

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4456768号
(P4456768)

(45) 発行日 平成22年4月28日 (2010.4.28)

(24) 登録日 平成22年2月12日 (2010.2.12)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C O 7 D 407/10	(2006.01)	C O 7 D 407/10	

請求項の数 2 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2001-21548 (P2001-21548)	(73) 特許権者	592086318 壽製薬株式会社
(22) 出願日	平成13年1月30日 (2001.1.30)		長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
(65) 公開番号	特開2001-288178 (P2001-288178A)	(74) 代理人	100089406 弁理士 田中 宏
(43) 公開日	平成13年10月16日 (2001.10.16)		
審査請求日	平成16年12月14日 (2004.12.14)	(74) 代理人	100096563 弁理士 樋口 榮四郎
(31) 優先権主張番号	特願2000-24970 (P2000-24970)	(72) 発明者	富山 泰 長野県埴科郡坂城町大字坂城1113
(32) 優先日	平成12年2月2日 (2000.2.2)	(72) 発明者	小林 義典 長野県更埴市森2526番地
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	野田 淳 長野県長野市三輪田町1310-451
前置審査			

最終頁に続く

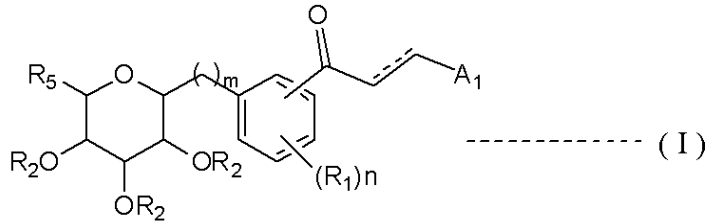
(54) 【発明の名称】 C-配糖体を含有する薬剤

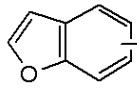
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式の一般式 (I) :

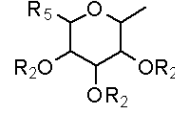
【化1】



〔但し、式中 R_1 は-OH又は-O-低級アルキル基を表し、 R_2 は-Hを表し、 R_5 は-CH₂OH又は-CH₂OCOO-低級アルキル基を表す。 A_1 は、で示される基である。・・・

10

線は二重結合又は飽和された一重結合を表わす。 m は0又は1の整数、 n は0、1、2又は3

の整数である。なお、上記の各低級アルキル基の炭素数は1～5である。また、

は、 β -D-グルコピラノース環である。〕

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有し、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有する糖尿病の治療・予防剤。

20

【請求項2】

請求項1記載の一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有し、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有する血糖降下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用な新規C-配糖体及びその製造方法並びにこれを含有する治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】

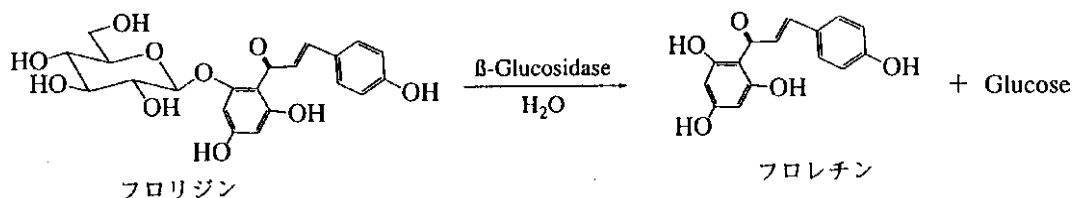
高血糖を速やかに正常化し、同時に体内のエネルギーバランスを改善する抗糖尿病薬として、腸管及び腎臓での糖再吸収を行っている Na^+ -グルコース共輸送体(SGLT)を阻害する薬剤が求められている。O-配糖体であるフロリジン[®]は、腸管、腎臓に存在する Na^+ -グルコース共輸送体を阻害することで、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を降下させる(例えばWelch C.A. et al., J. Natr., 1989, 119(11)1698)。また、最近になって報告されている合成O-配糖体も Na^+ -グルコース共輸送体を阻害し、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を降下させることが報告されている(例えば、Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 1998, 46(1)22; 特開平11-021243号公報)。

しかしながら、これらのO-配糖体は、糖とアグリコン部とが、O-グルコシド結合しており、経口吸収すると下記化学反応式(腸内グルコシダーゼによるO-配糖体の加水分解)

40

【0003】

【化3】



50

【 0 0 0 4 】

に示す様に小腸に存在するグルコシダーゼ等により加水分解され、作用が消滅してしまう。また、フロリジンの場合、アグリコン部であるフロレチンは促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害すると報告されている。例えばラット静脈にフロレチンを投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪い影響が報告されている（例えば、Stroke,1983,14,388）。

【 0 0 0 5 】

これらのO-配糖体の欠点を改善する試みとして、近年、 α -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定な糖誘導体として、グルコシド結合の酸素を炭素に変換したC-配糖体が報告されている（例えば、R.J.Linhardt.et al.,Tetrahedron,1998,54,9913；D.E.Levy,The Chemistry of C-Glycosides.Pergamon;Oxford,1995.；M.H.D.Postema,C-Glycoside Synthesis.CRC Press;Boca Raton.1995）が、現在までに、 α -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基による加水分解に安定なC-配糖体のNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤の報告はない。

【 0 0 0 6 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、高いNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ α -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定であるC-配糖体及びその製造方法、並びに該C-配糖体を含有する糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤を提供すること、すなわち糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用なC-配糖体及びその製造方法を提供することを目的とする。

【 0 0 0 7 】

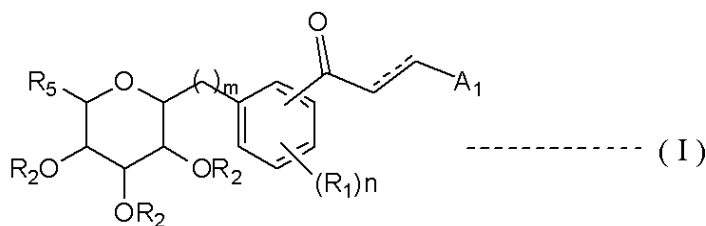
【 課題を解決するための手段 】

本発明者らは、Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ α -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定である新規なC-配糖体について糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式（I）で示される新規C-配糖体が優れた抗高血糖作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

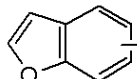
すなわち本発明は、次式の一般式（I）：

【 0 0 0 8 】

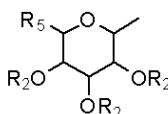
【 化 4 】



〔但し、式中R₁は-OH又は-O-低級アルキル基を表し、R₂は-Hを表し、R₅は-CH₂OH

又は-CH₂OCOO-低級アルキル基を表す。A₁は、で示される基である。・・・

線は二重結合又は飽和された一重結合を表わす。mは0又は1の整数、nは0、1、2又は3

の整数である。なお、上記の各低級アルキル基の炭素数は1～5である。また、

は、 β -D-グルコピラノース環である。〕

【 0 0 0 9 】

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有し、Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有する糖尿病の治療・予防剤である。また本発明は、一般式（I）で示される化合

物又は薬学的に許容し得る塩を含有し、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有する血糖降下剤である。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0011】

【表1】

化合物番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (\text{C}, \text{Solv.})$
1		135-136	-1.59 (1, Py.)
2		226-228	-23.60 (1, Py.)
3		250°C以上	-24.80 (0.5, Py.)
4		195-196	-40.19 (1, Py.)
5		120-121	-35.80 (1, Py.)
6		120-121	-10.80 (1, Py.)
7		189-190	-42.00 (0.1, Py.)

【0012】

【表2】

10

20

30

40

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
8		228-229	+57.19 (1, Py.)
9		137-138	-10.57 (0.643, CHCl ₃)
10		181-183	-66.13 (0.5, Py.)
11		239-242	-70.90 (0.55, Py.)
12		183-185	-68.08 (0.05, Py.)
13		236-239	-59.41 (0.5, Py.)
14		226-228	-46 (0.1, Py.)

【 0 0 1 3 】

【 表 3 】

10

20

30

40

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
15		245-248	-28.0 (0.1, Py.)
16		198-199	+1.19 (1, Py.)
17		194-196	-44 (0.1, Py.)
18		217-220	-60 (0.1, Py.)
19		276-279	-72 (0.1, Py.)
20		103-105	-86.00 (1, Py.)
21		226-228	-2.39 (0.5, Py.)

【 0 0 1 4 】

【 表 4 】

10

20

30

40

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
22		112-113	-23.60 (1, Py.)
23		89-90	-16.19 (1, Py.)
24		175-176	-8.20 (1, Py.)
25		191-192	-23.60 (0.5, Py.)
26		118-119	+10.40 (1, Py.)
27		118-119	-12.80 (0.5, CH2Cl2)
28		194-196	-52.0 (0.1, Py.)

10

20

30

40

【 0 0 1 5 】

【 表 5 】

化合物番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
29		131-132	-15.59 (1.0, Py.)
30		66-71	-20 (0.1, Py.)
31		216-217	-44.80 (1, Py.)
42		71-73	
43		115-117	
44		177-179	
45		220 以上	

10

20

30

40

【 0 0 1 6 】

【 表 6 】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ / (C, Solv.)
46		77-79	/
47		113-114	-18.39 (0.5, MeOH)
48		262 (分解)	-11.60 (0.5, MeOH)
49		128-128.5	+2.80 (1.0, MeOH)
50		220 以上	/
51		103-105	+4.79 (1, CHCl3)
52		85-87	-8.00 (1, CHCl3)

【 0 0 1 7 】

【 表 7 】

10

20

30

40

化合物番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
53		58-60	-18.39 (1, CHCl ₃)
54		227-228	-10.00 (1, CH ₃ OH)
55		80-83	+10.46 (1, CHCl ₃)
56		アモルファス	-1.19 (1, CHCl ₃)
57		118-120	-2.00 (1, CHCl ₃)
58		199-201	-9.20 (1.0, MeOH)

【0018】

以下に本発明の一般式(I)の化合物の製造方法の例を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

(1) 一般式(I)のR₂がすべて水素原子である化合物の製造方法

下記の化学式(式中、R₁、R₄、A₁、m、nは前記と同じ、R₂は水素原子である。)に示すように、一般式(II)で示される化合物と一般式(IV)で示されるアルデヒドとをアルドール反応させ、場合により引き続いて二重結合を接触還元させて、一般式(I)で示される化合物を得た。

【0019】

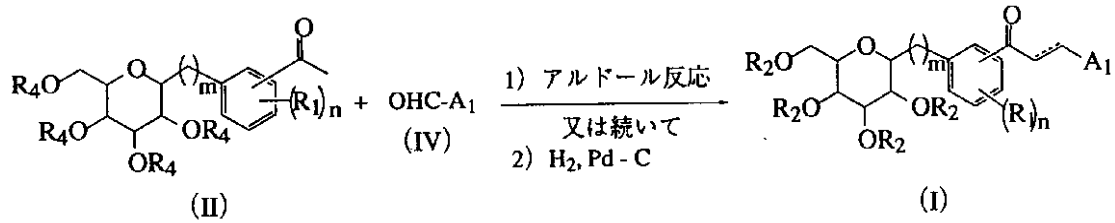
【化5】

10

20

30

40



【 0 0 2 0 】

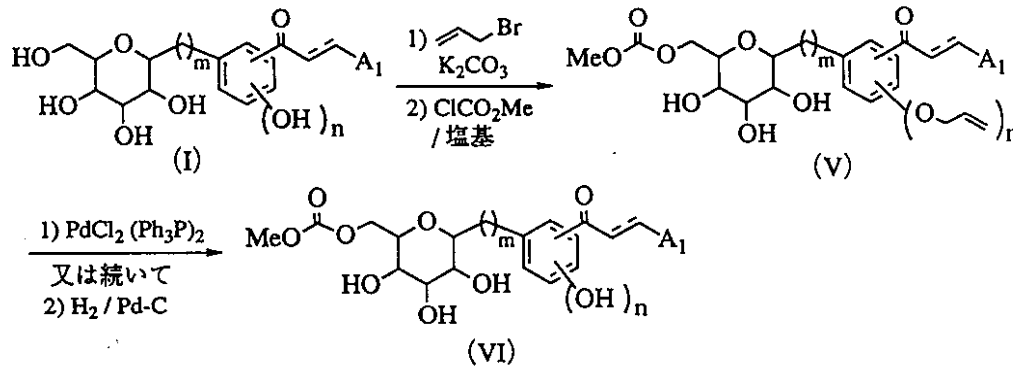
(2) 一般式 (I) の R₁ が -OH で、R₂ が -H 又は -COOCH₃ である化合物の製造方法

10

下記の化学式 (式中、A₁、m、n は前記と同じ) に示すように、一般式 (I) で示される化合物のフェノール性水酸基をアリル基で保護した後、塩基存在下、クロロギ酸メチルと反応させ、一般式 (V) の化合物とした。化合物 (V) のアリル基を Pd 触媒を用いて脱保護し、場合により引き続いて二重結合を接触還元させて一般式 (VI) の化合物を得た。

【 0 0 2 1 】

【 化 6 】



20

【 0 0 2 2 】

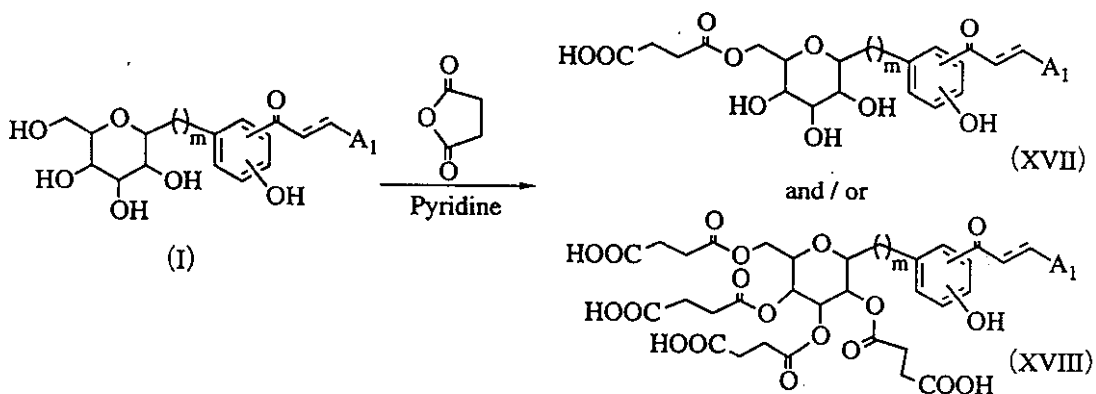
(3) 一般式 (I) の R₁ が、-OH、R₂ が -H 又は -CO-(CH₂)₂-COOH で、R₅ が -CH₂O-CO-(CH₂)₂-COOH である化合物の製造方法

30

下記の化学式 (式中、A₁、m は前記と同じ) に示すように、一般式 (I) で示される化合物を、ピリジン中無水コハク酸と反応させることにより、一般式 (XVII)、(XVIII) の化合物を得た。

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】



40

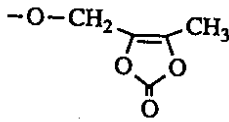
【 0 0 2 4 】

(4) 一般式 (I) の R₂ が全て水素原子、R₅ が下式：

50

【 0 0 2 5 】

【 化 8 】



【 0 0 2 6 】

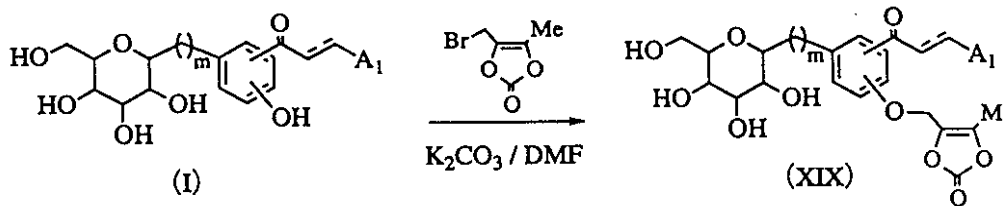
である化合物の製造方法

下記の化学式（式中、 A_1 、 m は前記と同じ）に示すように、一般式（I）で示される化合物のフェノール性水酸基と4-プロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレンを塩基存在下反応させて一般式（XIX）の化合物を得た。

10

【 0 0 2 7 】

【 化 9 】



20

【 0 0 2 8 】

次に、一般式（II）で示される化合物の製造方法を示す。

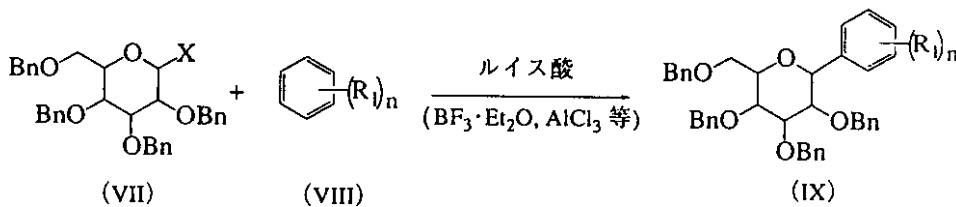
（a）一般式（II）の $m = 0$ である化合物の場合

下記の化学式〔式中、 R_1 、 n は前記と同じである。Xはハロゲン（Br、F等）、 CF_3 ・CO・O-などの脱離基、Bnはベンジル基を表わす〕に示すように、一般式（VII）で示される化合物とベンゼン誘導体（VIII）とをルイス酸（例えば、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $SnCl_4$ 、 $AlCl_3$ 、 $AgOSO_2CF_3$ 等）存在下、カップリング反応させ一般式（IX）の化合物を合成する（例えば、Jaramillo, C. et al., Synthesis, 1994, 1）。

【 0 0 2 9 】

30

【 化 1 0 】



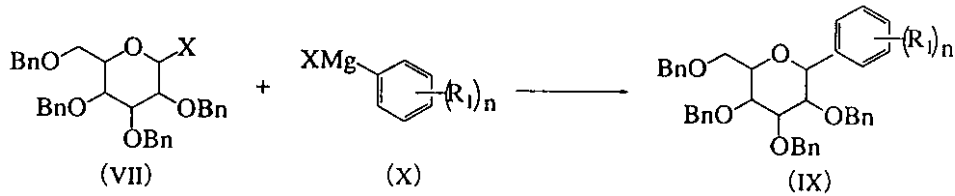
【 0 0 3 0 】

また、下記の化学式（式中、 R_1 、X、 n は前記と同じ）に示すように、一般式（VII）の化合物とグリニヤール試薬（XI）との反応により、一般式（IX）の化合物を得ることもできる（例えば、Yokoyama, M. et al., Synthesis, 1998, 409）。

40

【 0 0 3 1 】

【 化 1 1 】



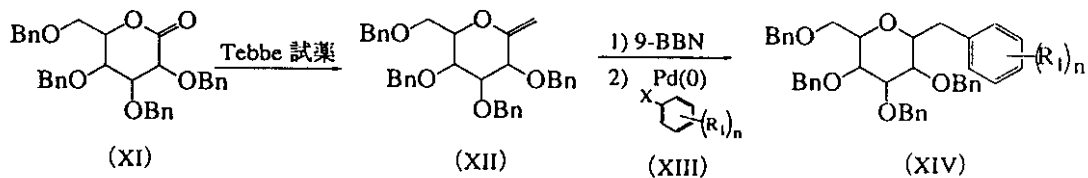
【 0 0 3 2 】

(b) 一般式 (II) の $m = 1$ である化合物の場合

出発原料である一般式 (XII) の化合物は、対応するラクトン (XI) に対し、Tebbe 試薬を反応させ合成する (Tebbe, F.N. et al., J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 3611)。下記の化学式 (式中、 R_1 、 n は前記と同じ) に示すように、一般式 (XII) の化合物を 9 - ボラビシクロ [3 , 3 , 1] ノナン (9 - BBN) とのヒドロボレーション反応の後、一般式 (XIII) で示される化合物とパラジウム触媒存在下、鈴木カップリング反応を行い、一般式 (XIV) で示される化合物を得る (例えば、Johnson, C.R. et al., Synlett., 1997, 1406)。

【 0 0 3 3 】

【 化 1 2 】

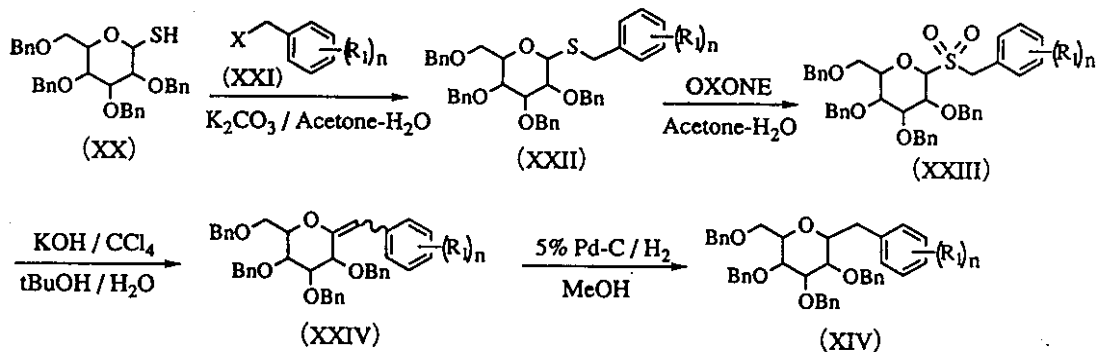


【 0 0 3 4 】

また、下記の化学式 (式中、 R_1 、 X 、 n は前記と同じ) に示すように、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - チオ - β - D - グルコピラノース (XX) を、アリールメチルハライド (XXI) と反応させ、スルフィド (XXII) とした後、オキソン (OXONE; 登録商標名) で酸化して得られたスルホン (XXIII) をランベルグ - ベックランド (Ramberg-Backlund) 転位させ、オレフィン体 (XXIV) を得る。これをパラジウム触媒存在下水素添加することにより、一般式 (XIV) で示される化合物を大量合成することが可能である。

【 0 0 3 5 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 6 】

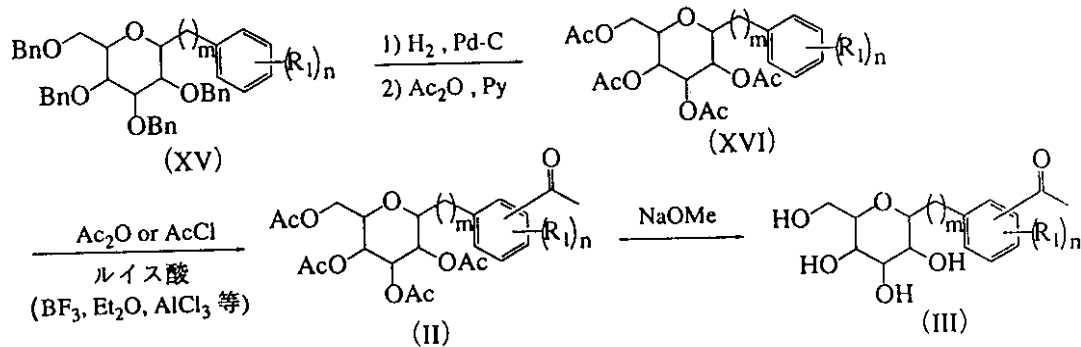
(c) 一般式 (II) で示される化合物の製造

下記の化学式 (式中、 R_1 、 n は前記と同じ) に示すように、上記 (a) 工程又は (b) 工程で得た一般式 (XV) の化合物 ($m = 0$ 又は 1) を接触還元して、脱ベンジル体とし

た後、 Ac_2O 、ピリジン (Py) によりアセチル化して一般式 (XVI) の化合物とする。一般式 (XVI) の化合物をフリーデルクラフツ反応して一般式 (II) の R_4 がアセチル基の化合物を得る。引き続き NaOMe にて脱アセチル化反応することにより、一般式 (II) の R_4 が水素原子の化合物を得ることができる。

【0037】

【化14】



10

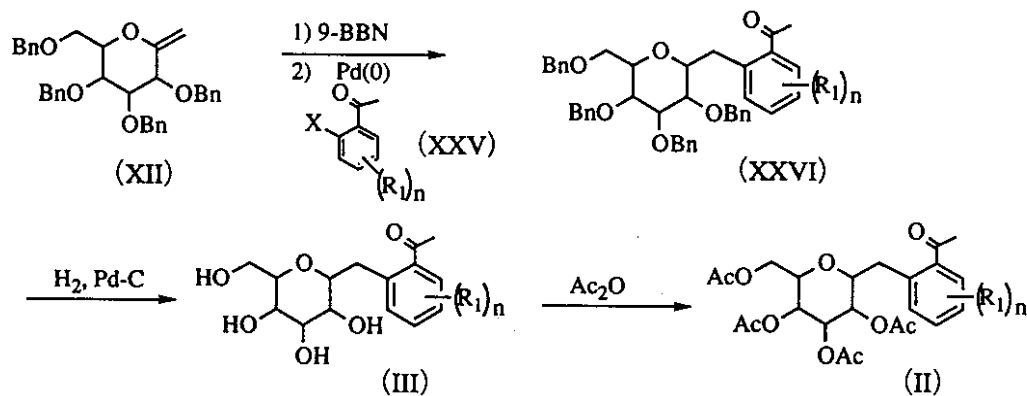
【0038】

また、一般式 (I) は、 $m = 1$ のとき、下記の化学式 (式中、 R_1 、 X 、 n は前記と同じ) に示すように、上記 (b) 工程の時に予めアセチル基が導入されている誘導体 (XXV) とスズキカップリングして化合物 (XXVI) を得た後、脱ベンジル化又は続いてアセチル化することによっても得ることが出来る。

20

【0039】

【化15】



30

【0040】

本発明の一般式 (I) で示される化合物の薬理的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。 A_1 がピリジン塩基を含む場合は、無機酸の塩や有機酸の塩が挙げられる。無機酸の塩としては塩酸或いは硫酸との塩が、有機酸の塩としては酢酸、コハク酸、或いはフマル酸が挙げられる。

40

【0041】

また、本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理的に許容される塩は、そのまま、或いは公知の製剤技術により粉剤、顆粒剤、錠剤或いはカプセル剤に製剤化されて、経口的に投与できる。また、直接腸への投与や注射剤等の形で非経口的な投与が可能である。投与量は、患者の症状、年齢、体重などにより異なるが、例えば成人1日あたり $10 \sim 1000 \text{ mg}$ を $1 \sim$ 数回に分けて投与することにより効果が期待される。

【0042】

試験例

50

以下にラットにおける尿糖増加作用についての薬理試験例を挙げる。

ラットにおける尿糖増加作用

被験薬 (20 mg) を 20% ジメチルスルホキシド (DMSO) - 生理食塩水 (10 mL) に溶解して被験液を調製した。雄性SD系ラット (6週齢、1群3匹) に被験液を8時間間隔で2回腹腔内投与 (投与量: 10 mg/kg/回) した。なお、対照群として20% DMSO生理食塩水のみを腹腔内投与した。初回投与後24時間、ラットを代謝ゲージに入れて尿を採取した。尿量測定後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコースCIIテストワコー (和光純薬社製) で尿糖濃度を測定した。尿量 (mL) 及び尿糖濃度 (mg/dl) から24時間に排泄された尿糖量 (mg/24時間) を算出した。その結果を表5に示す。

【0043】

【表8】

化合物番号	投与量 (mg/kg)	ラット尿糖排泄作用 (mg/24hr)
1	10	4.1
3	10	241
4	10	289
5	10	228
6	10	8.9
22	10	124

【0044】

【実施例】

以下、実施例及び参考例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。なお、以下における化合物1~化合物31、化合物42~化合物58は、表1~表7における化合物番号1~31、42~58の化合物に対応する。

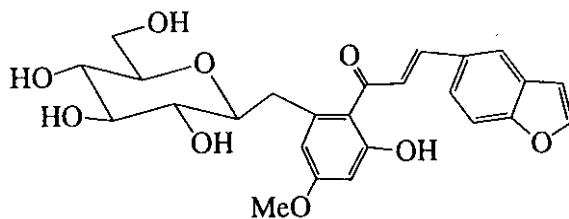
【0045】

実施例1

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-(2'-D-グルコピラノシルメチル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ)アクリロフェノン(化合物1)の製造例

【0046】

【化16】

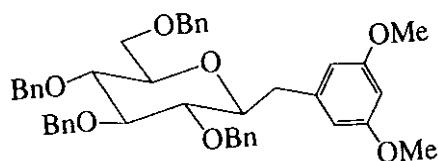


【0047】

(a) 1-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(化合物33)の製造

【0048】

【化17】



【 0 0 4 9 】

(例 1)

テトラベンジルグルクルノラクトン (X I) にTebbe試薬を反応させて得られる 2, 6 - アンヒドロ - 3, 4, 5, 7 - テトラ - O - ベンジル - 1 - デオキシ - D - グルコヘプト - 1 - エニトール (2.0 g) (X II) に、9 - BBN (0.5 M THF 溶液、18 mL) を室温に加え、7 時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、 $K_2P O_4$ (3 M 水溶液、3.3 mL) を加え 15 分間攪拌する。そこへ 1, 3 - ジメトキシ - 5 - ヨードベンゼン 1.2 g, $PdCl_2(dppf)$ (160 mg, DMF 溶液 32 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を Et_2O (30 mL) に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製すると化合物 33 を 92% の収率にて得る。

Mass (m/e) : 675 ($M^+ + 1$)、583、475、369、91 (BP)

IR (cm^{-1}) : 3022、2908、1455、1413、1389

1H -NMR ($CDCl_3$) : 2.75 (dd, 1H, $J=14.0, 9.0$ Hz)、3.17 (d, 1H, $J=9.0$ Hz)、3.37 (m, 2H)、3.52 (m, 1H)、3.60 ~ 3.74 (m, 4H)、3.70 (s, 6H)、4.52 ~ 4.70 (m, 4H)、4.82 ~ 4.96 (m, 4H)、6.35 (s, 1H)、6.42 (s, 2H)、7.20 ~ 7.38 (m, 25H)

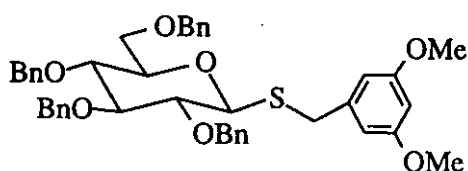
【 0 0 5 0 】

(例 2)

(i) 1 - [(3, 5 - ジメトキシフェニル)メチルチオ] - 1 - デオキシ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノース

【 0 0 5 1 】

【化 18】



【 0 0 5 2 】

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - チオ - D - グルコピラノース (X X) 5.43 g をアセトン 40 mL に溶解し、3, 5 - ジメトキシベンジルクロライド 1.82 g を加えた後、炭酸カリウム 1.35 g、水 10 mL を加え、2 時間還流させる。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチル (2 x 30 mL) にて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 8) にて精製して 90.5% の目的化合物 (X X I I) を得る。

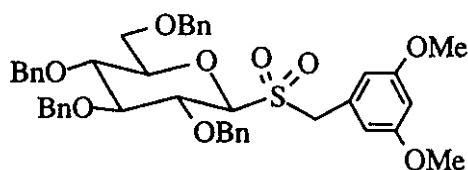
IR (cm^{-1}) : 3022、2854、1734、1596、1494、1455、1431、1398、1350、1320、1293、1203、1149、1062、909、831、735、696

1H -NMR ($CDCl_3$) : 3.71 (s, 6H)、3.39-3.98 (m, 8H)、4.30 (d, 1H, $J=9.8$ Hz)、4.53-4.89 (m, 8H)、6.33 (t, 1H, $J=2.0$ Hz)、6.51 (d, 2H, $J=2.5$ Hz)、7.15-7.37 (m, 20H)

(ii) 1 - [(3 , 5 - ジメトキシフェニル) メチル] スルホニル - 1 - デオキシ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノース

【 0 0 5 3 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 5 4 】

上記 (i) で得られた化合物 (5 . 2 5 g) をアセトン 4 5 m L に溶解させ、水 1 5 m L 、オキソン (OXONE ; 登録商標名) 1 3 . 7 g を加え、室温にて 2 4 時間攪拌する。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) にて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4) にて精製して 7 9 . 5 % で化合物 (X X I I I) を得る。

IR (cm⁻¹): 3058、3022、2914、1731、1599、1494、1455、1431、1401、1329、1269、1242、1206、1152、1092、1026、996、933、882、837、738、696、540

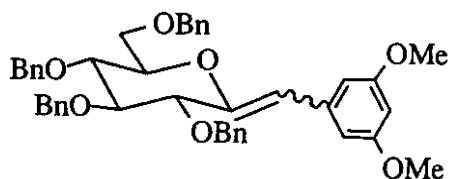
20

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.51-4.09 (m, 6H)、3.71 (s, 6H)、4.22 (d, 1H, J=9.3Hz)、4.51-4.98 (m, 8H)、4.57 (s, 2H)、6.42 (m, 1H)、6.63 (d, 2H, J=2.4Hz)、7.15-7.34 (m, 20H)

(iii) 1 - [(3 , 5 - ジメトキシフェニル) メチレン] - 1 - デオキシ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノース

【 0 0 5 5 】

【 化 2 0 】



30

【 0 0 5 6 】

上記 (ii) で得られた化合物 (1 . 4 2 g) を四塩化炭素 1 5 m L 、 2 - メチル - 2 - プロパノール 1 5 m L に溶解させ、水 1 . 5 m L 、水酸化カリウム 7 g を加え、1 時間還流させる。反応液を室温に戻して氷水中にあげ、酢酸エチル (2 × 2 0 m L) にて抽出する。有機層を水 (1 × 1 0 m L) 、飽和食塩水 (1 × 1 0 m L) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4) にて精製して 6 3 . 7 % で化合物 (X X I V) を得る。

40

Mass (m/e): 672 (M⁺)、247、181、135、91 (BP)、51

IR (cm⁻¹): 3058、3022、2920、2860、1656、1593、1494、1452、1425、1359、1329、1299、1257、1203、1149、1065、912、846、735

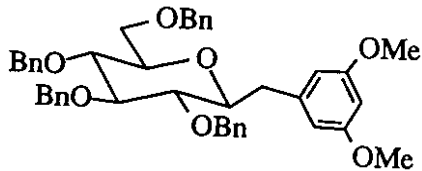
¹H-NMR (CDCl₃) : 3.64 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.61-4.79 (m, 14H)、5.60-6.90 (m, 4H)、7.05-7.37 (m, 20H)

(iv) 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニルメチル) - 1 - デオキシ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - o - ベンジル - D - グルコピラノース (X I V)

【 0 0 5 7 】

【 化 2 1 】

50



【 0 0 5 8 】

上記 (iii) で得られた化合物 (0 . 7 6 g) を MeOH (1 0 mL) に溶解させ、 5 %
 パラジウム - 炭素 (0 . 2 g) を加え、水素気流下室温にて 3 0 分撹拌する。反応液をろ
 過、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 8)
 にて精製して化合物 (X I V) を 5 6 . 8 % の収率で得る。

10

Mass (m/e) : 675(M⁺+1)、583、475、369、91(BP)

IR (cm⁻¹) : 3022、2908、1455、1413、1389

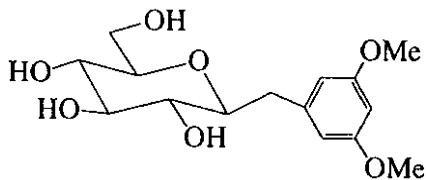
¹H-NMR (CDCl₃) : 2.65-3.11(dABq、2H、J=14.2Hz)、3.32-3.74(m、7H)、3.69(s、6H)、4
 .49-4.95(m、8H)、6.30(t、1H、J=2.0Hz)、6.46(d、2H、J=2.4Hz)、7.18-7.37(n、20H)

(b) 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニルメチル) - 1 - デオキシ - D - グルコピラ
 ノース (化合物 3 4) の製造

【 0 0 5 9 】

【 化 2 2 】

20



【 0 0 6 0 】

上記 (a) で得られた化合物 (3 . 0 g) をメタノールに溶解し、 5 % パラジウム - 炭素
 (1 . 0 g) を加え、水素気流下室温にて 1 5 分間撹拌する。反応液をセライトろ過し、
 濃縮すると化合物 3 4 を定量的 (1 . 4 g) に得る。

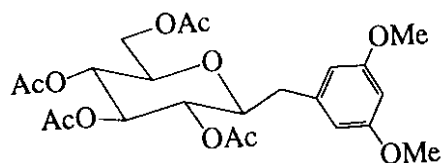
30

¹H-NMR (DMSO:CDCl₃=2:1) : 2.57-3.28(m、7H)、3.46-3.69(dABq、2H)、3.72(s、6H)、6.26
 (t、1H)、6.47(d、2H)

(c) 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニルメチル) - 1 - デオキシ - (2 , 3 , 4 , 6 -
 テトラ - O - アセチル) - D - グルコピラノース (化合物 3 5) の製造

【 0 0 6 1 】

【 化 2 3 】



40

【 0 0 6 2 】

上記 (b) で得られた化合物 (1 . 0 g) にピリジン (Py) (1 0 mL) 、無水酢酸 (5 mL) を 0 で加え、 1 2 時間撹拌する。反応液を酢酸エチル (3 0 mL) に注ぎ、有
 機層を飽和食塩水で洗い芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) にて精製すると化合物 3 5 を 8 1 % (1 .
 2 4 g) 収率にて得る。mp = 1 0 3 - 1 0 5

50

Mass (m/e): 482(M⁺), 303, 247, 217, 189, 152(BP), 109, 81, 51

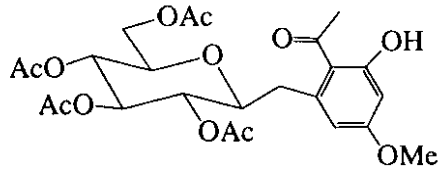
IR (cm⁻¹): 1737, 1596, 1368, 1242

¹H-NMR (CDCl₃): 1.99, 2.00, 2.02, 2.03(12H), 2.74 ~ 2.76(m, 2H), 3.78(S, 6H), 3.58 ~ 5.19(m, 7H), 6.33 ~ 6.36(m, 3H)

(d) 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルメチル - アセトフェノン (化合物 3 6) の製造

【 0 0 6 3 】

【 化 2 4 】



10

【 0 0 6 4 】

上記 (c) で得られた化合物 (1 . 2 g) をジエチルエーテル (2 0 m L) に溶解し、0 にて AlCl₃ (3 . 5 g) の Et₂O 溶液 (2 0 m L) を滴下後、Ac₂O (0 . 7 m L) を滴下し、室温にて 1 2 時間攪拌する。反応液を希塩酸水 (2 6 0 m L) に注ぎ、有機層を塩化メチレンにて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル = 1 : 4) にて精製すると化合物 3 6 を 5 8 % (7 4 2 m g) の収率にて得る。mp = 1 5 9 - 1 6 0

20

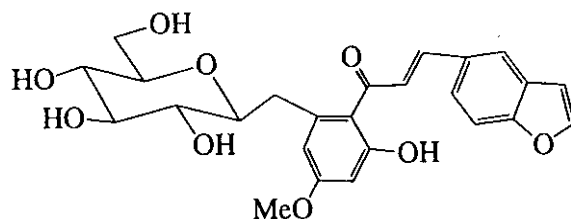
Mass (m/e): 510(M⁺), 474, 417, 373, 331, 275, 233, 205, 169, 139, 109(BP), 81, 47
IR (cm⁻¹): 3400, 2914, 1752, 1686, 1605, 1371, 1218, 1173

¹H-NMR (CDCl₃): 2.00 ~ 2.03(m, 12H), 2.65(S, 3H), 3.61 ~ 3.68(m, 2H), 3.90(S, 3H), 4.06 ~ 5.21(m, 7H), 6.23(S, 1H), 6.44(S, 1H), 13.27(S, 1H)

(e) 3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 1 - (2 ' - - D - グルコピラノシルメチル - 6 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシ) アクリロフェノン (化合物 1) の製造

【 0 0 6 5 】

【 化 2 5 】



30

【 0 0 6 6 】

上記 (d) で得られた化合物 (2 0 3 m g) と 5 - ベンゾフランアルデヒド (7 0 m g) を EtOH (2 m L) に溶解する。0 で、5 0 % KOH (0 . 4 m L) を加え、室温にて 1 2 時間攪拌する。反応液に 1 0 % HCl を加え pH を約 4 とし、酢酸エチルエステルにて有機層を抽出する。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) にて精製し、化合物 1 を 5 5 % (1 0 2 m g) の収率にて得る。mp = 1 3 5 - 1 3 6 、 [α]_D²³ = - 1 . 5 9 (C = 1 , Py .)

40

Mass (m/e): 470(M⁺), 434, 403, 350, 319, 290, 261, 219, 191, 164, 131(BP), 91, 60
IR (cm⁻¹): 3370, 2914, 1605, 1440, 1263, 1197, 1155, 1086, 1026

¹H-NMR (CDCl₃): 2.63 ~ 2.65, 2.95 ~ 3.00(m, 3H), 3.07 ~ 3.78(m, 6H), 3.81(S, 3H), 6.40, 6.48(ABq, 2H, J=2.4Hz), 6.79(S, 1H), 7.13 ~ 7.73(ABq, 2H, J=15.6Hz), 7.49 ~ 7.

50

57(ABq、2H、J=8.3Hz)、7.65(S、1H)、7.81(S、1H)、10.02(brs、1H)

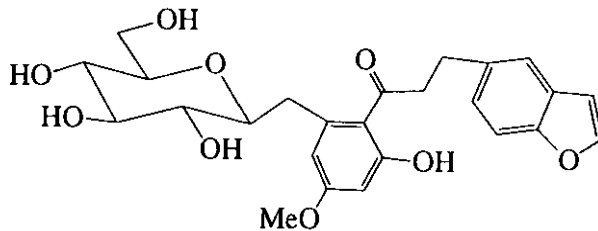
【0067】

実施例2

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2'-D-グルコピラノシルメチル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシプロピオフェノン(化合物21)の製造例

【0068】

【化26】



10

【0069】

上記実施例1の(e)で得られた化合物1(0.13g)をTHF-MeOH溶液(1:1、10mL)に溶解した後、5%Pd-炭素(0.1g)を加え、水素気流下、室温にて30分間攪拌する。反応液をセライトろ過後、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、化合物21を収率61% (80mg)で得る。mp=103-105 []²³_D = -2.39 (C=0.5, Py.)

20

Mass (m/e): 472(M⁺), 434, 374, 319, 291, 243, 205, 177, 131(BP), 91, 57

IR (cm⁻¹): 3400, 2914, 1605, 1443, 1266, 1197, 1104

¹H-NMR (CDCl₃:DMSO=1:2): 3.04~3.13(m, 2H), 3.83(S, 3H), 3.34~5.60(m, 11H), 6.42~7.83(m, 7H)

【0070】

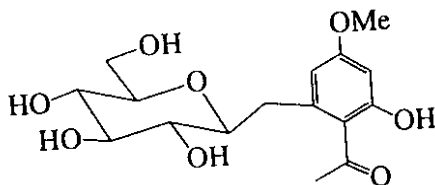
参考例1

2-(D-グルコピラノシルメチル)-6-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン(化合物32)の製造例

30

【0071】

【化27】



【0072】

上記実施例1の(d)で得られた化合物36(336mg)をメタノール5mLに溶解させ、0にて28mgナトリウムメトキシドを加え室温にて1時間攪拌する。イオン交換樹脂約1gを加え、10分間攪拌後、ろ過、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)にて精製して化合物32を99%(225mg)得る。この化合物32は、化合物1及び化合物21を合成するときの原料として用いられる。mp=98~99、[]²³_D = -2.80 (C=1.0, Py.)

40

Mass (m/e): 342(M⁺), 324, 306, 221, 191(BP), 165, 137, 115, 91, 69, 51

IR (cm⁻¹): 3388, 1608, 1356, 1263, 1200, 1155, 1080

¹H-NMR (CDCl₃:DMSO=1:2): 2.46(S, 3H), 2.55~2.61(m, 1H), 2.91(t, 1H, J=9.3, 8.8Hz)

50

、2.98~3.19(m, 5H)、3.42~3.65(dABq, 2H, J=11Hz)、3.72(S, 3H)、4.14(brs, 1H)、4.79,4.83(brs, 2H)、4.95(brs, 1H)、6.27(d, 1H, J=2.0Hz)、6.41(d, 1H, J=2.4Hz)、9.86(S, 1H)

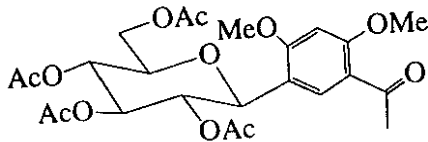
【0073】

参考例2

2,4-ジメトキシ-5-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシルアセトフェノン(化合物37)の製造例

【0074】

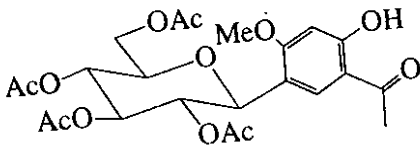
【化28】



10

【0075】

【化29】



20

【0076】

公知の方法(R.Tschesche et al., Liebig's Ann.Chem.902~907(1982))により得られる2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-デオキシ-D-グルコピラノース(17.8g)に、塩化アルミニウム、無水酢酸を作用させてフリーデルクラフツ反応を行うと公知の化合物38(化22)が10.78g(57.1%)得られ、その副生成物として化合物37(化21)が1.95g(10.1%)得られる。この化合物37は、化合物23を合成するときの原料に用いられる。また、化合物38は化合物3を合成するときの原料に用いられる。化合物37の測定値は次とおりである。

30

Mass (m/e): 510(M⁺), 317, 275(BP), 209, 179, 139, 97, 69

IR (cm⁻¹): 3460, 2939, 1746, 1653, 1605, 1578, 1500, 1443, 1368

¹H-NMR (CDCl₃): 1.77(S, 3H)、2.01(S, 3H)、2.05(S, 3H)、2.08(S, 3H)、2.56(S, 3H)、3.78~3.81(m, 1H)、3.92(S, 3H)、3.93(S, 3H)、4.12~4.26(dABq, 2H, J=12.2Hz)、4.71(d, 1H, J=10.3Hz)、5.21(t, 1H, J=9.6Hz)、5.32(t, 1H, J=9.6Hz)、5.44(t, 1H, J=10.3Hz)、6.39(S, 1H)、7.88(S, 1H)

40

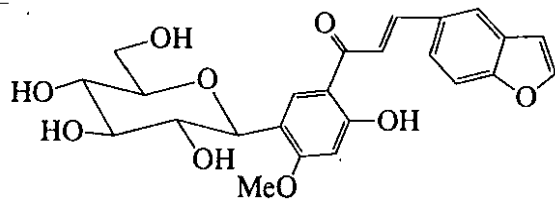
【0077】

実施例3

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-D-グルコピラノシル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ-アクリロフェノン(化合物3)の製造例

【0078】

【化30】



【 0 0 7 9 】

公知の方法 (R.Tschesche et al., Liebig's Ann. Chem. 902 ~ 907 (1982)) により得られる化合物 38 (2.0 g) と 5 - ベンゾフランアルデヒド (0.71 g) をエタノール (25 mL) に溶解させ、0 にて 50% 水酸化カリウム溶液を加え、室温にて 12 時間攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムにて洗浄後、水層に 10% 塩酸を加え、pH = 3 とし、クロロホルムにて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) にて精製して化合物 3 を 63% (1.15 g) 収率にて得る。mp = 250 以上、 $[\alpha]_D^{23} = -24.80$ (C = 0.5, Py.)

Mass (m/e): 456(M⁺), 259, 195, 145, 177, 66(BP)

IR (cm⁻¹): 3376, 2908, 1632, 1566, 1497, 1446, 1368, 1281, 1260

¹H-NMR (CDCl₃:DMSO=1:2): 3.22 ~ 3.57(m, 4H), 3.73(d, 2H), 3.88(s, 3H), 4.48(d, 1H), 6.51(s, 1H), 6.98(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.87 ~ 8.09(m, 3H), 8.15(s, 1H), 8.16(d, 1H), 13.61(s, 1H)

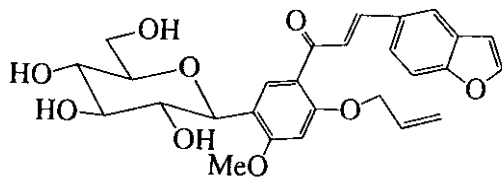
【 0 0 8 0 】

実施例 4

3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 3' - - D - グルコピラノシル - 4' - メトキシ - 6' - (2 - プロペン - 1 - イル) オキシ - アクリロフェノン (化合物 39) の製造例

【 0 0 8 1 】

【 化 3 1 】



【 0 0 8 2 】

化合物 3 (1.15 g) をアセトン (20 mL) に溶解する。炭酸カリウム (0.97 g)、アリールプロミド (0.3 mL) を加え、12 時間還流する。反応液を氷水中に注ぎ、有機層をクロロホルムにて抽出し飽和食塩水で洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製すると、化合物 39 を 83% (1.04 g) の収率にて得る。mp = 139 - 140、 $[\alpha]_D^{23} = -14.60$ (C = 1, Py.)

Mass (m/e): 497(M⁺+1), 435, 358, 311, 283, 253, 207, 177(BP), 147, 119, 92, 65

IR (cm⁻¹): 3400, 2896, 1608, 1575, 1443, 1314, 1260, 1200, 1122, 1083

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=9:1): 3.45 ~ 3.47(m, 1H), 3.54 ~ 3.65(m, 3H), 3.73 ~ 3.89(dABq, 2H, J=12.2Hz), 3.93(s, 3H), 4.68 ~ 4.72(m, 3H), 5.31(dd, 1H, J=10.3, 10.7Hz), 5.48(dd, 1H, J=17.1, 17.6Hz), 6.06 ~ 6.13(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.82(s, 1H), 7.52(d, 1H, J=8.4Hz), 7.59(d, 1H, J=8.0Hz), 7.64(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.80 ~ 7.84(s+m, 3H)

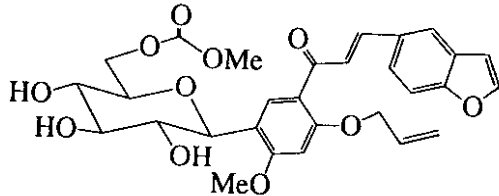
【 0 0 8 3 】

実施例 5

3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 3 ' - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシル) - 4 ' - メトキシ - 6 ' - (2 - プロペン - 1 - イル) オキシ - アクリロフェノン (化合物 4 0) の製造例

【 0 0 8 4 】

【 化 3 2 】



10

【 0 0 8 5 】

化合物 3 9 (0 . 9 7 g) を塩化メチレン (5 m L) に溶解させる。2 , 4 , 6 - コリジン (2 . 6 m L) を加え、- 2 0 にてクロロ炭酸メチル (0 . 1 8 m L) の塩化メチレン溶液を滴下し、室温にて2時間攪拌する。反応液を希塩酸水に注ぎ、有機層を酢酸エチルエステルにて抽出する。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥剤にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 2 0 : 1) にて精製すると化合物 4 0 を 7 1 % (0 . 7 7 g) の収率にて得る。mp = 1 3 7 - 1 3 8 、 [α]²³_D = - 4 . 7 9 (C = 1 , P y .)

20

Mass (m/e) : 554 (M⁺) , 505 , 478 , 446 , 404 , 361 , 310 , 282 , 243 , 213 (BP) , 183 , 156 , 124 IR (cm⁻¹) : 3400 , 2908 , 1743 , 1608 , 1575 , 1503 , 1443 , 1263 , 1197 , 1125

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.07 (d , 1H , J = 3.6 Hz) , 3.46 , 3.50 (brs , 2H) , 3.63 ~ 3.85 (m , 4H) , 3.76 (s , 3H) , 3.90 (s , 3H) , 4.43 ~ 4.47 (ABq , 2H) , 4.65 ~ 4.66 (m , 2H) , 4.71 (d , 1H , J = 9.8 Hz) , 5.28 (dd , 1H , J = 10.7 , 10.2 Hz) , 5.45 (dd , 1H , J = 17.1 Hz) , 6.02 ~ 6.09 (m , 1H) , 6.48 (s , 1H) , 6.75 , 7.65 (d , 2H , J = 2.4 Hz) , 7.48 ~ 7.58 (ABq , 2H , J = 8.4 Hz) , 7.57 (s , 1H) , 7.76 , 7.81 (d , 2H , J = 1.2 Hz) , 7.85 (s , 1H)

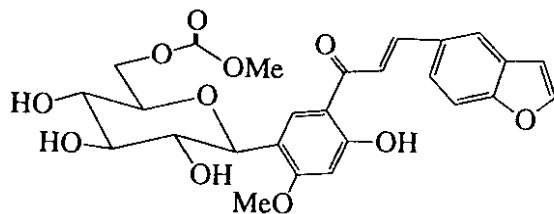
【 0 0 8 6 】

実施例 6

3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 3 ' - (6 - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノシル) - 6 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシ - アクリロフェノン (化合物 4) の製造例

【 0 0 8 7 】

【 化 3 3 】



40

【 0 0 8 8 】

化合物 4 0 (0 . 3 5 g) をアセトニトリル (3 m L) に溶解する。PdCl₂(Ph₃P)₂ (1 4 m g) 、ギ酸アンモニウム (0 . 2 4 g) を加え、還流下、12時間攪拌する。反応液をろ過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 4 0 : 1) にて精製し、化合物 4 を 3 9 . 3 % (0 . 1 3 g) にて得る。mp = 1 9 5 - 1 9 6 、 [α]²³_D = - 4 0 . 1 9 (C = 1 , P y .)

Mass (m/e) : 514 (M⁺) , 438 , 378 , 336 , 307 , 257 , 219 , 163 (BP) , 131 , 74

50

IR (cm⁻¹): 3400、2902、1746、1629、1560、1440、1371、1260

¹H-NMR (DMSO:CDCl₃=2:1): 3.37 ~ 3.39(m, 1H)、3.47 ~ 3.51(m, 1H)、3.65(S, 3H)、3.75 ~ 3.79(ABq, 1H)、3.88(S, 3H)、4.12 ~ 4.17(m, 1H)、4.40 ~ 4.47(m, 2H)、4.83(d, 1H, J=5.4Hz)、5.07(d, 2H, J=3.4Hz)、5.19(d, 2H, J=4.4Hz)、6.53(S, 1H)、6.99(S, 2H)、8.07(S, 2H)、7.65(d, 2H, J=8.3Hz)、7.90(d, 2H, J=8.8Hz)、7.97(S, 1H)、8.18(S, 1H)、13.61(S, 1H)

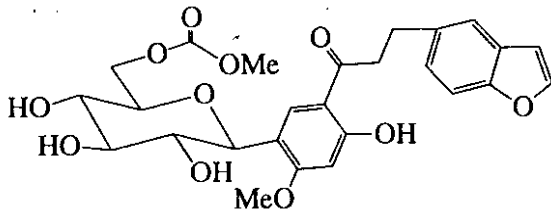
【0089】

実施例7

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-O-メトキシカルボニル-D-グルコピラノシル)-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ-プロピオフェノン(化合物5)の製造例

【0090】

【化34】



10

20

【0091】

化合物4(114mg)をMeOH-THF混合溶液(1:1、2mL)に溶解する。5%Pd-炭素(50mg)を加え、室温で水素気流下15分還攪拌する。反応液をろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製すると、化合物5を収率77%(88mg)で得る。mp=120-121、[α]_D²³=-35.80(C=1, Py.)

Mass (m/e): 516(M⁺), 403, 348, 307, 277, 227, 193, 163, 120, 91, 62(BP)

IR (cm⁻¹): 3394, 2908, 1743, 1629, 1494, 1443, 1337, 175, 1206

¹H-NMR (CDCl₃): 2.12(d, 1H, J=3.9Hz)、2.88(d, 1H, J=2.0Hz)、2.96 ~ 3.00(m, 2H)、3.15 ~ 3.24(m, 3H)、3.48 ~ 3.68(m, 4H)、3.75(S, 3H)、3.87(S, 3H)、4.40 ~ 4.51(dABq, 2H)、4.53 ~ 4.62(m, 2H)、4.63(d, 1H)、6.44(S, 1H)、6.72(d, 1H, J=7.8Hz)、6.99(d, 1H, J=6.8Hz)、7.09(S, 1H)、7.68(S, 1H)、12.86(S, 1H)

30

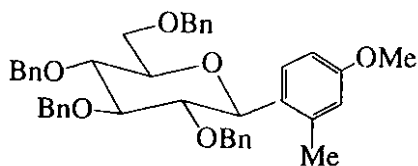
【0092】

参考例3

1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-デオキシ-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(化合物41)の製造例

【0093】

【化35】



40

【0094】

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシルフルオリド(13.6g)をTHF(50mL)に溶解させ、0にて4-メトキシ-2-メチルフェニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(マグネシウム6gと2-ブロモ-5-メトキシトルエン50gから調製した)を滴下し、室温にて12時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、10

50

%塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、芒硝にて乾燥させ溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：8）にて精製し、化合物41を81%（13.1g）得る。化合物41は化合物9及び化合物27を合成するときの原料に用いることができる。

Mass (m/e):644(M⁺), 553, 433, 341, 283, 241, 181(BP)135, 92, 50

IR (cm⁻¹)(Neat):3052, 3016, 2890, 2854, 1608, 1578, 1497, 1452, 1393

¹H-NMR (CDCl₃):2.37(s, 3H), 3.52~3.85(m, 6H), 3.81(s, 3H), 4.36(d, 1H), 4.46~4.96(m, 8H), 6.71(s, 1H), 6.78(d, 1H), 6.92~7.33(m, 20H), 7.39(d, 1H)

【0095】

10

実施例8~23

化合物2、6~20は、実施例3に従い、アセトフェノン化合物を出発原料として、アルドール反応を経て合成することができる。

実施例24~34

化合物21~31は、実施例2に従いそれぞれのエノン化合物の二重結合部分を接触還元することで合成することができる。

【0096】

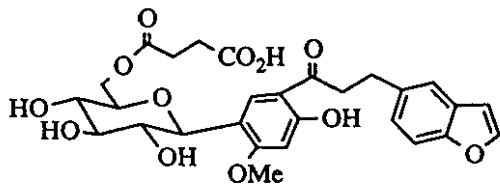
実施例35

3-[(6-[5-(3-ベンゾ[b]フラン-5-イルプロパノイル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル]-1-デオキシ-D-グルコピラノース-1-イル]カルボニル]プロピオン酸(化合物47)

20

【0097】

【化36】



【0098】

30

化合物(22)330mgをピリジン5mLに溶解させ、コハク酸無水物144mgを加え、室温にて12時間攪拌する。反応液を氷水中にかけ、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=1：20）にて精製し、0.14g（34.8%）の目的物を得る。

mp = 113-114、[α]_D = -18.39 (C=0.5, MeOH)

Mass (m/e,ESI):557(M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃):2.67(m, 4H), 2.96(t, 2H, J=7.8Hz), 3.10-5.07(m, 12H), 3.83(s, 3H), 6.42(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.96-7.73(m, 5H), 12.87(s, 1H)

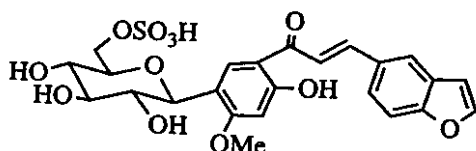
実施例36

40

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-スルホン酸-D-グルコピラノシル)-4'-メトキシ-6'-ヒドロキシアクリロフェノン(化合物44)

【0099】

【化37】



50

【 0 1 0 0 】

化合物 (3) 6 0 m g を D M F 2 m L に溶解させ、室温にて D M F ・ S O ₃ 錯体を 4 0 3 m g 加え、2 時間攪拌する。反応液に E t O H / A c O E t (4 : 1) を加え攪拌し、析出結晶をろ取して 3 8 m g (5 4 %) の赤色結晶を得る。

mp = 177-179

Mass (m/e,ESI):537(M+H)⁺

IR(cm⁻¹) 3382,1637,1563,1467,1368,1257,1107,1086,993

¹H-NMR (DMSO+CD₃OD) :3.36(m, 1H)、3.46(m, 2H)、3.65(dd, 1H, J=5.7Hz)、3.67-3.83(m, 2H)、3.95(s, 3H)、6.63(s, 1H)、7.07(d, 1H, J=2.0Hz)、7.73(d, 1H, J=8.8Hz)、7.97(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.0Hz)、8.01-8.10(m, 3H)、8.23(d, 2H, J=10.7Hz)

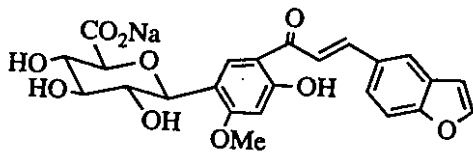
10

実施例 3 7

3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 3 ' - (6 - カルボキシナトリウム塩 - D - グルコピラノシル) - 4 ' - メトキシ - 6 ' - ヒドロキシアクリロフェノン (化合物 4 3)

【 0 1 0 1 】

【 化 3 8 】



20

【 0 1 0 2 】

化合物 (3) 1 0 0 m g をアセトニトリル 3 m L に溶かし、室温にて T E M P O 4 m g , K B r 4 m g 、次いで飽和 N a H C O ₃ 溶液 3 m L , N a O C l 3 m L を加え、3 0 分攪拌する。A c O E t 5 0 m L にて希釈し、1 0 % H C l を加えて中和後、有機層を無水 N a ₂ S O ₄ にて乾燥して溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフィー (M e O H : C H C l ₃) にて精製し、6 3 m g (6 1 %) のカルボン酸を得て、これにアセトン 1 m L 、N a O H 5 m g (1 e q) 加え、3 0 分攪拌する。アセトンを留去し、析出結晶をろ過し、4 3 m g の目的物を得る。mp = 115-117

30

Mass (m/e,ESI):492(M+H)⁺

IR(cm⁻¹) 3364,1608,1548,1446,1257,1152,108,735,594

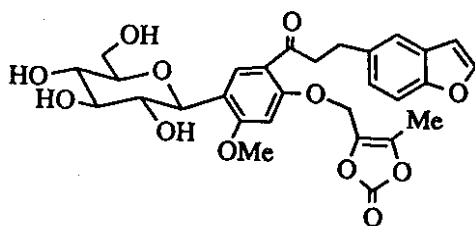
¹H-NMR (D₂O) :3.30(m, 1H)、3.54(m, 3H)、3.83(s, 3H)、4.55(m, 1H)、6.27(s, 1H)、6.95(s, 1H)7.60-8.10(m, 7H)

実施例 3 8

4 - ({ 2 - (3 - ベンゾ [b] フラン - 5 - イルプロパノイル) - 5 - メトキシ - 4 - (D - グルコピラノシル) フェノキシ } メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジオキソレン - 2 - オン (化合物 4 9)

【 0 1 0 3 】

【 化 3 9 】



40

【 0 1 0 4 】

化合物 (2 2) 0 . 2 5 g を D M F 3 m L に溶解させ、炭酸カリウム 7 5 m g 、4 - ブロ

50

モメチル - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソレン - 2 - オン 0.13 g を加え、室温にて 3 時間攪拌する。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) にて精製し、42 mg の目的物を得る。

mp = 128-128.5、 $[\alpha]_D^{25} = +2.80$ (C=1.0, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 539 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 2.05 (s, 3H)、2.90 (t, 2H, J=7.8Hz)、3.07-3.89 (m, 9H)、3.91 (s, 3H)、4.54-4.69 (ABq, 2H)、6.47 (s, 1H)、6.73 (s, 1H)、6.80-7.10 (ABq, 2H)、7.39 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)

【0105】

10

実施例 39

化合物 46 は化合物 3 を出発原料として、上記実施例 35 の方法で無水コハク酸を 4 モル等量使用すると、糖部分の全ての水酸基がエステル化された化合物も得られる。

実施例 40

化合物 42 は、実施例 35 に従い化合物 3 を出発原料として合成することが出来る。

実施例 41 ~ 43

化合物 45, 48 及び 50 は、実施例 37 のナトリウム塩にする方法に従い対応するカルボン酸から合成できる。

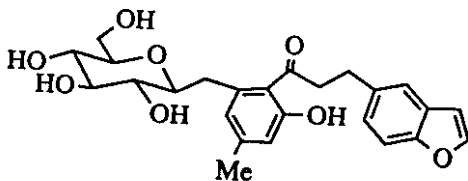
実施例 44

3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 1 - [6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノース - 1 - イル) メチル }] プロピオフェノン (化合物 52) の製造例

20

【0106】

【化 40】



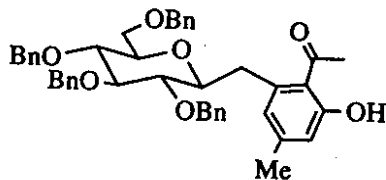
30

【0107】

(a) 1 - [6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - D - グルコピラノシル) メチル }] アセトフェノン (化合物 59) の製造

【0108】

【化 41】



40

【0109】

テトラベンジルグルクノラクトン (XI) に Tebbe 試薬を反応させて得られる 2, 6 - アンヒドロ - 3, 4, 5, 7 - テトラ - O - ベンジル - 1 - デオキシ - D - グルコヘプト - 1 - エニトール (4.5 g) (XII) に 9 - BBN (0.5 M THF 溶液、42 mL) を室温に加え、7 時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、K₃PO₄ (3 M 水溶液 7.2 mL) で加え、15 分間攪拌する。そこへ 2 - プロモ - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチルアセトフェノン (2.1 g)、PdCl₂(dppf) (610 mg, DMF 溶液 66 mL) を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。反応液を Et₂O (60 mL) に注ぎ、有機

50

層を飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：酢酸エチル = 60 : 1）にて精製すると化合物 59 を 53% の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 709(M+Na)⁺、687(M+H)⁺

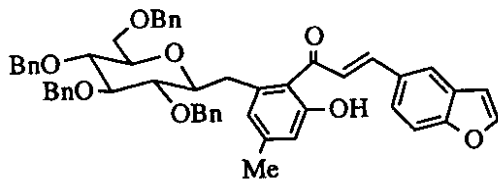
IR (cm⁻¹): 2914、1359、1083、750、696

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.21(s, 3H)、2.59(s, 3H)、2.97-3.01(m, 1H)、3.22-3.67(m, 8H)、4.42-5.00(m, 8H)、6.68(s, 1H)、6.67(s, 1H)、7.18-7.38(m, 20H)、11.7(s, 1H)

(b) 3 - (ベンゾ[*b*]フラン - 5 - イル) - 1 - [6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル) - - D - グルコピラノシルメチル }] アクリロフェノン (化合物 60)

【0110】

【化42】



【0111】

上記実施例の (a) で得られた化合物 (9.89 g) と 5 - ベンゾフランアルデヒド (2.31 g) を EtOH (140 mL) に溶解する。0 で 50% KOH (17 mL) を加え室温にて 40 時間攪拌する。反応液に H₂O (200 mL) を加え、酢酸エチルエステルにて有機層を抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n - ヘキサン = 1 : 10）にて精製し、化合物 60 を 61% (7.2 g) の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 837(M+Na)⁺、815(M+H)⁺、849(M+Cl)⁻、813(M-H)⁻

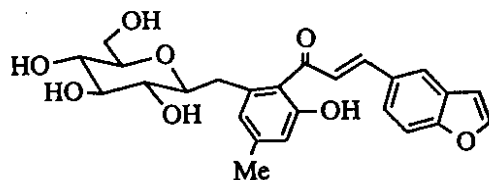
IR (cm⁻¹): 1732、1628、1578、1240、1100、760

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.27(s, 3H)、3.07-3.80(m, 9H)、4.40-4.94(m, 8H)、6.70(s, 1H)、6.73(s, 1H)、6.76(dd, 1H, J=1.0Hz, 2.0Hz)、7.14-7.81(m, 26H)、10.8(s, 1H)

(c) 3 - (ベンゾ[*b*]フラン - 5 - イル) - 1 - [6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { (- D - グルコピラノース - 1 - イル) メチル }] アクリロフェノン (化合物 51) の製造

【0112】

【化43】



【0113】

上記 (b) にて得られた化合物 (7.2 g) を CH₂Cl₂ (86 mL) に溶解し、-78 にて BBr₃ (1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 53 mL) を滴下し、-78 ~ 室温にて 2 時間攪拌する。反応液を氷水 (200 mL) に注ぎ、有機層を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機層を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）にて精製すると化合物 51 を 76% (3.0 g) の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 455(M+H)⁺、453(M-H)⁻

10

20

30

40

50

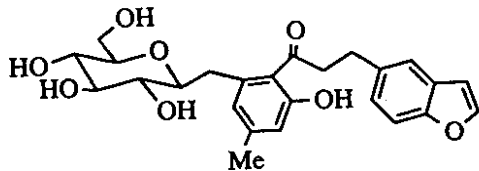
IR (cm⁻¹): 3394、3004、2908、1575、1443、1263、1215、1089

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.27(s、3H)、2.89-3.75(m、13H)、6.68(d、2H、J=12.7Hz)、6.77(d、1H、J=1.5Hz)、7.08(d、1H、J=16.1Hz)、7.47-7.53(m、2H)、7.63-7.66(m、2H)、7.77(s、1H)、8.68(bs、1H)

(d) 3 - (ベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 1 - [6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { (- D - グルコピラノース - 1 - イル) メチル }] プロピオフェノン (化合物 5 2)

【 0 1 1 4 】

【 化 4 4 】



10

【 0 1 1 5 】

上記 (c) にて得られた化合物 5 1 (3 . 0 g) をメタノール (1 0 0 mL) に溶解した後、DMA P (0 . 8 1 g) 5 % Pt - 炭素 (0 . 3 0 g) を加え水素気流下、室温にて 2 0 時間攪拌する。反応液をセライトろ過後、濃縮する。残渣を酢酸エチル (2 0 0 mL) に溶かし、10% HCl、飽和重層水、飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) にて精製し、化合物 5 2 を 8 3 % (2 . 5 g) の収率にて得る。

20

Mass (m/e, ESI): 456(M⁺)、438、305、261、175、131(BP)、91

IR (cm⁻¹): 3394、2908、1614、1083、1032

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.24(s、3H)、2.47-3.73(m、15H)、6.62(d、1H、J=2.2Hz)、6.68(s、1H)、7.08(d、1H、J=8.8Hz)、7.37-7.57(m、2H)、7.57(s、1H)、8.83(bs、1H)

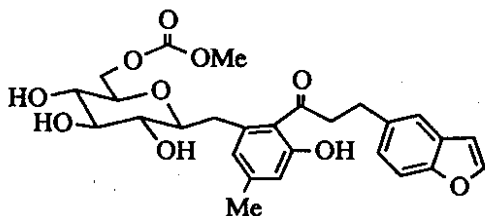
実施例 4 5

3 - ベンゾ [b] フラン - 5 - イル - 1 - (6 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - { [6 - メトキシカルボニル - - D - グルコピラノース - 1 - イル] メチル }) プロピオフェノン (化合物 5 3) の製造。

30

【 0 1 1 6 】

【 化 4 5 】



40

【 0 1 1 7 】

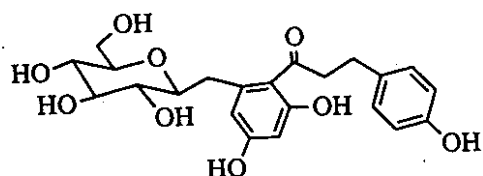
化合物 5 3 は実施例 4 , 5 及び 6 に従い、上記実施例 4 4 で合成した化合物 5 2 のフェノール性水酸基を保護し、糖部分の一級水酸基のみをアルキル化してメトキシカルボネート体で得て、最後にフェノール性水酸基の脱保護をして得ることが出来る。

実施例 4 6

1 - [2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - { (- D - グルコピラノシル) メチル } フェニル] - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (化合物 5 4)

【 0 1 1 8 】

【 化 4 6 】



【0119】

化合物54は、実施例1に従い、対応する4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いてアルドール反応して得られる化合物(1.2g)をメタノール(20mL)に溶解する。5% Pd-C(1.2g)を加え、水素気流化、室温にて6時間攪拌する。反応液をろ過後、濃縮する。残渣をシリカゲルカルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=4：1)にて精製し、化合物54を88%(0.52g)の収率にて得る。

10

mp = 227-228、 $[\alpha]_D^{20} = -10.80$ (C=1.0, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 457(M+Na)⁺、469(M+Cl)⁻、433(M-H)⁻

IR (cm⁻¹): 3358、2914、1605、1510、1460、1365、1260、1160、1100、840

¹H-NMR (DMSO-d₆:CDCl₃=2:1) : 2.43(dABq, 1H, J=15.1Hz)、2.75(t, 2H, J=7.6Hz)、2.87-3.64(m, 10H)、4.56(t, 1H, J=5.9Hz)、4.77(d, 1H, J=4.9Hz)、4.81(d, 1H, J=4.4Hz)、4.91(d, 1H, J=5.4Hz)、6.61(d, 1H, J=2.0Hz)、6.20(d, 1H, J=2.0Hz)、6.64(d, 1H, J=8.8Hz)、7.00(d, 2H, J=8.3Hz)、8.99(s, 1H)、9.32(s, 1H)、9.59(s, 1H)

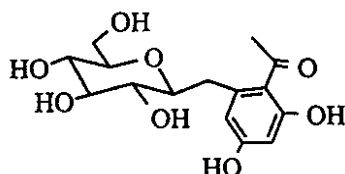
参考例4

20

1-[2,4-ジヒドロキシ-6-{(D-グルコピラノシル)メチル}]アセトフェノン(化合物61)の製造

【0120】

【化47】



30

【0121】

化合物61は実施例1に従い、対応するアリールハライドを用いて鈴木カップリングして得られる化合物(1.5g)をジクロロメタン(20mL)に溶解する。-78℃でBBR3(1M CH₂Cl₂溶液、12mL)を加え、-78℃~室温にて2.5時間攪拌する。反応液を氷水(50mL)に注ぎn-BuOH(50mL×3)にて有機層を抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=5：1)にて精製し化合物61を57%(0.41g)の収率にて得る。

また、この化合物61は、化合物54を合成する時の原料として用いることも出来る。

mp = 227-228、 $[\alpha]_D^{20} = -12.00$ (C=1.0, MeOH)

40

Mass (m/e, ESI): 351(M+Na)⁺、329(M+H)⁺

IR (cm⁻¹): 3394、1599、1455、1353、1269、1161、1083、1008、843、573

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.47(s, 3H)、2.59(dABq, 1H, J=14.7Hz)、2.91-3.50(m, 7H)、3.65(dABq, 1H, J=11.7Hz)、4.25(bs, 5H)、6.18(d, 1H, J=2.0Hz)、6.27(d, 1H, J=2.4Hz)、9.88(bs, 1H)

【0122】

実施例47

化合物55は、実施例44に従い、アセトフェノン化合物を出発原料として、アルドール反応を経て合成することが出来る。

実施例48

50

化合物 56 は、実施例 44 に従いエノン化合物の二重結合部分を接触還元することで合成することが出来る。

実施例 49

化合物 57 は実施例 44 に従い、対応するアリールハライドを用いて鈴木カップリングして得られた化合物をアルドール反応した後、最後に脱ベンジル化して合成することが出来る。

実施例 50

化合物 58 は実施例 45 に従い、フェノール性水酸基を保護した後、糖部分の一級水酸基のみをカーボネートとして、最後にフェノール性水酸基の脱保護をして得ることが出来る。

【 0 1 2 3 】

【 発明の 効果 】

本発明の新規 C - 配糖体は、 Na^+ - グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ α - グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定であり、糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用である。

フロントページの続き

- (72)発明者 富山 格
長野県埴科郡坂城町大字中之条 1 2 9 5 - 1
- (72)発明者 富山 剛
長野県埴科郡坂城町大字坂城 1 1 1 3

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 1 9 9 6 9 5 (J P , A)
特開平 0 9 - 1 8 8 6 2 5 (J P , A)
特開平 0 6 - 2 9 8 7 9 0 (J P , A)
Tetrahedron(1997), 53 (17) ,6163-6170
Topics in Current Chemistry(1997),187,55-83

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/351
A61K 31/381
A61K 31/404
A61K 31/4433
A61K 31/4725
A61P 3/10
C07D 309/10
C07D 401/08
C07D 403/08
C07D 407/08
C07D 409/08
CA/REGISTRY(STN)