0 で 3 時間攪拌した。塩酸水溶液 ( 1 m o l / L ) にて  
酸性として酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶

50

媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、標記化合物を得た。

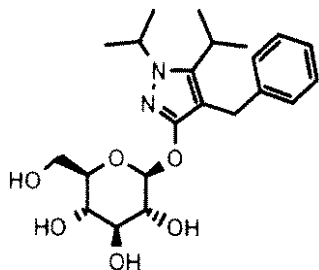
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm :

1.32 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.33 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.20-3.50 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd,  $J=2.5, 12.2\text{Hz}$ ), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.15 (2H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.95-7.20 (9H, m), 7.20-7.50 (5H, m)

【0140】

実施例 87

【化29】



10

### 第1工程

#### 4 - メチル - 3 - オキソチオペンタン酸 = O - ベンジルエステル

ナトリウムアミド (3.9 g) のトルエン (150 mL) 懸濁液にジチオ炭酸 = O - ベンジルエステル = S - メチルエステル (9.9 g) と 3 - メチル - 2 - ブタノン (4.3 g) の混合物を室温に加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を塩酸水溶液 (1 mol / L, 500 mL) に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1) にて精製し、標記化合物 (4.6 g) を得た。

20

【0141】

### 第2工程

#### 3 - ベンジルオキシ - 1, 5 - ジイソプロピル - 1H - ピラゾール

4 - メチル - 3 - オキソチオペンタン酸 = O - ベンジルエステル (0.84 g) 及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.52 g) のアセトニトリル (4 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (1.4 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層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：ヘキサン / 塩化メチレン = 1 / 1 ~ 2 / 3) にて精製し、標記化合物 (0.44 g) を得た。

30

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

1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (2H, m)

### 第3工程

#### 3 - ベンジルオキシ - 4 - ホルミル - 1, 5 - ジイソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 1, 5 - ジイソプロピル - 1H - ピラゾール (0.44 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、80 でオキシ塩化リン (0.31 g) を加え、80 にて30分間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1 mol / L) を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (0.42 g) を得た。

40

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

1.36 (6H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.45 (6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.40-3.60 (1H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.30 (2H, s), 7.25-7.43 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 9.82 (1H, s)

【0142】

### 第4工程

50

4 - ベンジル - 1 , 5 - ジイソプロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール 3 - オン  
 3 - ベンジルオキシ - 4 - ホルミル - 1 , 5 - ジイソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0 . 2 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) 溶液に室温でフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン ( 1 m o l / L , 1 . 5 m L ) 溶液を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1 - 2 / 1 ) にて精製し、付加体 ( [ 3 - ベンジルオキシ - 1 , 5 - ジイソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] = フェニル = メタノール ) を得た。得られた付加体をエタノールに溶解し、触媒量の 1 0 % パラジウム炭素末を加え、水素雰囲気下室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、標記化合物 ( 0 . 1 6 g ) を得た。

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

1.16 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.41 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.95-3.10 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.25-4.45 (1H, m), 7.10-7.7.18 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m)

【 0 1 4 3 】

第 5 工程

4 - ベンジル - 3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 , 5 - ジイソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - ベンジル - 1 , 5 - ジイソプロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール 3 - オン ( 0 . 0 7 8 g ) 、アセトブトモ - - D - グルコース ( 0 . 6 2 g ) 及びベンジル ( n - トリブチル ) アンモニウムブロミド ( 0 . 0 5 4 g ) の塩化メチレン ( 4 m L ) 懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 m o l / L , 0 . 6 m L ) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) で精製した。得られた粗精製の 4 - ベンジル - 3 - 1 , 5 - ジイソプロピル - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラアセチル - - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 H - ピラゾールをメタノール ( 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 . 5 8 m L ) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に 1 0 % クエン酸水溶液を加え、酸性として O D S 固層抽出 ( 洗浄溶媒 : 水、溶出溶媒 : メタノール ) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ) にて精製し、標記化合物 ( 0 . 1 1 g ) を得た。

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

1.10-1.20 (6H, m), 1.39 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd,  $J=5.4, 12.1\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, dd,  $J=2.5, 12.1\text{Hz}$ ), 3.79 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.25 (5H, m)

実施例 8 8 - 1 0 1

実施例 8 7 と同様の方法にて対応する原料化合物を用いて表 1 7 ~ 1 9 記載の化合物を合成した。

【 0 1 4 4 】

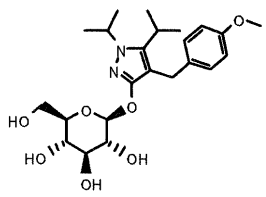
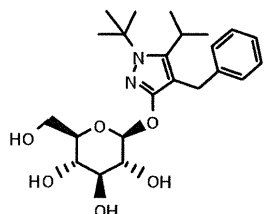
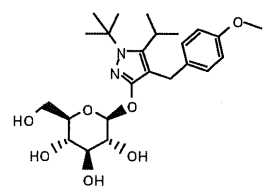
10

20

30

40

【表 17】

| 实施例番号 | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm:}$  |
|-------|---|---|
| 实施例88 |  | 1.14 (3H, d, J=7.4Hz), 1.15 (3H, d, J=7.0Hz), 1.38 (3H, d, J=7.0Hz), 1.40 (3H, d, J=6.8Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.3, 11.9Hz), 3.68-3.90 (6H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)             |
| 实施例89 |  | 1.14 (3H, d, J=7.1Hz), 1.17 (3H, d, J=7.1Hz), 1.60 (9H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J=5.2, 12.1Hz), 3.79 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 3.86 (1H, d, J=16.7Hz), 3.92 (1H, d, J=16.7Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05-7.25 (5H, m)                    |
| 实施例90 |  | 1.15 (3H, d, J=7.2Hz), 1.18 (3H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.5, 12.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.78 (1H, d, J=16.6Hz), 3.80 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 3.84 (1H, d, J=16.6Hz), 5.18 (1H, d, J=7.1Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m) |

10

20

【 0 1 4 5 】



【表 1 8】

| 実施例番号 | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm}:$  |
|-------|-------|---|
| 実施例91 |       | 1.04 (3H, d, J=7.0Hz), 1.06 (3H, d, J=7.1Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.3, 11.9Hz), 3.83 (1H, dd, J=1.9, 11.9Hz), 3.89 (1H, d, J=16.4Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.35-7.55 (5H, m)  |
| 実施例92 |       | 1.05 (3H, d, J=7.1Hz), 1.07 (3H, d, J=7.9Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.3, 11.9Hz), 3.82 (1H, d, J=16.1Hz), 3.83 (1H, dd, J=2.0, 11.9Hz), 3.90 (1H, d, J=16.1Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m)  |
| 実施例93 |       | 1.00-1.10 (6H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.5, 11.9Hz), 3.75 (3H, s), 3.77-3.95 (3H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.50 (2H, m)   |
| 実施例94 |       | 1.36 (3H, d, J=6.9Hz), 1.39 (3H, d, J=6.3Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.10-2.35 (4H, m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J=5.5, 12.1Hz), 3.75 (1H, dd, J=2.5Hz), 3.85 (1H, d, J=16.7Hz), 3.91 (1H, d, J=16.7Hz), 4.35-4.50 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.30 (5H, m)  |
| 実施例95 |       | 1.05-1.35 (3H, m), 1.38 (3H, d, J=6.4Hz), 1.39 (3H, d, J=6.9Hz), 1.40-1.80 (7H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.5, 12.1Hz), 3.78 (1H, dd, J=2.4, 12.1Hz), 3.80 (1H, d, J=16.3Hz), 3.86 (1H, d, J=16.3Hz), 4.45-4.60 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.25 (5H, m)   |
| 実施例96 |       | 1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 1.37 (3H, d, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.10-2.35 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.76 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 3.78 (1H, d, J=16.8Hz), 3.84 (1H, d, J=16.8Hz), 4.35-4.50 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m) |

10

20

30

40

【表 19】

| 实施例番号  | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm:}$   |
|--------|-------|--|
| 实施例97  |       | 1.05-1.35 (3H, m), 1.328 (3H, d, J=6.6Hz), 1.39 (3H, d, J=7.1Hz), 1.40-1.80 (7H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.5, 12.1), 3.70-3.85 (6H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)                            |
| 实施例98  |       | 1.05-1.15 (6H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.3, 11.9Hz), 3.75 (3H, s), 3.74-3.95 (3H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m), 7.45-7.60 (1H, m)   |
| 实施例99  |       | 0.95-1.10 (6H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, 5.0, 11.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.95 (4H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m)  |
| 实施例100 |       | 0.82 (3H, d, J=6.7Hz), 0.83 (3H, d, J=6.7Hz), 1.36 (3H, d, J=7.1Hz), 1.37 (3H, d, J=6.7Hz), 1.60-1.80 (1H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.5, 12.0Hz), 3.70-3.85 (3H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.25 (5H, m)                                      |
| 实施例101 |       | 0.83 (3H, d, J=6.6Hz), 0.83 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.7Hz), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 2.34 (1H, d, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 4.30-4.45 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m) |

10

20

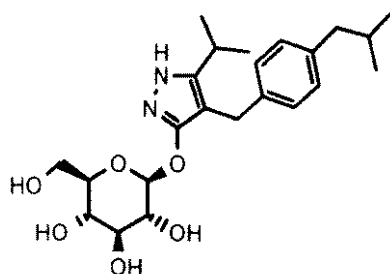
30

40

【0147】

实施例102

【化30】



50

## 第 1 工程

## 4 - イソブチルベンジルアルコール

4 - イソブチルベンズアルデヒド (2.4 g) のメタノール (10 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.85 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (2.3 g) を得た。

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

0.90 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.62 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.75-1.95 (1H, m), 2.47 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.66 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m)

【0148】

## 第 2 工程

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

4 - イソブチルベンジルアルコール (0.33 g) およびトリエチルアミン (0.20 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液にメタンスルホンクロリド (0.23 g) を加え、室温で 1 時間攪拌後、反応混合物の不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸 (4 - イソブチル) ベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム (60%, 0.080 g) および 4 - メチル - 3 - オキソペンタン酸 = メチルエステル (0.29 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (3 mL) 懸濁液に加え、60 にて一晩攪拌した。反応混合物にヒドラジン - 水和物 (0.60 g) を加え、60 にて一晩攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加えて攪拌後、静置した。デカントにより水を除去した。残渣に再び水を加え、攪拌、静置後、デカントにより水を除去した。残渣を減圧下乾燥し、ジエチルエーテルおよびヘキサンを加えた。析出物をろ取し、水およびヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、標記化合物 (0.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm:

0.82 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.05 (6H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.70-1.85 (1H, m), 2.37 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (1H, m), 3.53 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

【0149】

## 第 3 工程

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

4 - [(4 - イソブチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (0.082 g) アセトブトモ - D - グルコース (0.62 g) 及びベンジル (n - トリブチル) アンモニウムプロミド (0.054 g) の塩化メチレン (3 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム水溶液 (5 mol/L, 0.9 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) で精製した。得られた粗精製の 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - イソブチルフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラアセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールをメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液, 0.29 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、固層抽出 (洗浄溶媒: 水、溶出溶媒: メタノール) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン / メタノール = 20 / 1 - 7 / 1) にて精製し、標記化合物 (0.080 g) を得た。

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

0.87 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.11 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (1H, m), 2.41 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0150】

10

20

30

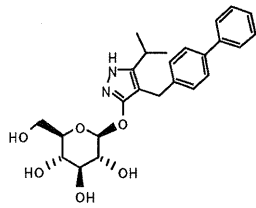
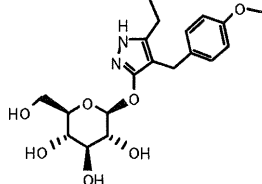
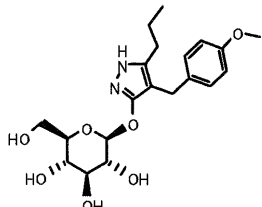
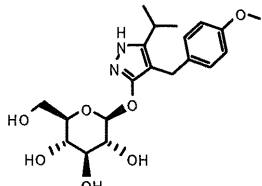
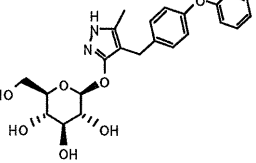
40

50

## 実施例 103 - 118

実施例 102 と同様の方法にて対応する原料化合物を用いて表 20 ~ 22 の化合物を合成した。

【表 20】

| 実施例番号   | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm}:$  |
|---------|---|---|
| 実施例 103 |    | 1.16 (3H, d, J=7.4Hz), 1.16 (3H, d, J=7.2Hz), 2.85-3.00 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.5-7.60 (2H, m) |
| 実施例 104 |    | 1.05 (3H, t, J=7.5Hz), 2.47 (2H, q, J=7.5Hz), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.14 (2H, m)  |
| 実施例 105 |   | 0.82 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)   |
| 実施例 106 |  | 1.12 (3H, d, J=7.4Hz), 1.13 (3H, d, J=7.2Hz), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.75-7.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)   |
| 実施例 107 |  | 2.09 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)   |

10

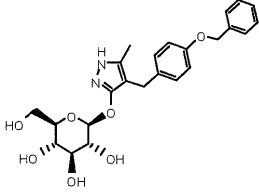
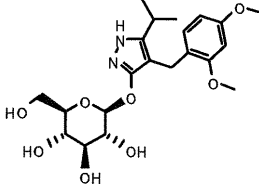
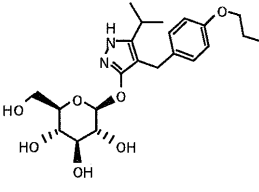
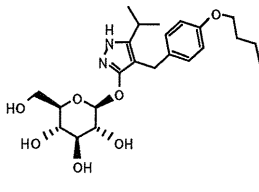
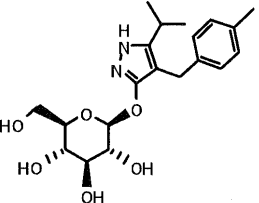
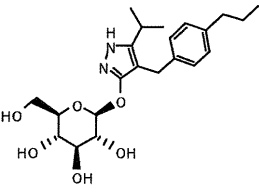
20

30

【 0 1 5 1 】

40

【表 2 1】

| 实施例番号  | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm}:$   |
|--------|---|--|
| 实施例108 |    | 2.04 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.95-5.10 (3H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.50 (5H, m)  |
| 实施例109 |    | 1.10-1.20 (6H, m), 2.58-3.00 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.6, 8.1Hz), 6.47 (1H, d, J=2.6Hz), 6.89 (1H, d, J=8.1Hz)  |
| 实施例110 |    | 1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 1.12 (3H, d, J=7.1Hz), 1.13 (3H, d, J=7.4Hz), 1.70-1.80 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, d, J=16.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=5.1, 12.1Hz), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.84 (1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 3.87 (2H, d, J=6.3Hz), 5.00-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m) |
| 实施例111 |  | 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=6.9Hz), 1.13 (3H, d, J=7.1Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4Hz), 5.00-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)  |
| 实施例112 |  | 1.11 (3H, d, J=7.2Hz), 1.12 (3H, d, J=7.4Hz), 2.26 (3H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 7.0-7.10 (4H, m)  |
| 实施例113 |  | 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.11 (3H, d, J=7.4Hz), 1.12 (3H, d, J=7.4Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)  |

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 2 2】

| 実施例番号  | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ ppm:}$   |
|--------|-------|--|
| 実施例114 |       | 1.12 (3H, d, J=7.9Hz), 1.13 (3H, d, J=6.7Hz), 1.20 (6H, d, J=7.0Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)   |
| 実施例115 |       | 1.13 (3H, d, J=7.2Hz), 1.13 (3H, d, J=7.1Hz), 2.42 (3H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.3, 12.2Hz), 3.70 (1H, d, J=15.8Hz), 3.76 (1H, d, J=15.8Hz), 3.84 (1H, dd, J=1.7, 12.2Hz), 5.05-5.15 (1H, m), 7.15-7.20 (4H, m) |
| 実施例116 |       | 0.95-1.00 (6H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, d, J=6.6Hz), 4.95-5.10 (1H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 6.46 (1H, d, J=2.5Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz)                        |
| 実施例117 |       | 1.22 (9H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.1, 11.8Hz), 3.73 (3H, s), 3.75-3.95 (3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)  |
| 実施例118 |       | 1.05-1.20 (6H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.50-3.75 (3H, m), 3.75-3.95 (7H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m)   |

10

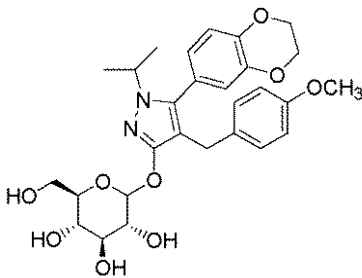
20

30

【 0 1 5 3 】

実施例 1 1 9

【化 3 1】



40

第 1 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル )  
- 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

ジチオ炭酸 = O - ベンジルエステル = S - メチルエステル ( 0 . 9 9 g ) と 1 - ( 2 ,

50

3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) エタノン ( 0 . 8 9 g ) のトルエン ( 2 0 m L ) 溶液にナトリウムアミド ( 0 . 3 9 g ) 室温に加え、室温にて3日間撹拌した。反応混合物に塩酸水溶液 ( 2 m o l / L ) を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣にアセトニトリル ( 5 m L ) 、トリエチルアミン ( 2 . 5 g ) およびイソプロピルヒドラジン塩酸塩 ( 0 . 5 5 g ) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水およびジエチルエーテルを加え、有機層を分取した。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。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン ) にて精製し標記化合物 ( 1 . 8 g ) を得た。

【 0 1 5 4 】

第 2 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 5 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 1 . 8 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 溶液に、80 でオキシ塩化リン ( 0 . 9 7 g ) を加え、80 にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 m o l / L 、 1 0 m L ) 加え、ジエチルエーテルにて抽出した。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。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 塩化メチレン = 1 / 4 ~ 塩化メチレン ) にて精製し標記化合物 ( 0 . 8 6 g ) を得た。

【 0 1 5 5 】

第 3 工程

1 - イソプロピル - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 4 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

3 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 5 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0 . 1 9 g ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 溶液に室温で 4 - メトキシフェニルマグネシウムプロミドのテトラヒドロフラン溶液 ( 1 m o l / L 、 0 . 6 0 m L ) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に少量の水を加え、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた化合物をエタノール ( 1 0 m L ) に溶解し、10%パラジウム炭素末を加え、水素気流下室温にて一晩撹拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を留去し、残渣にエタノールおよびヘキサンを加えた後、析出物をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物 ( 0 . 0 5 6 g ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> )      p p m :

1.35 (6H, d, J=6.7Hz), 3.56 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.15-4.35 (5H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 6.70-6.78 (3H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.60-7.12 (2H, m)

【 0 1 5 6 】

第 4 工程

5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 - イソプロピル - 4 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾール

1 - イソプロピル - 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 4 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン ( 0 . 0 5 2 g ) 、アセトプロモ - D - グルコース ( 0 . 2 8 g ) 及びベンジル ( n - トリブチル ) アンモニウムクロリド ( 0 . 0 2 1 g ) の塩化メチレン ( 4 m L ) 懸濁液に水酸化ナトリウム ( 5 m o l / L 、 0 . 2 7 m L ) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた粗精製の 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1

10

20

30

40

50

, 4] ジオキシソレン - 6 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1H - ピラゾールをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.26 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 mL) 及び10%クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、ODS 固層抽出 (洗浄溶媒: 水、溶出溶媒: メタノール) にて精製した。さらに逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPSELL PAC C18 UG80、5 μm、20 × 50 mm、流速 30 mL / 分リニアグラジェント、水 / メタノール = 90 / 10 - 10 / 90) で精製し、標記化合物 (0.022 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm :

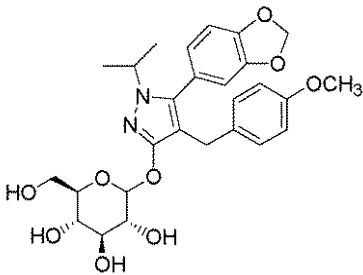
1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.2, 12.0Hz), 4.20-4.35 (5H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.60-6.66 (2H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92-6.98 (2H, m)

【0157】

実施例 120

実施例 119 と同様の方法で対応する原料化合物を用いて以下の化合物を合成した。

【化32】



5 - (ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 5 - イル) - 3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1H - ピラゾール

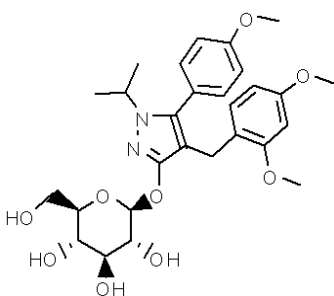
<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm :

1.32 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.61 (1H, d, J=15.7Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.5, 12.2Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.14-5.22 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=1.8Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.0Hz), 6.92-6.98 (2H, m)

【0158】

実施例 121

【化33】



第 1 工程

3 - ベンジルオキシ - 4 - プロモ - 1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラ

10

20

30

40

50



ゾール ( 3 . 7 g ) の塩化メチレン ( 5 0 m L ) 溶液に、0 で臭素 ( 0 . 9 8 m L ) を加え、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、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 塩化メチレン = 2 / 1 ) にて精製し標記化合物 ( 3 . 3 g ) を得た。

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

1.35 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m)

【 0 1 5 9 】

### 第 2 工程

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

3 - ベンジルオキシ - 4 - プロモ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾールのテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 溶液に、- 7 8 アルゴン雰囲気下、 $n$  - ブチルリチウム ( 2 . 6 m o l / L ヘキサン溶液、0 . 8 9 m L ) を加え 3 0 分間攪拌した。反応混合物に、2 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド ( 0 . 5 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 溶液を加え - 7 8 度で 1 時間攪拌した。反応混合物を直接アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた粗精製の [ 3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] = ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) = メタノールをエタノール ( 9 m L ) に溶解し、触媒量の 1 0 % パラジウムカーボンを加え、水素雰囲気下室温にて攪拌した。一晩後、反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物を濾去した。ろ液の溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、不溶物をろ取し減圧下乾燥し、標記化合物 ( 0 . 0 9 g ) を得た。

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

1.34 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4 . 10-4.25 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

【 0 1 6 0 】

### 第 3 工程

3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾール

1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン ( 0 . 0 9 0 g ) 、アセトプロモ - - D - グルコース ( 0 . 4 8 g ) 及びベンジル (  $n$  - トリブチル ) アンモニウムクロリド ( 0 . 0 3 7 g ) の塩化メチレン ( 2 m L ) 懸濁液に水酸化ナトリウム ( 5 m o l / L 、 0 . 4 7 m L ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製した。得られた粗精製の 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) メチル ] - 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 H - ピラゾールをメタノール ( 5 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 . 4 5 m L ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、残渣にメタノール ( 0 . 5 m L ) 、及び 1 0 % クエン酸水溶液 ( 5 m L ) を加え、ODS 固層抽出 ( 洗浄溶媒 : 水、溶出溶媒 : メタノール ) にて精製した。さらに逆相分取カラムクロマトグラフィー ( 資生堂社製 C A P S E L L P A C C 1 8 U G 8 0 、 5  $\mu\text{m}$ 、2 0  $\times$  5 0 m m、流速 3 0 m L / 分リニアグラジェント、水 / メタノール = 9 0 / 1 0 - 1 0 / 9 0 ) で精製し、標記化合物 ( 0 . 0 6 5 g ) を得た。

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

1.33 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.34 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.51 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 3.55 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 3.64 (3H, s), 3.68 (1H, dd,

10

20

30

40

50

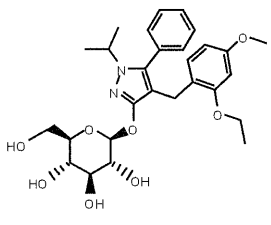
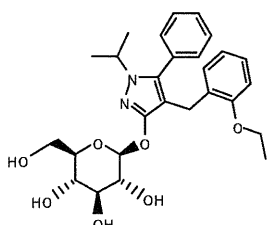
J=5.4, 12.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.75-3.85 (4H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-7.00 (3H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

【 0 1 6 1 】

実施例 1 2 2 - 1 2 8

実施例 1 2 1 と同様の方法にて対応する原料化合物を用いて表 2 0 ~ 2 2 の化合物を合成した。

【 表 2 3 】

| 実施例番号   | 化学構造式  | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|---------|--|--|
| 実施例 122 |   | 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.53 (1H, d, J=16.8Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 3.87 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m) |
| 実施例 123 |  | 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80 (1H, dd, J=2.5, 12.1Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 5.10-5.25 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m)  |

10

20

【 0 1 6 2 】

【表 2 4】

| 实施例番号   | 化学構造式 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:   |
|---------|-------|---|
| 实施例 124 |       | 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.3Hz), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.75-7.85 (4H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.00-7.15 (3H, m)   |
| 实施例 125 |       | 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.61 (1H, d, J=17.0Hz), 3.65 (1H, d, J=17.0Hz), 3.67 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.75-3.85 (4H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.70-7.80 (2H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.00-7.10 (3H, m)  |
| 实施例 126 |       | 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.52 (1H, d, J=16.7Hz), 3.57 (1H, d, J=16.7Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.1, 11.9Hz), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.6, 11.9Hz), 3.87 (1H, q, J=7.1Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.95 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m) |
| 实施例 127 |       | 1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.67 (2H, q, J=7.6Hz), 3.15-3.45 (4H, m), 3.52 (1H, d, J=16.4Hz), 3.56 (1H, d, J=16.4Hz), 3.63 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)                            |
| 实施例 128 |       | 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.52 (1H, d, J=16.7Hz), 3.56 (1H, dd, J=16.7Hz), 3.62 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J=2.5, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)                               |

10

20

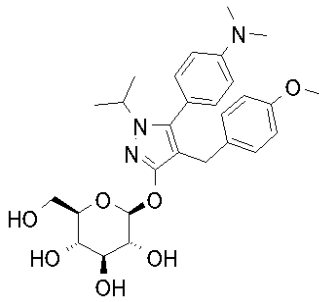
30

40

【 0 1 6 3 】

实施例 1 2 9

## 【化 3 4】



## 第 1 工程

3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

ナトリウムエトキシド (23 g) のエタノール (150 mL) 溶液にエトキシメチレンマロン酸ジエチル (32.7 g) とイソプロピルヒドラジン (11.2 g) を室温に加え、80 で4時間攪拌し、さらに100 で2時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L塩酸 (300 mL) に注ぎ、飽和食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製することにより標記化合物 (10.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (6H, d, J=6.7Hz), 4.20-4.40 (3H, m), 7.60 (1H, s)

【0164】

## 第 2 工程

5 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (10.5 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、氷冷攪拌下 N - プロモこはく酸イミド (14.1 g) を加え、室温にて6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製することにより標記化合物 (5.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.44 (6H, d, J=6.6Hz), 4.37 (2H, q, J=7.0Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 8.34 (1H, s)

【0165】

## 第 3 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

5 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (5.8 g) と炭酸カリウム (3.5 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) に懸濁させ、氷冷攪拌下ベンジルプロミド (2.76 mL) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製することにより標記化合物 (7.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.42 (6H, d, J=6.6Hz), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.32 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m)

【0166】

## 第 4 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (7.7 g) を 1, 4 - ジオキサン (19 mL) に懸濁させ、20%水酸化ナトリウム

10

20

30

40

50

水溶液 ( 19 mL ) を加え、 100 にて 8 時間 攪拌 した。放冷後、反応混合物を 2 mol / L 塩酸 ( 100 mL ) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 ( 4.6 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ppm :  
1.43 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.60-4.85 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.20-7.65 (5H, m)

【 0 1 6 7 】

第 5 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - イソプロピルピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 4.6 g ) をテトラヒドロフラン ( 30 mL ) に溶解し、氷冷攪拌下ボラン - テトラヒドロフラン錯体、1 M テトラヒドロフラン溶液 21 mL を滴下し、室温にて 1 時間 攪拌 した。反応混合物を氷冷し、水 50 mL を滴下した。続いて 1 mol / L 塩酸 ( 20 mL ) を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 5 ) にて精製することにより標記化合物 ( 3.0 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ppm :  
1.41 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.51 (1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.50-4.68 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m)

【 0 1 6 8 】

第 6 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 3.0 g ) を塩化メチレン ( 30 mL ) に溶解し、室温攪拌下二酸化マンガン ( 4 g ) を加え、50 にて 1 時間 攪拌 した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物 ( 2.7 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ppm :  
1.44 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.55-4.75 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m), 9.75 (1H, s)

第 7 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - [ ヒドロキシ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0.7 g ) をテトラヒドロフラン ( 5 mL ) に溶解し、室温攪拌下 4 - メトキシフェニルマグネシウムプロミドのテトラヒドロフラン溶液 ( 0.5 mL / L、4.3 mL ) を加え、室温にて 1 時間 攪拌 した。反応混合物に少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、アミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : テトラヒドロフラン ) にて精製することにより標記化合物 ( 0.6 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ppm :  
1.40 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.45-4.65 (1H, m), 5.15-5.35 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.45 (7H, m)

【 0 1 6 9 】

第 8 工程

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 1 - イソプロピル - 4 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 1 H - ピラゾール

3 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - 4 - [ ヒドロキシ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0.6 g ) を塩化メチレン ( 10 mL ) に溶

10

20

30

40

50

解し、室温攪拌下二酸化マンガン(0.5g)を加え、50にて1時間攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物(0.4g)を得た。

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

1.47 (6H, d, J=6.6Hz), 3.86 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.9Hz), 7.15-7.40 (5H, m), 7.81 (2H, d, J=8.9Hz)

【0170】

第9工程

3-ベンジルオキシ-5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-プロモ-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール(0.11g)、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルホウ酸(0.061g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.034g)、炭酸ナトリウム(0.078g)、水(0.2mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)懸濁液を80にて12時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を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:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し標記化合物(0.098g)を得た。

第10工程

5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-イソプロピル-4-(4-メトキシフェニル)メチル-3H-ピラゾール-3-オン塩酸塩

水素化ホウ素ナトリウム(0.016g)のテトラヒドロフラン(4mL)懸濁液に、0で3-ベンジルオキシ-5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール(0.098g)のテトラヒドロフラン(1mL)を加え1時間攪拌した。反応混合物に希塩酸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し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウムカーボン(10mg)および塩酸水溶液(2mol/L、0.1mL)を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し標記化合物(0.051g)を得た。

【0171】

第11工程

1-イソプロピル-4-(4-メトキシフェニルメチル)-5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-(D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-イソプロピル-4-(4-メトキシフェニル)メチル-3H-ピラゾール-3-オン塩酸塩(0.051g)アセトプロモ-D-グルコース(0.16g)およびベンジル(n-トリブチル)アンモニウムクロリド(0.12g)の塩化メチレン(3mL)懸濁液に水酸化ナトリウム(2mol/L、0.19mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、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:酢酸エチル)で精製した。得られた粗精製の1-イソプロピル-4-(4-メトキシフェニルメチル)-5-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-(2,3,4,6-テトラアセチル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールをメタノールに溶解し、ナトリウムメトシド(28%メタノール溶液、0.02mL)を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPSELL PAC C18 UG80、5um、20x50mm、流速30mL/分リアグラジェント、水/メタノール=90/10-10/90)にて精製し標記化合物(0.040g)を得た。

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

1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 2.97 (6H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3

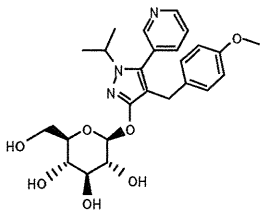
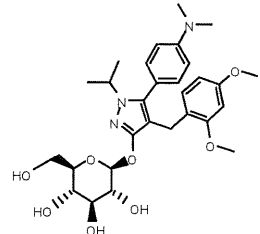
.56 (1H, d, J=15.6Hz), 3.61 (1H, d, J=15.6Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.7, 12.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=2.7, 12.1Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90-7.10 (4H, m)

【 0 1 7 2 】

実施例 1 3 0 - 1 3 9

実施例 1 2 9 と同様の方法で対応する原料化合物を用いて、適宜保護基を導入して反応をして、表 2 5 ~ 2 7 記載の化合物を合成した。

【 表 2 5 】

| 実施例番号   | 化学構造式  | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|---------|--|---|
| 実施例 130 |   | 1.35 (3H, d, J=6.7Hz), 1.36 (3H, d, J=6.7Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.59 (1H, d, J=14.9Hz), 3.65 (1H, d, J=14.9Hz), 3.71 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, m) |
| 実施例 131 |  | 1.25-1.40 (6H, m), 2.95 (6H, s), 3.10-3.25 (1H, m), 3.28-3.43 (3H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.2Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=7.5Hz), 6.35 (1H, dd, J=2.3Hz, 8.5Hz), 6.38 (1H, d, J=2.3Hz), 6.74 (2H, d, J=9.0Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz)                                       |

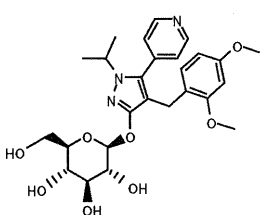
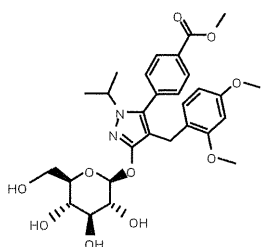
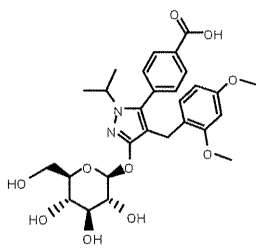
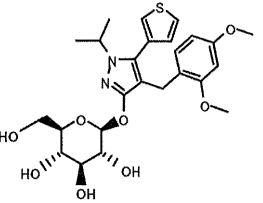
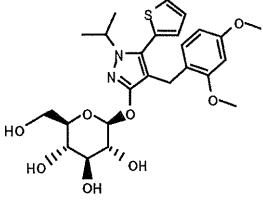
10

20

【 0 1 7 3 】

30

【表 2 6】

| 实施例番号   | 化学構造式   | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|---------|---|---|
| 实施例 132 |    | 1.25-1.45 (6H, m), 3.24-3.50(4H, m), 3.55-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.4Hz, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.6Hz, 12.0Hz), 4.25-4.45 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=7.8Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=6.1Hz), 8.55 (2H, d, J=6.1Hz)  |
| 实施例 133 |    | 1.30-1.40 (6H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.52-3.62 (5H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.1Hz), 3.92 (3H, s), 4.15-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=7.6Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4z), 8.02 (2H, d, J=8.4Hz)  |
| 实施例 134 |   | 1.25-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.52-3.64 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.3Hz, 12.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.1Hz), 4.15-4.32 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=7.8Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 8.01 (2H, d, J=8.0Hz)   |
| 实施例 135 |  | 1.30-1.45 (6H, m), 3.15-3.47 (4H, m), 3.51-3.63 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.1Hz, 12.1Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.1Hz), 4.25-4.45 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=7.3Hz), 6.35 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.3Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.84 (2H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, dd, J=0.9Hz, 4.7Hz), 7.25 (1H, dd, J=0.9Hz, 2.9Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.9Hz, 4.7Hz) |
| 实施例 136 |  | 1.30-1.45 (6H, m), 3.10-3.50 (4H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.2Hz, 12.0Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J=2.6Hz, 12.0Hz), 4.35-4.55 (1H, m), 5.17 (1H, d, J=7.7Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.2Hz), 6.40 (1H, d, J=2.2Hz), 6.80 (2H, d, J=8.2Hz), 6.94 (1H, dd, J=1.0Hz, 3.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=3.7Hz, 5.2Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.2Hz) |

10

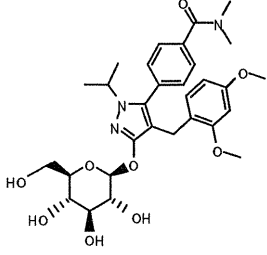
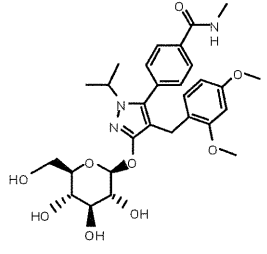
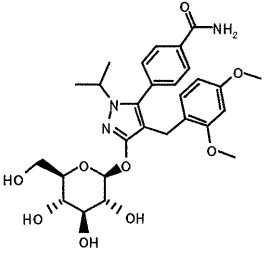
20

30

40



【表 27】

| 実施例番号  | 化学構造式  | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:  |
|--------|--|---|
| 実施例137 |   | 1.25-1.45 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.15-3.47 (4H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.66-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.1Hz, 12.0Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=7.7Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44 (2H, d, J=8.3Hz)              |
| 実施例138 |   | 1.25-1.45 (6H, m), 2.92 (3H, s), 3.15-3.47 (4H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.2Hz, 11.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=2.1Hz, 11.9Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=7.1Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 7.81 (2H, d, J=8.2Hz) |
| 実施例139 |  | 1.25-1.45 (6H, m), 3.15-3.47 (4H, m), 3.52-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.8Hz, 12.0Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=2.2Hz, 12.0Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=7.4Hz), 6.25-6.40 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2Hz), 7.88 (2H, d, J=8.2Hz)                             |

10

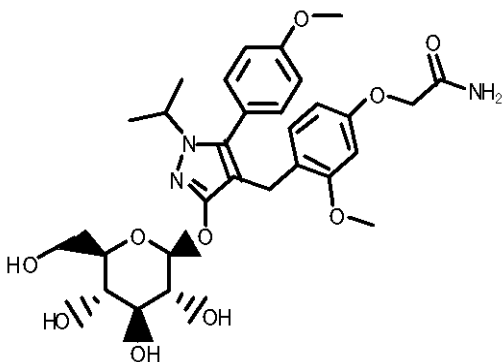
20

【0175】

実施例140

30

【化35】



40

第1工程

〔3-ベンジルオキシ-1-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕 = (2-メトキシ-4-トリイソプロピルシリルオキシフェニル) = メタノール

3-ベンジルオキシ-4-プロモ-1-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール(2.4g)のTHF(15mL)溶液に、-78 アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム(2.66mol/L、THF溶液、2.2mL)を加え30分間攪した。反応液に2-メトキシ-4-トリイソプロピルシリルオキシベンズアルデヒド(2.0g)のテトラヒドロフラン(3mL)を加え-78にて30分間攪拌した。反応

50

混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：テトラヒドロフラン）で精製しさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチルで精製し標記化合物（3.0 g）を得た。

【0176】

第2工程

5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - (2 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルシリルオキシフェニル)メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン

{ 3 - ベンジルオキシ - 1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } = (2 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルシリルオキシフェニル) = メタノール (3.0 g) のエタノール溶液に、触媒量の10%パラジウムカーボンを加え水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩化メチレン (20 mL) を加え、不溶物をろ去した。ろ去の溶媒を減圧下留去し残渣にヘキサンを加え不溶物をろ取した。減圧下乾燥し標記化合物 (1.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm :

1.09 (18H, d, J=7.2Hz), 1.15-1.30 (3H, m), 1.33 (6H, d, J=6.6Hz), 3.48 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

【0177】

第3工程

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

5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - 4 - (2 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルシリルオキシフェニル)メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (1.5 g)、2, 3, 4, 6 テトラピバロイル - 1 - プロモ - D - グルコース (9.2 g) 及びベンジル (n - トリブチル) アンモニウムクロリド (0.46 g) の塩化メチレン (2 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム (5 mol/L、5.9 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：テトラヒドロフラン）にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン - ヘキサン/酢酸エチル = 8 / 1）にて精製し、1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - [(2 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルオキシフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを得た。得られた1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - [(2 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルオキシフェニル)メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールをテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (1 mol/Lテトラヒドロフラン溶液、3.5 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1 - 3 / 1 - 1 / 1）にて精製し標記化合物 (0.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm :

1.08 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.29 (1H, d, J=6.7Hz), 1.32 (1H, d, J=6.7Hz), 3.42 (1H, d, J=16.3Hz), 3.46 (1H, d, J=16.3Hz), 3.59 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=4.7, 12.2Hz), 4.17 (1H, dd, J=1.7, 12.2Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 5.15-5.30 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.77 (1H, d, J=8.1Hz), 6.15-6.30 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【0178】

第4工程

1 - イソプロピル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - [(2 - メトキシ - 4 - カルバ

モイルメチルオキシフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

3-(2,3,4,6-テトラピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-4-[(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール(0.13g)および炭酸セシウム(0.10g)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)懸濁液に2-プロモアセトアミド(0.031g)を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、室温にて攪拌した。1時間後析出した固体をろ取り、減圧下乾燥し標記化合物(0.13g)を得た。

【0179】

第5工程

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

1-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-4-[(2-メトキシ-4-カルバモイルメチルオキシフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(0.13g)のメタノール(2mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.13mL)を加え、55℃で30分間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、ODS固層抽出(洗浄溶媒:水、溶出溶媒:メタノール)にて精製した。さらに逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPSELL PAC C18 UG80、5μm、20×50mm、流速30mL/分リニアグラジエント、水/メタノール=90/10-10/90)で精製し、標記化合物(0.051g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) ppm:

1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.34 (3H, d, J=6.8Hz), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.75-3.85 (4H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.05-5.20 (1H, m), 6.35-6.40 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

【0180】

実施例141-142

実施例140と同様の方法にて対応する原料化合物を用いて表28の化合物を合成した。

10

20

30

【表 2 8】

| 実施例番号   | 化学構造式 | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:   |
|---------|-------|--|
| 実施例 141 |       | 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.67 (1H, q, J=7.6Hz), 3.10-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60-3.75 (5H, m), 3.79 (1H, dd, J=2.1, 11.9Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.35-6.40 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)                        |
| 実施例 142 |       | 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.15-3.3.45 (4H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.80 (1H, dd, J=2.1, 12.0Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.35-6.40 (1H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m) |

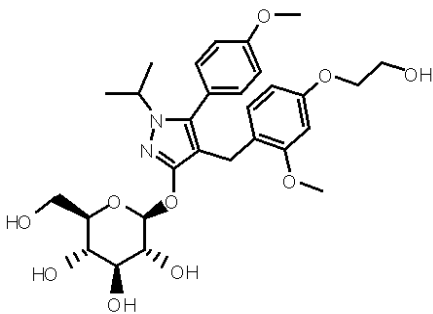
10

20

【 0 1 8 1 】

実施例 1 4 3

【 化 3 6 】



30

## 第 1 工程

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

3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラピバロイル - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾール ( 0 . 1 3 g ) および炭酸セシウム ( 0 . 1 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m L ) 懸濁液にベンジル - 2 - プロモエチル = エーテル ( 0 . 0 4 9 g ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層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 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ) にて精製し標記化合物 ( 0 . 1 1 g ) を得た。

40

【 0 1 8 2 】

## 第 2 工程

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

50

3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラピバロイル - - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - { [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチルオキシ ) - 2 - メトキシフェニル ] メチル } - 1 H - ピラゾール ( 0 . 1 1 g ) のメタノール ( 2 m L ) 溶液に、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、0 . 1 3 m L ) を加え、5 5 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に 1 0 % クエン酸水溶液を加え、ODS 固層抽出 ( 洗浄溶媒 : 水、溶出溶媒 : メタノール ) にて精製した。得られた粗精製の 3 - ( - D - グルコピラノシルオキシ ) - 1 - イソプロピル - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - { [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチルオキシ ) - 2 - メトキシフェニル ] メチル } - 1 H - ピラゾールをメタノール ( 2 m L ) に溶解し、触媒量の 1 0 % パラジウムカーボンを加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー ( 資生堂社製 CAPSELL PAC C 1 8 U G 8 0、5 u m、2 0 x 5 0 m m、流速 3 0 m L / 分リニアグラジエント、水 / メタノール = 9 0 / 1 0 - 1 0 / 9 0 ) で精製し、標記化合物 ( 0 . 0 4 3 g ) を得た。

10

<sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) p p m :

1.33 (3H, d, J=6.7Hz), 1.34 (3H, d, J=6.8Hz), 3.15-3.45 (4H, m), 3.51 (1H, d, J=16.2Hz), 3.55 (1H, d, J=16.2Hz), 3.60-3.70 (4H, m), 3.75-3.85 (6H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (1H, m), 6.40-6.45 (1H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m)

20

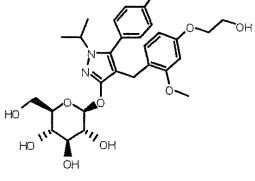
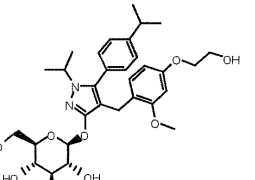
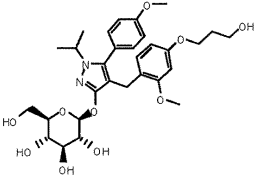
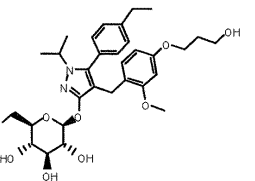
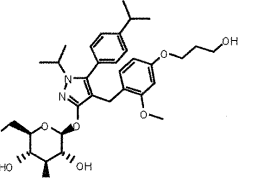
【 0 1 8 3 】

実施例 1 4 4 - 1 4 8

実施例 1 4 3 と同様の方法にて対応する原料化合物を用いて表 2 9 の化合物を合成した。

【 0 1 8 4 】

【表 2 9】

| 実施例番号   | 化学構造式   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:  |
|---------|---|--|
| 実施例 144 |    | 1.25 (6H, t, J=7.7Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.67 (1H, q, J=7.7Hz), 3.15-3.45 (4H, m), 3.51 (1H, d, J=16.6Hz), 3.56 (1H, d, J=16.6Hz), 3.63 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=1H, dd, J=5.4, 12.0Hz), 3.80 (1H, dd, J=2.6, 12.0Hz), 3.80-3.85 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.40-6.6.39 (1H, m), 6.40-6.45 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m)                              |
| 実施例 145 |    | 1.26 (6H, d, J=7.0Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 3.75-3.85 (3H, m), 3.95-7.05 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.45 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)  |
| 実施例 146 |   | 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.50 (1H, d, J=16.4Hz), 3.55 (1H, d, J=16.4Hz), 3.60-3.75 (6H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.15 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)   |
| 実施例 147 |  | 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 1.34 (3H, d, J=6.8Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 3.15-3.45 (14H, m), 3.51 (1H, d, J=16.5Hz), 3.55 (1H, d, J=16.5Hz), 3.63 (3H, s), 3.67 (3H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.72 (2H, t, J=6.4Hz), 3.80 (1H, dd, J=2.2Hz, 12.0Hz), 4.01 (2H, t, 6.4Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m) |
| 実施例 148 |  | 1.26 (6H, d, J=7.0Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 1.34 (3H, d, J=6.4Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.15-3.45 (4H, m), 3.51 (1H, d, J=16.6Hz), 3.56 (1H, d, J=16.6Hz), 3.62 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5.5, 12.0Hz), 3.72 (2H, t, J=6.3Hz), 3.80 (1H, dd, J=2.7, 12.0Hz), 4.01 (2H, t, J=6.2Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.30-6.40 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)           |

10

20

30

40

## 試験例 1

S M I N T 遺伝子のヒト組織における分布パターン

## 1) c D N A の合成

ヒト肝臓、結腸、精巣、膵臓、肺、小腸、胃、胎盤、筋肉由来のトータルRNA (tRNA) はサワディーテクノロジー社から購入し、気管、脳、腎臓、心臓のtRNAはCLONTECH社から購入した。tRNA濃度をRibogreen RNA quantification reagent and kit (Molecular Probe) を用いて測定し、cDNAの合成(逆転写反応)を行った。16.5 μL 反応液を用い、1.5 μg tRNA、1.5 μLの500 ng/μL random hexamer (Invitrogen) を含んでいる。反応液を70 °Cで5分の反応を行い、室温に5分間保持した。6 μLの5x BRL 1<sup>st</sup> strand buffer (Invitrogen)、3.25 μLの蒸留水(ニッポンジーン)、1.5 μLの10 mM dNTP mix (Invitrogen)、0.75 μLのRNase inhibitor (Invitrogen)、および2 μLのSuperScript II (Invitrogen) を含んでいる13.5 μL 反応液を上記反応液に加えた。また同時にSuperScript II (Invitrogen) の代わりに蒸留水(ニッポンジーン)を加えた反応液も同様に上記溶液に加えた。全ての混合液は室温10分放置後、42 °Cで1時間反応を行った。そしてSuperScript II (Invitrogen) を失活させるために95 °Cで10分反応を行い、直ちに氷中に移した。次に1.5 μLのRNase Hを加え、37 °Cで30分反応を行った。反応終了後170 μLの蒸留水を加えた。合成されたcDNAは200 μLのフェノール:クロロホルム:イソアミルアルコール=25:24:1 (Invitrogen) で抽出し、さらに200 μLのクロロホルム:イソアミルアルコール=24:1を用いて抽出した。エタノール沈殿を行い、100 μLの蒸留水(ニッポンジーン)に希釈した。

【0186】

## 2) リアルタイム定量PCRを用いたS M I N T 遺伝子発現量の測定

リアルタイム定量PCRのプライマーとして、フォワード:5'-TGT CAC AGT CCC CAA C AC CA-3'およびリバーズ:5'-CCG AAG CAT GTG GAA AGC A-3'、プローブとして5'-TGT CA C CTC CCA CGG CCC G-3'を用いた。プローブは蛍光色素FAMで5'末端を、蛍光色素TAMRAで3'末端をラベルした。上記で作製された2.5 ng cDNA、1x Taqman Universal master mix (Applied Biosystems)、500 nMフォワード、リバーズプライマー、200 nMプローブを含む25 μL 反応液を調製した。PCR条件は次の通りである:50 °C 2分、1サイクル、95 °C 10分、1サイクル、95 °C 15秒、60 °C 1分、40サイクル。遺伝子発現量の測定はGeneAmp 5700 Sequence detection system (Applied Biosystems)を用い、MicroAmp optical 96-well reaction plate (Applied Biosystems)とMicroAmp optical cap (Applied Biosystems)中にて行った。シグナルは製造元の手引きに従って検出した(Christian A.Heid, et al., 「Genome Research」, 1996年, 第6巻, p. 986-994)。連続的に1:10の割合で希釈したプラスミドDNA(試験例2記載のエシエリシア・コリ/S M I N T 2010324 宿主細胞から抽出)(3.5 x 10<sup>6</sup>、3.5 x 10<sup>5</sup>、3.5 x 10<sup>4</sup>、3.5 x 10<sup>3</sup>、3.5 x 10<sup>2</sup>、3.5 x 10 molecules/well)を標準曲線として解析を行った。

得られた結果を第1図に示す。第1図は、ヒトS M I N Tが小腸と腎臓に多く発現していることを示している。それ故、ヒトS M I N Tは小腸での糖吸収や腎臓での糖の再吸収や細胞内取り込みに重要な役割を果たしていることが判った。

【0187】

## 試験例 2

ヒトS M I N T に対する基質特異性の確認試験

10

20

30

40

50

## 1) ヒト S M I N T の一過性発現細胞の調製

ヒト S M I N T を含有する、受託番号：F E R M P - 1 8 7 5 6 の下に独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに平成14年3月12日に寄託した S M I N T / p M E 1 8 S - F L 発現プラスミド（微生物の表示：エシエリシア・コリ / S M I N T 2 0 1 0 3 2 4 ）をリポフェクション法により C O S - 7 細胞（R I K E N C E L L B A N K R C B 0 5 3 9 ）に導入した。リポフェクション試薬は L I P O F E C T A M I N E P L U S 試薬（I n v i t r o g e n ）を用いた。リポフェクション前日に、C O S - 7 細胞を 1 m L あたり  $6 \times 10^6$  個となるよう D - M E M 培地（I n v i t r o g e n ）に懸濁し、これを 9 6 穴プレートの 1 穴あたり  $50 \mu\text{L}$  ずつ分注した。リポフェクションは以下に従い行った。1 穴あたり  $0.1 \mu\text{g}$  のプラスミドを  $10 \mu\text{L}$  の D - M E M で希釈し、 $0.5 \mu\text{L}$  の P L U S 試薬を加えて穏やかに混和し、15 分間静置したものをプラスミド希釈液とした。1 穴あたり  $0.5 \mu\text{L}$  の L I P O F E C T A M I N E 試薬を  $10 \mu\text{L}$  の D - M E M 培地で希釈し、L I P O F E C T A M I N E 希釈液とした。プラスミド希釈液に L I P O F E C T A M I N E 希釈液を等量加えて混和し、15 分間静置した後、1 穴あたり  $20 \mu\text{L}$  ずつ細胞培養液に添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$  の条件下 5 時間培養した。その後  $16.7\%$  ウシ胎仔血清（三光純薬）を含む D - M E M 培地を 1 穴あたり  $100 \mu\text{L}$  ずつ添加した。2 日間培養し、メチル - - D - グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

10

## 【0188】

## 2) メチル - - D - グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

20

取り込み用緩衝液は、 $140 \text{mM}$  塩化ナトリウム、 $2 \text{mM}$  塩化カリウム、 $1 \text{mM}$  塩化カルシウム、 $1 \text{mM}$  塩化マグネシウム、 $10 \text{mM}$  2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジニル ] エタンスルホン酸、 $5 \text{mM}$  トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液  $\text{pH} 7.4$  に、メチル - - D - グルコピラノシド（ - M G ）の非放射ラベル体（S i g m a ）と  $^{14}\text{C}$  ラベル体（A m e r s h a m B i o s c i e n c e s ）の - M G を最終濃度が  $1 \text{mM}$  となるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて  $140 \text{mM}$  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。天然糖類の基質特異性を測定するため、天然糖類を蒸留水で溶解した後、蒸留水で適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。S M I N T 一過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液（ - M G を含まない基礎取り込み用緩衝液）を 1 穴あたり  $200 \mu\text{L}$  加え、 $37^\circ\text{C}$  で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を 1 穴あたり  $75 \mu\text{L}$  ずつ加え  $37^\circ\text{C}$  で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴あたり  $150 \mu\text{L}$  の洗浄用緩衝液（ $10 \text{mM}$  非放射ラベル体 - M G を含む基礎取り込み用緩衝液）で 2 回洗浄した。1 穴あたり  $75 \mu\text{L}$  の  $0.2 \text{mol/L}$  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（P a c k a r d ）に移した。 $150 \mu\text{L}$  のマイクロシンチ 40（P a c k a r d ）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（P a c k a r d ）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 - M G の取り込み量を算出した。試験化合物が - M G の取り込みを  $50\%$  阻害する濃度（ $\text{IC}_{50}$  値）をロジットプロットにより算出した。その結果は第 2 図の通りである。第 2 図は、S M I N T がグルコースに加えて、1, 5 - アンヒドログルシトール、フルクトース及びマンノースを基質とし、またガラクトースは基質でないことを示している。それ故、S M I N T は腎臓等に存在する、ヒト 1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体である可能性が示唆された。

30

40

## 【0189】

## 試験例 3

## ヒト 1, 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害作用確認試験

## 1) ヒト S M I N T の一過性発現細胞の調製

50



試験例 2 の 1 ) と同様にして行った。

2 ) メチル -  $\alpha$  - D - グルコピラノシド 取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、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 - [ 2 - ( 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、メチル -  $\alpha$  - D - グルコピラノシド (  $\alpha$  - MG ) の非放射ラベル体 ( Sigma ) と  $^{14}$ C ラベル体 ( Amersham Biosciences ) の  $\alpha$  - MG を最終濃度が 1 mM となるように混和し添加した。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。試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。S M I N T - 過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 (  $\alpha$  - MG を含まない基礎取り込み用緩衝液 ) を 1 穴あたり 200  $\mu$ L 加え、37  $^{\circ}$ C で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75  $\mu$ L ずつ加え 37  $^{\circ}$ C で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 150  $\mu$ L の洗浄用緩衝液 ( 10 mM 非放射ラベル体  $\alpha$  - 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  $\mu$ L 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  $\mu$ 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  $\alpha$  - MG の取り込み量を算出した。試験化合物が  $\alpha$  - MG の取り込みを 50 % 阻害する濃度 ( IC<sub>50</sub> 値 ) をロジットプロットにより算出した。その結果は表 30 の通りである。発明 P の化合物は、強力な 1 , 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害活性を示した。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

【 表 3 0 】

| 試験化合物   | IC <sub>50</sub> 値<br>(nM) |
|---------|----------------------------|
| 実施例 1   | 92                         |
| 実施例 87  | 444                        |
| 実施例 99  | 245                        |
| 実施例 119 | 296                        |

【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 9 1 】

発明 P の前記一般式 ( I ) で表されるピラゾール誘導体、その薬理的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト 1 , 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体阻害作用を発現し、腎臓や小腸において多く分布する 1 , 5 - アンヒドログルシトール / フルクトース / マンノース輸送担体に対して優れた阻害作用を発現し、腎臓におけるグルコース、フルクトース及びマンノースの再吸収又は細胞内取り込みを抑制し、或いは小腸におけるこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができる。それ故、発明 P により、優れた糖尿病性合併症、糖尿病、肥満症などのグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患或いは高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬を提供することができる。また、発明 P の前記一般式 ( I I ) 又は ( I I I ) で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 ( I ) で表されるピラゾール誘導体を製造する際の中間体として重要であり、当該化合物を経由することにより発明 P の前記一般式 ( I ) で表される化合物を容易に製造することができる。

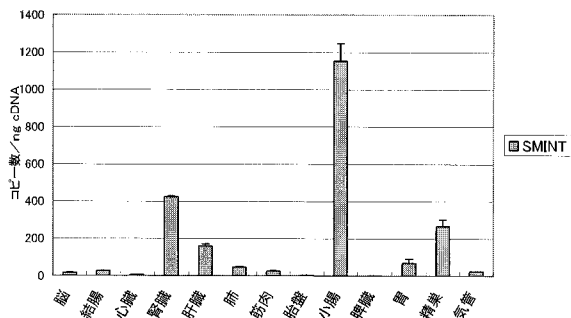
【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 9 2 】

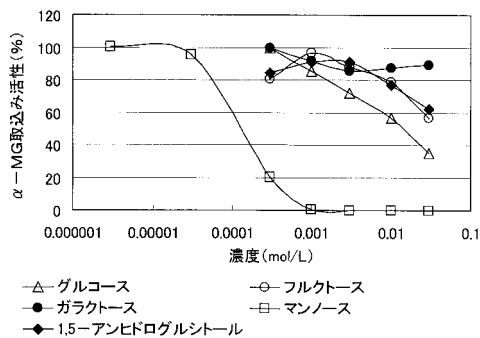
【 図 1 】 第 1 図は、 S M I N T 遺伝子のヒト組織における分布パターンを示すグラフである。縦軸はコピー / n g c D N A を、横軸はヒト組織名をそれぞれ示す。

【 図 2 】 第 2 図は、ヒト S M I N T に対する基質特異性を示すグラフである。縦軸はメチル - D - グルコピラノシド ( - M G ) 取込み活性 ( % ) を、横軸は濃度 ( m o l / L ) をそれぞれ示す。尚、グラフ中、 - はグルコースを、 - はフルクトースを、 - はガラクトースを、 - はマンノースを、 - は 1 , 5 - アンヒドログルシトールをそれぞれ示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 菊地 紀彦

長野県南安曇野郡穂高町大字柏原4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 田澤 滋樹

長野県南安曇野郡穂高町大字柏原4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 大和 徳久

長野県南安曇野郡穂高町大字柏原4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 伊佐治 正幸

長野県南安曇野郡穂高町大字柏原4 3 6 5 - 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 AA17 BB02 DD01 KK01

4C086 AA02 AA04 EA11 MA01 MA04 NA20 ZA70 ZC35