



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07D 407/12 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년03월30일

(11) 등록번호

10-0701437

(24) 등록일자

2007년03월23일

(21) 출원번호	10-2003-7008778	(65) 공개번호	10-2003-0063482
(22) 출원일자	2003년06월27일	(43) 공개일자	2003년07월28일
심사청구일자	2005년05월26일		
번역문 제출일자	2003년06월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2001/011348	(87) 국제공개번호	WO 2002/53573
국제출원일자	2001년12월25일	국제공개일자	2002년07월11일

(30) 우선권주장 JP-P-2000-00403534 2000년12월28일 일본(JP)

(73) 특허권자
깃세이 야쿠한 고교 가부시키가이샤
일본 399 나가노켄 마츠모토시 요시노 19반 48고(72) 발명자
후지쿠라히데키
일본390-0851나가노켄마츠모토시오아자시마우치4152-1모다니티파
레스모치즈키101
후시미노부히코
일본390-0313나가노켄마츠모토시오카다시모오카다89-6
니시무라도시히로
일본399-8304나가노켄미나미아즈미군호타카마치오아자가시와바라
4511
나카바야시다케시
일본390-0312나가노켄마츠모토시오카다마츠오카시키노우치347-5례
잔마츠오카B도
이사지마사유키
일본399-0704나가노켄시오자리시히로오카고바라1763-189(74) 대리인
김정옥
박종혁
정삼영(56) 선행기술조사문현
US 5264451 A
* 심사관에 의하여 인용된 문현

심사관 : 최원철

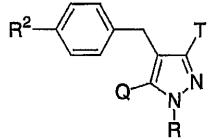
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 및 그 의약 용도

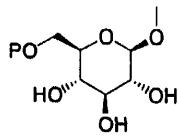
(57) 요약

본 발명은, 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 발현하고, 경구 흡수성이 개선된 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의 고 혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약으로서 유효한, 화학식

(화학식 I)



[식중의 R은 수소 원자, 저급 알킬기 또는 프로드러그를 구성하는 기이고, Q 및 T는 어느 한쪽이 화학식

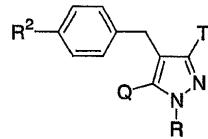


(식중의 P는 수소 원자 또는 프로프러그를 구성하는 기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R²는 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬티오기, 할로 저급 알킬기 또는 할로겐 원자이고, 단, R이 수소 원자 또는 저급 알킬기인 경우, P는 수소 원자가 아니다]로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 및 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 그 의약 용도를 제공하는 것이다.

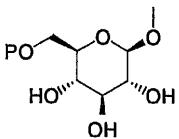
특허청구의 범위

청구항 1.

화학식



[식중의 R은 수소 원자, 탄소수 1~6의 알킬기, 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기, 탄소수 2~7의 아실기로 O-치환된 히드록시 메틸기 또는 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 O-치환된 히드록시 메틸기이고, Q 및 T는 어느 한쪽이 화학식

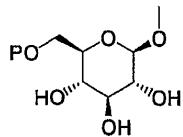


(식중의 P는 수소 원자, 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 탄소수 1~6의 알킬기 또는 1~3개의 할로겐

원자로 치환된 탄소수 1~6의 알킬기이고, R²는 수소 원자, 탄소수 1~6의 알킬기, 탄소수 1~6의 알콕시기, 탄소수 1~6의 알킬티오기, 1~3개의 할로겐 원자로 치환된 탄소수 1~6의 알킬기 또는 할로겐 원자이고, 단, R이 수소 원자 또는 탄소수 1~6의 알킬기인 경우, P는 수소 원자가 아니다]로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, T가 화학식



(식중의 P는 수소 원자, 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, Q가 탄소수 1~6의 알킬기 또는 1~3개의 할로겐 원자로 치환된 탄소수 1~6의 알킬기인 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 3.

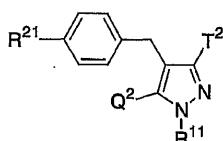
삭제

청구항 4.

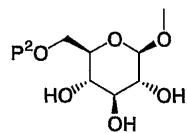
삭제

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 화학식



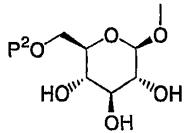
[식중의 R¹¹은 수소 원자 또는 탄소수 1~6의 알킬기이고, Q² 및 T²는 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P²는 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 탄소수 1~6의 알킬기이고, R²¹은 탄소수 1~6의 알킬기, 탄소수 1~6의 알콕시기 또는 탄소수 1~6의 알킬티오기이다]로 나타내어지는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 6.

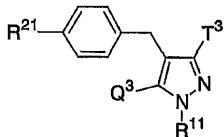
제 5 항에 있어서, T²가 화학식



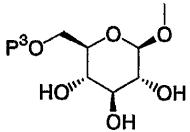
(식중의 P²는 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, Q²가 탄소수 1~6의 알킬기인 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 7.

제 5 항에 있어서, 화학식



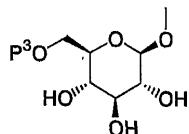
[식중의 R¹¹은 수소 원자 또는 탄소수 1~6의 알킬기이고, Q³ 및 T³은 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P³은 탄소수 2~7의 아실기 또는 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 탄소수 1~6의 알킬기이고, R²¹은 탄소수 1~6의 알킬기, 탄소수 1~6의 알콕시기 또는 탄소수 1~6의 알킬티오기이다]로 나타내어지는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 8.

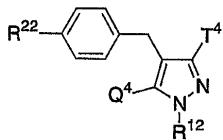
제 7 항에 있어서, T³이 화학식



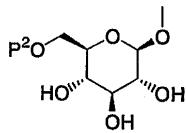
(식중의 P³은 탄소수 2~7의 아실기 또는 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, Q³이 탄소수 1~6의 알킬기인 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 9.

제 5 항에 있어서, 화학식



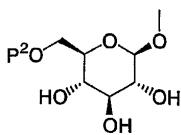
[식중의 R¹²는 수소 원자 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기이고, Q⁴ 및 T⁴는 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P²는 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기이고, R²²는 탄소수 1~4의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기, 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알콕시기 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬티오기이다]로 나타내어지는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 10.

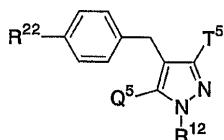
제 9 항에 있어서, T⁴가 화학식



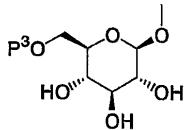
(식중의 P²는 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기로 치환된 탄소수 2~7의 아실기, 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기 또는 탄소수 1~6의 알콕시기로 치환된 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, Q⁴가 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기인 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 11.

제 9 항에 있어서, 화학식



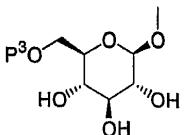
[식중의 R¹²는 수소 원자 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기이고, Q⁵ 및 T⁵는 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P^3 은 탄소수 2~7의 아실기 또는 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기이고, R^{22} 는 탄소수 1~4의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기, 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알콕시기 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬티오기이다]로 나타내어지는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시파라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, T⁵가 화학식



(식중의 P³은 탄소수 2~7의 아실기 또는 탄소수 2~7의 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, Q⁵가 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기인 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-파라졸, 3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸파라졸, 3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸파라졸, 1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]파라졸, 3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]파라졸 및 3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]파라졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시파라졸 유도체.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸, 3-(6-O-이소프로록시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸 및 3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 글루코파라노실옥시파라졸 유도체.

청구항 15.

3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로록시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸.

청구항 16.

제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시파라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는, 고혈당증의 예방 또는 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시파라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고 요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 질환의 예방 또는 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 21.

제 19 항에 있어서, 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 22.

제 19 항에 있어서, 비만증의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 23.

제 16 항에 있어서, 경구 투여 형태인 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 24.

제 20 항에 있어서, 경구 투여 형태인 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 25.

삭제

청구항 26.

(A) 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단 토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로넥시드, Y-128, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 미크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로테인 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스퍼라아제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저 비중 리포 단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 대항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 소변 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제를 조합하여 이루어진 의약.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고 요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 질환의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 28.

제 27 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효성분이, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제이고, 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 29.

제 28 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효 성분이, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웹티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웹티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웹티드-1, 글루카곤 유사 웹티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웹티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체 및 아미린 아고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 30.

제 29 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효성분이, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약 및 인슐린 제제로 이루어지는 군으로부터 선택된 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 31.

제 27 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효 성분이, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웹티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웹티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웹티드-1, 글루카곤 유사 웹티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웹티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ-아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF-κB 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화-α-링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로텍시드, Y-128, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트 및 이뇨약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제이고, 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 32.

제 31 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효 성분이, 알도스 환원 효소 저해약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약 및 안지오텐신 II 수용체 대항약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 33.

제 27 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효 성분이, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웹티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웹티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웹티드-1, 글루카곤 유사 웹티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웹티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체 및 아미린 아고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

연체, 글루카곤 유사 웨티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제이고, 비만증의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 34.

제 33 항에 있어서, 제 1 항, 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 이외의 유효 성분이, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 35.

제 34 항에 있어서, 식욕 억제제가, 모노아민 재흡수 저해약, 세로토닌 재흡수 저해약, 세로토닌 방출 자극약, 세로토닌 아고니스트, 노르아드레날린 재흡수 저해약, 노르아드레날린 방출 자극약, α_1 -아드레날린 수용체 아고니스트, β_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 도파민 아고니스트, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, H_3 -히스타민 안타고니스트, L-히스티딘, 렙틴, 렙틴 유연체, 렙틴 수용체 아고니스트, 멜라노코르틴 수용체 아고니스트, α -멜라닌 세포 자극 호르몬, 코카인-엔도암페타민-레귤러-테드트랜스 클리프트, 마호가니-단백, 엔테로스타틴 아고니스트, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자 관련 웨티드, 봄베신, 콜레시스토키닌 아고니스트, 코르티코트로핀 방출 호르몬, 코르티코트로핀 방출 호르몬 유연체, 코르티코트로핀 방출 호르몬 아고니스트, 우로코르틴, 소마토스타틴, 소마토스타틴 유연체, 소마토스타틴 수용체 아고니스트, 하수체 아데닐레이트 시클라아제 활성화 웨티드, 뇌 유래 신경 성장 인자, 시리아리-뉴트로필렉터, 싸이로트로핀 방출 호르몬, 뉴로텐신, 소바진, 뉴로웨티드 Y 안타고니스트, 오피오이드웨티드 안타고니스트, 갈라닌 안타고니스트, 멜라닌-컨센트레이팅 호르몬 수용체 안타고니스트, 아구ти 관련 단백 저해약 및 오레키신 수용체 안타고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택된 약제인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 36.

삭제

청구항 37.

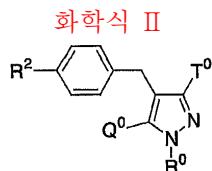
삭제

명세서

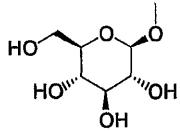
기술분야

본 발명은, 의약품으로서 유용한 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 그 의약 용도에 관한 것이다.

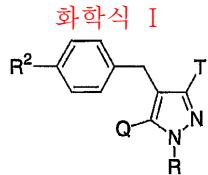
더욱 상세하게 말하면, 본 발명은, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약으로서 유용한, 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 갖는, 화학식



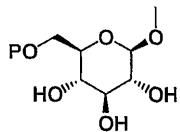
(식중의 R⁰는 수소 원자 또는 저급 알킬기이고, Q⁰ 및 T⁰은 어느 한쪽이 식



으로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R²는 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬티오기, 할로 저급 알킬기 또는 할로겐 원자이다)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체를 활성 본체로 하는, 화학식



[식중의 R은 수소 원자, 저급 알킬기 또는 프로드러그를 구성하는 기이고, Q 및 T는 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P는 수소 원자 또는 프로드러그를 구성하는 기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R²가 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬티오기, 할로 저급 알킬기 또는 할로겐 원자이고, 단, R이 수소 원자 또는 저급 알킬기인 경우, P는 수소 원자가 아니다]로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 그 의약 용도에 관한 것이다.

배경기술

당뇨병은 식 생활의 변화나 운동 부족을 배경으로 한 생활 습관병 중의 하나이다. 그 때문에, 당뇨병 환자에게는 식사 요법이나 운동 요법이 실시되고 있는데, 충분한 콘트롤이나 계속적 실시가 곤란한 경우, 약물 요법이 병용되고 있다. 현재, 항 당뇨병약으로서는, 비구아나이드 약, 술포닐우레아 약이나 인슐린 감수성 증강약 등이 사용되고 있다. 그렇지만, 비구아나이드 약에는 락트산 산증, 술포닐우레아 약에는 저혈당, 인슐린 감수성 증강약에는 부종 등의 부작용이 인정되는 데다, 비만화를 촉진시키는 것이 우려되고 있다. 그 때문에, 이와 같은 문제를 해소하고 새로운 작용 메카니즘에 의한 항 당뇨병약의 개발이 촉망되고 있다.

근래, 신장에서 과잉한 당의 재흡수를 저해함으로써 요당의 배설을 촉진시켜 혈당치를 저하시키는, 새로운 타입의 항 당뇨병약의 연구개발이 추진되고 있다(J. Clin. Invest., Vol.79, pp.1510-1515(1987)). 또, 신장의 근위 뇨세판의 S1영역에 SGLT2(나트륨 의존성 글루코스 수송체2)가 존재하고, 이 SGLT2가 사구체 여과된 당의 재흡수에 주로 관여하고 있는 것이 보고되어 있다(J. Clin. Invest., Vol.93, pp.397-404(1994)). 그러므로, 인간 SGLT2를 저해함으로써 신장에서의 과잉한 당의 재흡수를 억제하고, 소변으로 과잉한 당을 배설시켜 혈당치를 정상화할 수 있다. 따라서 강력한 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 가지고, 새로운 작용 메카니즘에 의한 항 당뇨병약의 조기 개발이 요망된다. 또, 이와 같은 요당 배설 촉진약은 과잉한 혈당을 소변으로 배설시키기 때문에, 체내에서의 당의 축적이 감소하여, 비만증의 방지 또는 경감 효과나 이뇨 효과도 기대할 수 있다. 나아가서는, 고혈당증에 기인하는, 당뇨병이나 비만증의 진전에 수반하여 발증하는 각종의 관련 질환에도 유용하다고 생각된다.

파라졸 골격을 갖는 화합물로서, WAY-123783이 정상 마우스에 있어 요당 배설 양을 증가시키는 것이 기재되어 있지만, 인간에게 있어서의 작용 효과에 대해서는 전혀 기재되어 있지 않다(J. Med. Chem., Vol.39, pp.3920-3928(1996)).

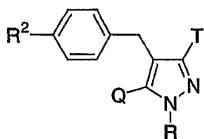
발명의 상세한 설명

본 발명자들은, 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 갖는 화합물을 찾아내기 위해 예의 검토한 결과, 상기 화학식(I)로 나타내어지는 화합물이, 하기와 같이 생체내에서 활성 본체인 상기 화학식(II)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체로 변환되어 우수한 인간 SGLT2 저해 활성을 나타낸다는 것을 알아내고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

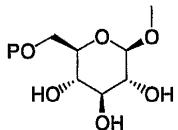
본 발명은, 생체내에서 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 발휘하고, 신장에서의 당의 재흡수를 억제하여 과잉한 당을 소변중에 배설시킴으로써, 우수한 혈당 저하 작용을 발현하는, 하기의 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 및 그 약리학적으로 허용되는 염 및 그 의약 용도를 제공하는 것이다.

즉, 본 발명은, 화학식

(화학식 I)



[식중의 R은 수소 원자, 저급 알킬기 또는 프로드러그를 구성하는 기이고, Q 및 T는 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P는 수소 원자 또는 프로드러그를 구성하는 기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R²는 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬티오기, 할로 저급 알킬기 또는 할로겐 원자이고, 단, R이 수소 원자 또는 저급 알킬기인 경우, P는 수소 원자가 아니다]로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

또, 본 발명은, 상기 화학식(I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약조성물, 인간 SGLT2 활성 저해약 및 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약에 관한 것이다.

본 발명은, 상기 화학식(I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효량 투여하는 것으로 이루어지는, 고 혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 상기 화학식(I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 사용에 관한 것이다.

나아가서는, 본 발명은, (A) 상기 화학식(I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ-아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF-κB 저해약, 지질 과산화효소 저해약, N-아세틸화-α-링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 슬로덱시드, Y-128, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β₃-아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 미크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로테인 저해약, 리폭시게

나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라아제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저 비중 리포 단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 대항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 소변 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제를 조합하여 된 의약에 관한 것이다.

본 발명은, (A) 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로렉시드, Y-128, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 미크로솜 트리글리세리드 트랜스페 프로테인 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라아제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저 비중 리포 단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 대항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 소변 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제를 유효량 투여하는 것으로 이루어진, 고 혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

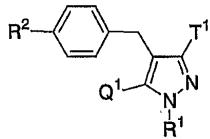
본 발명은, 고 혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로렉시드, Y-128, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 미크로솜 트리글리세리드 트랜스페 프로테인 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라아제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저 비중 리포 단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 대항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 소변 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제의 사용에 관한 것이다.

본 발명에 있어서, 프로드러그란, 생체내에서 활성 본체인 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체로 변환되는 화합물을 말한다. 프로드러그를 구성하는 기로서는, 그 기가 수산기에 위치한 경우는, 예를 들면, 저급 아실기, 저급 알콕시 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐기, 저급 알콕시 저급 알콕시

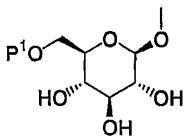
카르보닐기 등의 프로드러그에서 통상 사용할 수 있는 수산기의 보호기를 들 수 있고, 그 기가 질소 원자에 위치한 경우는, 예를 들면, 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐기, 저급 아실 옥시 메틸기, 저급 알콕시 카르보닐 옥시 메틸기 등의 프로드러그에서 통상 사용할 수 있는 아미노기의 보호기를 들 수 있다.

상기 화학식 (I)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체로서는, 예를 들면, 화학식

화학식 I a



[식중의 R¹은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐기, 저급 아실 옥시 메틸기 또는 저급 알콕시 카르보닐 옥시 메틸기이고, Q¹ 및 T¹은 어느 한쪽이 화학식



(식중의 P¹은 수소 원자, 저급 아실기, 저급 알콕시 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐 또는 저급 알콕시 저급 알콕시 카르보닐기이다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽이 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R²는 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 저급 알킬티오기, 할로 저급 알킬기 또는 할로겐 원자이고, 단, R¹이 수소 원자 또는 저급 알킬기인 경우, P¹은 수소 원자가 아니다]로 나타내어지는 화합물을 들 수 있다.

본 발명에 있어서, 저급 알킬기란, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 헥실기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기를 말한다. 저급 알콕시기란, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, tert-펜틸옥시기, 헥실옥시기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분지상의 알콕시기를 말한다. 저급 알킬티오기란, 메틸티오기, 에틸티오기, 프로필티오기, 이소프로필티오기, 부틸티오기, 이소부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, 펜틸티오기, 이소펜틸티오기, 네오펜틸티오기, tert-펜틸티오기, 헥실티오기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분지상의 알킬티오기를 말한다. 할로겐 원자란, 플루오르 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 말한다. 할로 저급 알킬기란, 이종 또는 동종의 1~3개의 상기 할로겐 원자로 치환된 상기 저급 알킬기를 말한다. 저급 아실기란, 아세틸기, 프로피온닐기, 부티릴기, 이소부티릴기, 피발로일기, 헥사노닐기, 시클로 헥실 카르보닐기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상, 분지상 또는 환상의 아실기를 말하고, 저급 알콕시 저급 아실기란, 상기 저급 알콕시기로 치환된 상기 저급 아실기를 말한다. 저급 알콕시 카르보닐기란, 메톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 이소프로필옥시 카르보닐기, 이소부틸옥시 카르보닐기, 시클로헥실옥시 카르보닐기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상, 분지상 또는 환상의 알콕시 카르보닐기를 말하고, 저급 알콕시 카르보닐 저급 아실기란, 3-(에톡시 카르보닐)프로피오닐기 등의 상기 저급 알콕시 카르보닐기로 치환된 상기 저급 아실기를 말하고, 저급 알콕시 저급 알콕시 카르보닐기란, 2-메톡시 에톡시 카르보닐기 등의 상기 저급 알콕시 카르보닐기로 치환된 상기 저급 아실기를 말하고, 저급 알콕시 저급 알콕시 카르보닐기를 말한다. 또, 저급 아실 옥시 메틸기란, 상기 저급 알콕시 카르보닐기로 O-치환된 히드록시 메틸기를 말하고, 저급 알콕시 카르보닐 옥시 메틸기란, 상기 저급 알콕시 카르보닐기로 O-치환된 히드록시 메틸기를 말한다.

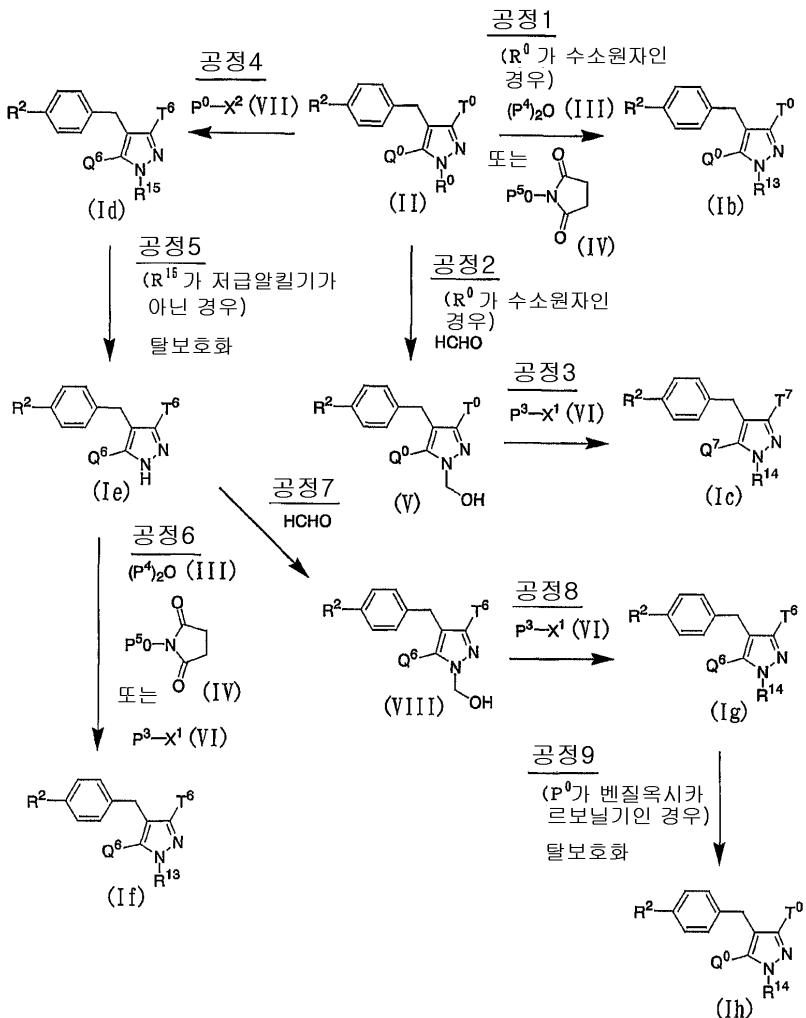
치환기 R에 있어서는, 바람직하게는 수소 원자 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기이고, 더욱 바람직하게는 수소 원자, 에틸기, 프로필기 또는 이소프로필기이고, 인간 간 S9 분획에서의 대사 안정성에서 가장 바람직하게는 이소프로필기이다. 치환기 R²에 있어서는, 바람직하게는 탄소수 1~4의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기, 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알콕시기 또는 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬티오기이고, 더욱 바람직하게는 에틸기, 에톡시기, 이소프로폭시기, 메톡시기 또는 메틸티오기이다. 치환기 Q 및 T에 있어서는, Q가 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기인 것이 바람직하다. 그 중에서도, 저급 알킬이 바람직하고, 탄소수 1~3의 직쇄상 또는 분지상의 알킬기가 더욱 바람직하고, 메틸기가 가장 바람직하다. 치환기 P에 있어서는, 바람직하게는 저급 아실기 또는 저급 알콕시 카르보닐기이고, 더욱 바람

직하게는 저급 알록시 카르보닐기이고, 가장 바람직하게는 탄소수 2~5의 직쇄상 또는 분지상의 알록시 카르보닐기이고, 구체적으로는 메톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 이소프로포시 카르보닐기 또는 이소부틸옥시 카르보닐기가 바람직하다.

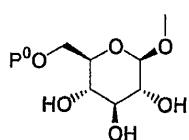
본 발명의 화합물로서는, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에톡시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(6-O-이소부톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸피라졸, 3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸피라졸, 1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]피라졸, 3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-1-이소프로필-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]피라졸 등이 바람직하고, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸, 3-(6-O-이소프로포시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸 등이 더욱 바람직하고, 3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸피라졸 등이 가장 바람직하다.

본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물은, 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체의 수산기 또는/및 질소 원자에, 상법에 따라 통상 프로드러그에서 사용 가능한 수산기 또는/및 아미노기의 보호기를 도입함으로써 제조할 수 있다.

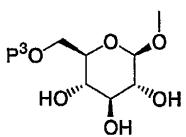
예를 들면, 본 발명의 화합물은, 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체를 이용하여, 이하의 병법 또는 그것에 준하는 병법에 따라 제조할 수 있다.



[식중 P⁰는 저급 아실기, 저급 알콕시 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐 저급 아실기, 저급 알콕시 저급 알콕시 카르보닐기, 벤질옥시 카르보닐기 등의 수산기의 보호기이고, P³은 저급 아실기 또는 저급 알콕시 카르보닐기이고, R⁴는 저급 아실기이고, P⁵는 저급 알콕시 카르보닐기이고, R¹³은 저급 아실기 또는 저급 알콕시 카르보닐기이고, R¹⁴는 저급 아실 옥시 메틸기 또는 저급 알콕시 카르보닐 옥시 메틸기이고, R¹⁵는 저급 알킬기, 저급 아실기, 저급 알콕시 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐 저급 아실기, 저급 알콕시 카르보닐기, 저급 알콕시 저급 알콕시 카르보닐기, 벤질옥시 카르보닐기 등의 아미노기의 보호기이고, Q⁶ 및 T⁶는 어느 한쪽이 화학식



(식중 P⁰은 상기와 동일한 의미를 갖는다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽은 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, Q⁷ 및 T⁷은 어느 한쪽이 화학식



(식중 P³은 상기와 동일한 의미를 갖는다)로 나타내어지는 기이고, 다른 쪽은 저급 아킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, X¹ 및 X²는 브롬 원자, 염소 원자 등의 이탈기이고, R⁰, R², Q⁰ 및 T⁰는 상기와 동일한 의미를 갖는다]

공정 1

1) 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체의 질소 원자를 상기 화학식 (III)으로 나타내어지는 지방산 무수물을 이용하여, 아세트산 등의 지방산 중, 통상 0°C~환류 온도로, 통상 30분간~1일간 반응시켜 보호하거나, 2) 상기 화학식(II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체의 질소 원자를 상기 화학식 (IV)로 나타내어지는 숙신이미드 유도체를 이용하여, 테트라히드로푸란 등의 불활성 용매 중, 통상 실온~환류 온도로, 통상 1시간~1일간 반응시켜 보호함으로써 상기 화학식 (Ib)로 나타내어지는 프로드러그를 제조할 수 있다. 또한, 이러한 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라서 적절히 조절할 수 있다.

공정 2

상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체의 질소 원자에, 포름알데히드를 이용하여, 각종 용매 중, 히드록시메틸기를 도입함으로써 상기 화학식 (V)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 예를 들면, 물, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 아세트산에틸, N,N-디메틸 포름아미드, 아세토니트릴, 그들의 혼합 용매 등을 들수 있다. 반응온도는 통상 0°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

공정 3

상기 화학식 (V)로 나타내어지는 화합물의 히드록시 메틸기를, 상기 화학식 (VI)로 나타내어지는 보호화 시약을 사용하여, 불활성 용매중 또는 무용매하에서, 피리딘, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민, 피콜린, 루티딘, 클리딘, 퀴누클리딘, 1,2,2,6,6-펜타메틸 피페리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 등의 염기의 존재하에 보호함으로써 상기 화학식 (I c)로 나타내어지는 프로드러그를 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로서는, 예를 들면, 염화 메틸렌, 아세토니트릴, 아세트산 에틸, 디이소프로필 에테르, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 아세톤, tert-부탄올, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 -40°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~2일간이다.

공정 4

상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체의 히드록시메틸기, 또는 질소원자 및 히드록시메틸기를, 상기 화학식 (VII)로 나타내어지는 보호화 시약을 이용하여, 불활성 용매 중 또는 무용매 하에서, 피리딘, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민, 피콜린, 루티딘, 클리딘, 퀴누클리딘, 1,2,2,6,6-펜타메틸 피페리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 등의 염기의 존재하에 보호함으로써 상기 화학식 (I d)로 나타내어지는 프로드러그 또는 그 유연체를 제조할 수 있다. 반응에 이용되어지는 불활성 용매로서는, 예를 들면, 염화메틸렌, 아세토니트릴, 아세트산 에틸, 디이소프로필 에테르, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 아세톤, tert-부탄올, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 -40°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~2일간이다.

공정 5

상기 화학식 (I d)로 나타내어지는 화합물을, 메탄올, 에탄올 등의 알코올성 용매 중, 탄산수소 나트륨, 탄산나트륨, 탄산 칼륨 등의 약염기의 존재하에 탈 아실화함으로써 상기 화학식 (I e)로 나타내어지는 프로드러그 또는 그 유연체를 제조할 수 있다. 반응온도는 통상 0°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 15분간~1일간이다.

공정 6

상기 화학식 (I e)로 나타내어지는 화합물의 질소 원자를, (1) 상기 화학식 (III)으로 나타내어지는 지방산 무수물을 이용하여, 아세트산 등의 지방산 중, 통상 0°C~환류온도로, 통상 30분간~1일간 반응시켜 보호하거나, (2) 상기 화학식(IV)로 나

타내어지는 숙신이미도 유도체를 이용하여, 테트라히드로푸란 등의 불활성 용매 중, 통상 실온~환류온도로, 통상 1시간 ~1일간 반응시켜 보호하거나, 또는 (3) 상기 화학식 (VI)로 나타내어지는 보호화 시약을 이용하여, 염화 메틸렌, 아세토니트릴, 아세트산 에틸, 디이소프로필 에테르, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시 에탄, 1,4-디옥산, 아세톤, tert-부탄올, 또는 그들의 혼합 용매인 불활성 용매 중 또는 무용매 하에서, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸 아민, 피콜린, 루티딘, 클리딘, 퀴누클리딘, 1,2,2,6,6-펜타메틸 피페리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 등의 염기의 존재하에 통상 -40°C~환류온도로, 통상 30분간~2일간 반응시켜 보호함으로써 상기 화학식 (I f)로 나타내어지는 프로드러그 또는 그 유연체를 제조할 수 있다. 또한, 이들의 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라서 적절히 가감할 수 있다.

공정 7

상기 화학식 (I e)로 나타내어지는 화합물의 질소 원자에, 포름알데히드를 이용하여, 각종 용매 중, 히드록시 메틸기를 도입함으로써 상기 화학식 (VIII)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 예를 들면, 물, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 염화 메틸렌, 아세트산 에틸, N,N-디메틸 포름아미드, 아세토니트릴, 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 0°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라서 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

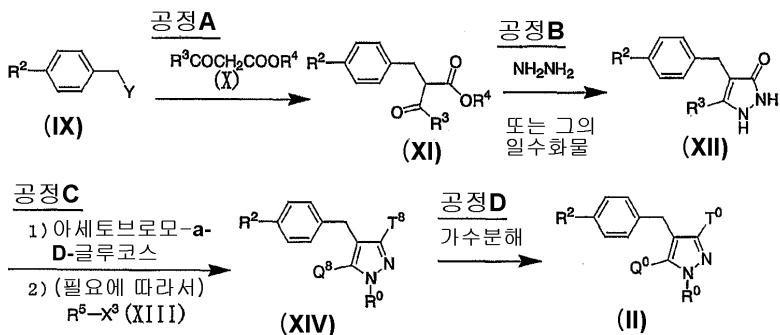
공정 8

상기 화학식 (VIII)로 나타내어지는 화합물의 히드록시메틸기를, 상기 화학식 (VI)로 나타내어지는 보호화 시약을 이용하여, 불활성 용매중 또는 무용매하에서, 피리딘, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민, 피콜린, 루티딘, 클리딘, 퀴누클리딘, 1,2,2,6,6-펜타메틸 피페리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 등의 염기의 존재하에 보호함으로써 상기 화학식 (I g)로 나타내어지는 프로드러그 또는 그 유연체를 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 불활성 용매로서는, 예를 들면, 염화 메틸렌, 아세토니트릴, 아세트산 에틸, 디이소프로필 에테르, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 아세톤, tert-부탄올, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 -40°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~2일간이다.

공정 9

상기 화학식 (I g)로 나타내어지는 화합물을, 불활성용매 중, 팔라듐카본 등의 팔라듐계 촉매의 존재하에 접촉 환원하여 탈보호화함으로써 상기 화학식 (I h)로 나타내어지는 프로드러그를 제조할 수 있다. 반응에 이용되어지는 불활성 촉매로서는, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 또는 그들의 혼합용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 0°C~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

상기 제조방법에 있어서, 출발 물질로서 이용되는 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 화합물은, 예를 들면, 이하의 방법에 따라 제조할 수 있다.



(식중 X³ 및 Y는 할로겐 원자, 메틸옥시기, 토실옥시기 등의 이탈기이고, R³은 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R⁴는 메틸기 또는 에틸기이고, R⁵는 저급 알킬기이고, Q⁸ 및 T⁸은 어느 한쪽이 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시기이고, 다른 쪽이 저급 알킬기 또는 할로 저급 알킬기이고, R⁰, R², Q⁰ 및 T⁰는 상기와 동일한 의미를 갖는다)

공정 A

상기 화학식 (IX)로 나타내어지는 벤질 화합물을 상기 화학식 (X)로 나타내어지는 케토 아세트산 에스테르와, 불활성 용매 중, 수소화나트륨, tert-부톡시칼륨 등의 염기의 존재하에서 축합시킴으로써 상기 화학식(XI)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 이용 가능한 불활성 용매로서는, 예를 들면, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 그들의 혼합용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

공정 B

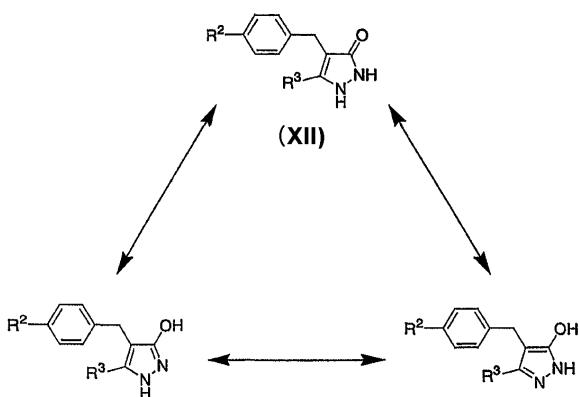
상기 화학식 (XI)로 나타내어지는 화합물을 히드라진 또는 그의 일수화물과 불활성 촉매 중에서 축합시킴으로써 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체를 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로서는, 예를 들면, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다. 또한, 얻어진 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체는 상법에 따라서 그 염으로 변환한 후, 공정 C에서 사용할 수 있다.

공정 C

(1) 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체에 있어서 R^3 이 저급 알킬기인 경우, 상당하는 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체를 아세토브로모- α -D-글루코스를 이용하여, 불활성 촉매 중, 탄산 은 등의 염기의 존재하에 배당화(配糖化)시키고, 필요에 따라서 상기 화학식 (XIII)로 나타내어지는 알킬화제를 이용하여, 불활성 용매 중, 탄산칼륨 등의 염기의 존재하에 N-알킬화시킴으로써 상당하는 상기 화학식(XIV)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 배당화 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다. N-알킬화 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 아세토니트릴, N,N-디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란, 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

(2) 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체에 있어서 R^3 이 할로저급 알킬기인 경우, 상당하는 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 피라졸론 유도체를 아세토브로모- α -D-글루코스를 이용하여, 불활성 용매 중, 탄산칼륨 등의 염기의 존재하에서 배당화시키고, 필요에 따라 상기 화학식 (XIII)로 나타내어지는 알킬화제를 이용하여, 불활성 용매 중, 탄산칼륨 등의 염기의 존재하에 N-알킬화 시킴으로써 상당하는 상기 화학식 (XIV)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 배당화 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다. N-알킬화 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

또한, 출발 원료인 상기 화학식 (XII)로 나타내어지는 화합물에는, 이하에 나타낸 3 종류의 호변(互變)이성체가 존재하고, 반응 조건의 차이에 따라 상태가 변화한다.



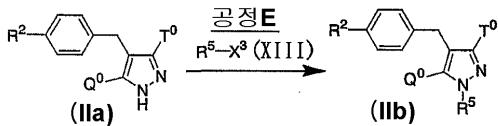
(식중 R^2 및 R^3 은 상기와 동일한 의미를 갖는다)

또, 얹어진 상기 화학식 (XIV)로 나타내어지는 화합물은 상법에 따라 그 염으로 변환한 후, 공정 D에서 사용할 수 있다.

공정 D

상기 화학식 (XIV)로 나타내어지는 화합물을 알칼리 가수분해시킴으로써, 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로푸란, 물, 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로서는, 예를 들면, 수산화나트륨, 나트륨에톡시드 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 0°C~실온이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~6 시간이다.

상기 제조 방법에 있어서 출발 물질로서 사용된 상기 화학식 (Ⅱ)로 나타내어지는 화합물 중, 치환기 R⁰가 저급 알킬기인 화합물은, 이하의 방법에 따라 제조할 수 있다.



(식중 R^2 , R^5 , Q^0 , T^0 및 X^3 은 상기와 동일한 의미를 갖는다)

공정 E

상기 화학식 (IIa)로 나타내어지는 화합물을 상기 화학식 (XIII)로 나타내어지는 N-알킬화제를 이용하여, 불활성 용매중, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 염기의 존재하에서, 필요에 따라 촉매량의 요오드화 나트륨의 존재하에서 N-알킬화시킴으로써, 상기 화학식 (IIb)로 나타내어지는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 불활성 용매로서는, 예를 들면, N,N-디메틸 포름아미드, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸솔噤시드, 테트라하이드로푸란, 에탄올, 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 10분간~1일간이다.

상기 제조 방법에서 얻어지는 본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물은, 관용의 분리수단인 분별 재결정법, 크로마토그래피를 이용한 정제법, 용매 추출법, 고체 상태 추출법 등에 의해 단리 정제할 수 있다.

본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 글루코피라노실옥시피라졸 유도체는, 상법에 의해, 그 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 이 같은 염으로서는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 광산(礦酸)과의 산부가염, 포름산, 아세트산, 메탄 술폰산, 벤젠 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 프로피온산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 부티르산, 옥살산, 말론산, 밀레산, 락트산, 말산, 탄산, 글루탐산, 아스파르트산, 아디프산, 올레산, 스테아르산 등의 유기산과의 산부가염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 무기 염기와의 염을 들 수 있다.

본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 프로드러그에는, 물이나 에탄올 등의 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매화 물도 포함된다.

본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물 중, 글루코파라노실옥시부분을 제외하고 부제 탄소를 갖는 화합물에는, R 배치의 화합물과 S 배치의 화합물의 2종류의 광학이성체가 존재하는데, 본 발명에 있어서는 어느 쪽의 광학이성체를 사용하여도 좋고, 그 같은 광학이성체의 혼합물이라도 상관없다.

본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 프로드러그는, 생체내에서 활성분체인 상기 화학식 (II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시파라졸 유도체로 변환되어, 우수한 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 발휘할 수 있다. 한편, WAY-123783은 인간 SGLT2 활성 저해 작용이 극히 약하고, 인간 SGLT2 활성 저해약으로서 만족스러운 효과를 기대할 수 있는 것이 아니다. 또, 본 발명의 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 프로드러그는, 경구 흡수성이 개선되어, 해당 프로드러그를 유효성분으로서 함유하는 의약조성물은, 경구투여 제제로서도 높은 유용성을 갖는다. 그러므로, 본 발명의 프로드러그는, 당뇨

병, 당뇨병성 합병증(예를 들면, 망막증, 신경 장애, 신증, 궤양, 대혈관증), 비만증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고 요산 혈증, 통풍 등의 고 혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제로서 극히 유용하다.

또, 본 발명의 화합물은, SGLT2 활성 저해약 이외의 적어도 1종의 약제와 적절히 조합하여 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 약제로서는, 예를 들면, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨(D-chiroinositol), 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물(advanced glycation endproducts)생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ-아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF-κB 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화-α-링크드-아시드-디펩티다아제(N-acetylated-α-linked-acid-dipeptidase) 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 유연체(예를 들면, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), 상피 증식 인자(EGF), 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰(bimoclomol), 술로덱시드(sulodexide), Y-128, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β₃-아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 미크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로테인 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스퍼라아제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저 비중 리포 단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 대항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α₂-아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약, 소변 알칼리화 약 등을 들 수 있다.

본 발명의 화합물과 상기의 약제를 1종류 또는 그 이상 조합하여 사용하는 경우, 본 발명은, 단일 제제로서의 동시 투여, 별개의 제제로서의 동일 또는 다른 투여 경로에 의한 동시 투여, 및 별개의 제제로서의 동일 또는 다른 투여 경로에 의한 간격을 둔 투여 중 어느 투여 형태를 포함하고, 본 발명의 화합물과 상기의 약제를 조합하여 이루어진 의약이란, 상기와 같이 단일 제제로서의 투여 형태나 별개의 제제를 조합시킨 투여 형태를 포함한다.

본 발명의 화합물은, 1종류 또는 그 이상의 상기 약제와 적절히 조합하여 사용함으로써, 상기 질환의 예방 또는 치료상 상가(相加) 효과 이상의 유리한 효과를 얻을 수 있다. 또는, 마찬가지로, 단독으로 사용한 경우에 비교하여 그 사용량을 감소시키거나, 또는 병용한 SGLT2 활성 저해약 이외의 약제의 부작용을 회피 또는 경감시킬 수 있다.

조합하여 사용된 약제의 구체적인 화합물이나 처치해야 할 매우 적합한 질환에 대하여 하기와 같이 예시하지만, 본 발명의 내용은 이들에 한정되는 것이 아니며, 구체적인 화합물에 있어서는 그 유리체, 및 그의 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 포함한다.

인슐린 감수성 증강약으로서는, 트로글리타존, 염산 피오글리타존, 말레인산 로시글리타존, 달글리타존나트륨, GI-262570, 이사글리타존(isaglitazone), LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, 시글리타존, 엔글리타존나트륨, NIP-221 등의 페옥시솜 증식약 활성화 수용체 γ 아고니스트, GM-9578, BM-170744 등의 페옥시솜 증식약 활성화 수용체 α 아고니스트, GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158, DRF-MDX8 등의 페옥시솜 증식약 활성화 수용체 α/γ 아고니스트, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 벡사로텐(bexarotene) 등의 레티노이드 X 수용체 아고니스트, 및 레글릭산, 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 등의 그 외 인슐린 감수성 증강약을 들 수 있다. 인슐린 감수성 증강약은, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증의 처치에 바람직하고, 또 말소(抹消)에서의 인슐린 자극 전달 기구의 이상을 개선함으로써, 혈중 글루코스의 조직으로의 거두어들임을 항진하여 혈당치를 저하시키기 때문에, 당뇨병, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

당 흡수 저해약으로서는, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, CKD-711, 애미글리테이트, MDL-25, 637, 카미글리보스, MDL-73, 945 등의 α-글리코시다아제 저해약, AZM-127 등의 α-아밀라아제 저해약 등을 들 수 있다. 당 흡수 저해제는,

특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 음식중에 포함된 탄수화물의 소화관에서의 효소 소화를 저해하여, 체내로의 글루코스의 흡수를 지연 또는 저해하기 때문에, 당뇨병, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

비구아나이드 약으로서는, 펜포르민, 염산 부포르민, 염산 메트포르민 등을 들 수 있다. 비구아나이드제는, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 간장에서의 당 신생 억제 작용이나 조직에서의 협기적 해당 촉진 작용 또는 말소에서의 인슐린 저항성 개선 작용 등에 의해, 혈당치를 저하시키기 때문에, 당뇨병, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

인슐린 분비 촉진약으로서는, 툴부타미드, 클로르프로파미드, 툴아자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리부리드(글리벤클라미드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타닐우레아, 칼부타미드, 글리보르누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미진나트륨, 글리피나미드, 펜부타미드, 툴시클아미드, 글리메피리드, 나테글리니드, 미티글리니드칼슘 수화물, 레파글리니드 등을 들 수 있다. 인슐린 분비 촉진약은, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 췌장 β -세포에 작용하여 인슐린 분비를 증가시킴으로써 혈당치를 저하시키기 때문에, 당뇨병, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

인슐린 제제로서는, 인간 인슐린, 인간 인슐린 유연체, 동물 유래의 인슐린을 들 수 있다. 인슐린 제제는, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당 대사 이상의 처치에 바람직하고, 당뇨병, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

글루카곤 수용체 안타고니스트로서는, BAY-27-9955, NNC-92-1687 등을 들 수 있고, 인슐린 수용체 키나아제 자극약으로서는, TER-17411, L-783281, KRX-613 등을 들 수 있고, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약으로서는, UCL-1397 등을 들 수 있고, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약으로서는, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 등을 들 수 있고, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약으로서는, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 등을 들 수 있고, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약으로서는, NN-4201, CP-368296 등을 들 수 있고, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약으로서는, R-132917 등을 들 수 있고, 피루브산 데히드로케나아제 저해약으로서는, AZD-7545 등을 들 수 있고, 간 당 신생 저해약으로서는, FR-225659 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체로서는, 엑센딘-4(exendin-4), CJC-1131 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트로서는, AZM-134, LY-315902를 들 수 있고, 아미린, 아미린 유연체 또는 아미린 아고니스트로서는, 아세트산 프람린티드 등을 들 수 있다. 이러한 약제, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약 및 글루카곤 유사 웨პ티드-1은, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 고 인슐린 혈증, 당 대사 이상의 처치에 바람직하고, 당뇨병, 당 대사 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

알도스 환원 효소 저해약으로서는, 가모렌산아스코르빌, 툴레스타트, 에팔레스타트, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, 피다레스타트, 소르비닐, 포날레스타트(ponalrestat), 리사레스타트(risarestat), 제나레스타트(zenarestat), 미날레스타트(minalrestat), 메토소르비닐, AL-1567, 이미레스타트(imirestat), M-16209, TAT, AD-5467, 조풀레스타트, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, 린돌레스타트(lindolrestat)를 들 수 있다. 알도스 환원 효소 저해약은, 당뇨병성 합병증 조직에 있어서 확인된 지속적 고 혈당 상태에서의 폴리울 대사 경로의 항진에 의해 과잉하게 촉진된 세포내 소르비톨을 알도스 환원 효소를 저해함으로써 저하시키기 때문에, 특히 당뇨병성 합병증의 처리에 바람직하다.

종말 당화 산물 생성 저해약으로서는, 피리독사민, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, 염산 피마제딘 등을 들 수 있다. 종말 당화 산물 생성 저해약은, 당뇨병 상태에서의 지속적인 고 혈당에 의해 항진된 종말 당화 산물 생성을 저해함으로써 세포 장해를 경감시키기 때문에, 특히 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.

프로테인 키나아제 C 저해약으로서는, LY-333531, 미도스타우린 등을 들 수 있다. 프로테인 키나아제 C 저해약은, 당뇨병 상태에 있어서의 지속적인 고 혈당에 의해 확인된 프로테인 키나아제 C 활성의 항진을 억제하기 때문에, 특히 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.

γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라마이트 등을 들 수 있고, 나트륨 채널 안타고니스트로서는, 염산 멕시레틴, 옥스카르바제핀 등을 들 수 있고, 전사 인자 NF- κ B 저해약으로서는, 덱스리포탐(dexlipotam) 등을 들 수 있고, 지질 과산화 효소 저해약으로서는, 메실산치리라자드 등을 들 수 있고, N-아세틸화- α -링크드-아시드-디펩티다아제 저해약으로서는, GPI-5693 등을 들 수 있고, 카르니틴 유도체로서는, 카르니틴, 염산 레바세칼닌, 염화 레보카르니틴, 레보카르니틴, ST-261 등을 들 수 있다. 이러한 약제, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로덱시드 및 Y-128은, 특히 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.

히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약으로서는, 세리바스타틴나트륨, 프라바스타틴 나트륨, 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴, 플루바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴 칼슘 수화물, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, 피타바스타틴 칼슘, 로스바스타틴 칼슘, 콜레스토론(colestolone), 달바스타틴(dalvastatin), 아시테메이트, 메바스타틴, 크릴바스타틴(crilvastatin), BMS-180431, BMY-21950, 그렌바스타틴, 칼바스타틴, BMY-22089, 벨바스타틴(bervastatin) 등을 들 수 있다, 히드록시메틸 글루타릴 코엔자임 A 환원 효소 저해약은, 특히 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증증의 처치에 바람직하고, 또 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원 효소를 저해하여 혈중 콜레스테롤을 저하시키기 때문에, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 아테롬성 동맥경화증증의 처치에 더욱 바람직하다.

피브레이트계 화합물로서는, 베자피브레이트, 베클로브레이트, 비니피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트, 클로피브레이트, 클로피브레이트 알루미늄, 클로피부린산, 에토피브레이트, 폐노피브레이트, 챔피브로질, 니코피브레이트, 피리피브레이트, 로니피브레이트, 심피브레이트, 테오피브레이트, AHL-157 등을 들 수 있다. 피브레이트계 화합물은, 특히 고 인슐린 혈증, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증증의 처치에 바람직하고, 또 간장에서의 리포 단백 리파아제의 활성화나 지방산 산화 항진에 의해 혈중 트리글리세리드를 저하시키기 때문에, 고 지질 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 아테롬성 동맥경화증증의 처치에 더욱 바람직하다.

β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, 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 등을 들 수 있다. β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트는, 특히 비만증, 고 인슐린 혈증, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 지방에서의 β_3 -아드레날린 수용체를 자극하여 지방산 산화의 항진에 의해 에너지를 소비시키기 때문에, 비만증, 고 인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약으로서는, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-O6139, 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, 아바시미브(avasimibe), CI-976, RP-64477, F-1394, 엘다시미브(eldacimibe), CS-505, CL-283546, YM-17E, 레시미비드(lecimibide), 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, 에플루시미브(eflucimibe) 등을 들 수 있다. 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해약은, 특히 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소를 저해하여 혈중 콜레스테롤을 저하시키기 때문에, 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

갑상선 호르몬 수용체 아고니스트로서는, 리오티로닌나트륨, 레보티록신나트륨, KB-2611 등을 들 수 있고, 콜레스테롤 흡수 저해약으로서는, 에제티미브, SCH-48461 등을 들 수 있고, 리파아제 저해약으로서는, 올리스타트, ATL-962, AZM-131, RED-103004 등을 들 수 있고, 카르니틴팔미토일 트랜스퍼라아제 저해약으로서는, 에토목실 등을 들 수 있고, 스쿠알렌 합성 효소 저해약으로서는, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 등을 들 수 있고, 니코틴산 유도체로서는, 니코틴산, 니코틴산 아미드, 니코몰, 니세리트롤, 아시피목스, 니코란딜 등을 들 수 있고, 담즙산 흡착약으로서는, 콜레스티라민, 콜레스티란, 염산 콜레세베랄, GT-102-279 등을 들 수 있고, 나트륨 공역 담즙산 트랜스포터 저해약으로서는, 264W94, S-8921, SD-5613 등을 들 수 있고, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백 저해약으로서는, PNU-107368E, SC-795, JTT--705, CP-529414 등을 들 수 있다. 이러한 약제, 프로부콜, 미크로솜트리글리세리드 트랜스퍼 프로테인 저해약, 리폭시게나아제 저해약 및 저 비중 리포 단백 수용체 증강약은, 특히 고 지질 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상의 처치에 바람직하다.

식욕 억제약으로서는, 모노 아민 재흡수 저해약, 세로토닌 재흡수 저해약, 세로토닌 방출 자극약, 세로토닌아고니스트(특히 5HT_{2C}-아고니스트), 노르아드레날린 재흡수 저해약, 노르아드레날린 방출 자극약, α_1 -아드레날린 수용체 아고니스트, β_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 도파민아고니스트, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, H₃-히스타민 안타고니스트, L-히스티딘, 렙틴, 렙틴 유연체, 렙틴 수용체 아고니스트, 멜라노코르틴 수용체 아고니스트(특히 MC3-R 아고니스트, MC4-R 아고니스트), α -멜라닌 세포 자극 호르몬, 코카인-엔도암페타민-레귤러-테드트랜스 클리프트, 마호가니-단백, 엔테로스타틴아고니스트, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자 관련 웨티드, 봄베신, 콜레시스토카닌 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트), 코르티코트로핀 방출 호르몬, 코르티코트로핀 방출 호르몬 유연체, 코르

티코트로핀 방출 호르몬 아고니스트, 우로코르틴, 소마토스타틴, 소마토스타틴 유연체, 소마토스타틴 수용체 아고니스트, 하수체 아데닐레이트 시클라아제 활성화 웨პ티드, 뇌 유래 신경 성장 인자, 시리아리-뉴트로피펩터, 싸이로트로핀 방출 호르몬, 뉴로텐신, 소바진, 뉴로펩티드 Y 안타고니스트, 오피오이드펩티드 안타고니스트, 갈라닌 안타고니스트, 멜라닌-컨센트레이팅 호르몬 수용체 안타고니스트, 아구ти 관련 단백질 저해약, 오레키신 수용체 안타고니스트 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 모노 아민 재흡수 저해약으로서는, 마진돌 등을 들 수 있고, 세로토닌 재흡수 저해약으로서는, 염산 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 염산 시부트라민, 말레인산 플루복사민, 염산 세르트라린 등을 들 수 있고, 세로토닌 아고니스트로서는, 이노트리부탄, (+)노르펜플루라민 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 재흡수 저해약으로서는, 부프로피온, GW-320659 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 방출 자극약으로서는, 롤리프램, YM-992 등을 들 수 있고, β_2 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, 암페타민, 텍스트로 암페타민, 펜테르민, 벤즈페타민, 메타 암페타민, 펜디메트라진, 펜메트라진, 디에틸프로피온, 페닐 프로파놀 아민, 클로벤조렉스 등을 들 수 있고, 도파민 아고니스트로서는, ER-230, 도프렉신, 메실산 브로모 클리프틴을 들 수 있고, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트로서는, 리모나벤트 등을 들 수 있고, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라마이트 등을 들 수 있고, H_3 -히스타민 안타고니스트로서는 GT-2394 등을 들 수 있고, 웹틴, 웹틴 유연체 또는 웹틴 수용체 아고니스트로서는, LY-355101 등을 들 수 있고, 콜레시스토키닌 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트)로서는, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 등을 들 수 있고, 뉴로펩티드 Y 안타고니스트로서는, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-O1, J-115814 등을 들 수 있다. 식욕 억제약은, 특히 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증, 당 대사 이상, 고지혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지질 대사 이상, 아테롬성 동맥경화증증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증, 통풍의 처치에 바람직하고, 또 중추의 식욕 조절계에서의 뇌 안 모노 아민이나 생리 활성 웨პ티드의 작용을 촉진 또는 저해함으로써 식욕을 억제하여, 섭취 에너지를 감소시키기 때문에, 비만증의 처치에 더욱 바람직하다.

안지오텐신 변환 효소 저해약으로서는, 캡토프릴, 말레인산 에날라프릴, 알라세프릴, 염산 멜라프릴, 라미프릴, 리시노프릴, 염산 이미다프릴, 염산 베나제프릴, 세로나프릴 일수화물, 실라자프릴, 포시노프릴 나트륨, 폐린도프릴엘부민, 모벨티프릴 칼슘, 염산 퀴나프릴, 염산 스피라프릴, 염산 테모카프릴, 트란돌라프릴, 조페노프릴 칼슘, 염산 모엑시프릴(moexipril), 렌티아프릴, 등을 들 수 있다. 안지오텐신 변환 효소 저해약은, 특히 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

중성 엔도펩티다아제 저해약으로서는, 오마파트릴레이트, MDL-100240, 파시도트릴(fasidotri1), 삼파트릴레이트, GW-660511X, 믹산프릴(mixanpri1), SA-7060, E-4030, SLV-306, 에카도트릴 등을 들 수 있다. 중성 엔도펩티다아제 저해약은, 특히 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

안지오텐신 II 수용체 대항약으로서는, 칸데사르탄실렉세틸, 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드, 로사르탄칼륨, 메실산에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 일베사르탄, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, 올메사르탄, 타소사르탄, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 등을 들 수 있다. 안지오텐신 II 수용체 대항약은, 특히 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

엔도세린 변환 효소 저해약으로서는, CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 등을 들 수 있고, 엔도세린 수용체 안타고니스트로서는, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, 시탁센탄나트륨(sitaxsentan), BMS-193884, 다루센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄, 테조센탄나트륨(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄, BMS-207940 등을 들 수 있다. 이러한 약제는, 특히 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하고, 고혈압의 처치에 더욱 바람직하다.

이뇨약으로서는, 클로르탈리돈, 메토라존, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤틸 히드로클로로디아지드, 펜플루티지드, 메티클로로티아지드, 인다파미드, 트리파미드, 메프루시드, 아조세미드, 에타크린산, 토라세미드, 피레타니드, 푸로세미드, 부메타니드, 메티크란, 칸레노산 칼륨, 스피로놀락톤, 트리암테렌, 아미노피린, 염산 시클레타닌, LLU-a, PNU-80873A, 이소솔비드, D-만니톨, D-소르비톨, 프룩토스, 글리세린, 아세타졸아미드, 메타졸아미드, FR-179544, OPC-31260, 릭시밥탄(lixivaptan), 염산 코니바푸탄을 들 수 있다. 이뇨약은, 특히 당뇨병성 합병증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종의 처치에 바람직하고, 또 소변 배설량을 증가시킴으로써 혈압을 저하시키거나, 부종을 개선하기 때문에, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종의 처치에 더욱 바람직하다.

칼슘 대항약으로서는, 아라니디핀, 염산 에포니디핀, 염산니카르디핀, 염산 바르니디핀, 염산 베니디핀, 염산 마니디핀, 실니디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 웰로디핀, 베실산 암로디핀, 프라니디핀, 염산 레르카니디핀, 이스라디핀, 에르고디핀, 아젤니디핀, 라시디핀, 염산 바타니디핀, 레밀디핀, 염산 딜티아젬, 말레인산 크렌티아젬, 염산 베라파

밀, S-베라파밀, 염산 파스딜, 염산 베프리딜, 염산 가로파밀 등을 들 수 있고, 혈관 확장성 강압약으로서는, 인다파미드, 염산 토드랄라진, 염산 히드랄라진, 카드랄라진, 부드랄라진 등을 들 수 있고, 교환 신경 차단약으로서는, 염산 아모스라롤, 염산 테라조신, 염산 부나조신, 염산 프라조신, 메실산 독사조신, 염산 프로프라놀롤, 아테놀올, 타르타르산 메토프로롤, 카르베딜롤, 니프라딜롤, 염산 세리프롤올, 네비보롤, 염산 베타키소롤, 핀돌올, 염산 타타토롤, 염산 베반토롤, 말레인산 티모롤, 염산 카르테올롤, 푸마르산 비소프롤올, 말론산 보빈도롤, 니프라딜롤, 황산 펜부톨롤, 염산 아세부트롤, 염산 티리솔, 나도롤, 우라피딜, 인도라민 등을 들 수 있고, 중추성 강압약으로서는, 레세르핀 등을 들 수 있고, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스토로서는, 염산 크롤니딘, 메틸도파, CHF-1035, 아세트산 구아나벤즈, 염산 구안파신, 목소니딘 (moxonidine), 로펙시딘(loxexidine), 염산 타리펙솔 등을 들 수 있다. 이러한 약제는, 특히 고혈압의 처치에 바람직하다.

항 혈소판약으로서는, 염산 티클로피딘, 디피리다몰, 실로스타졸, 이코사펜트산 에틸, 염산 사포그릴레이트, 염산 딜라제프, 트라피딜, 베라프로스트 나트륨, 아스피린 등을 들 수 있다. 항 혈소판약은, 특히 아테롬성 동맥경화증 증, 울혈성 심부전의 처치에 바람직하다.

요산 생성 저해약으로서는, 알로푸리놀, 옥시푸리놀 등을 들 수 있고, 요산 배설 촉진약으로서는, 벤즈브로마론, 프로베네시드 등을 들 수 있고, 소변 알칼리화 약으로서는, 탄산수소 나트륨, 시트르산 칼륨, 시트르산 나트륨 등을 들 수 있다. 이러한 약제는, 특히 고 요산 혈증, 통풍의 처치에 바람직하다.

예를 들면, SGLT2 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우, 당뇨병의 처치에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합하는 것이 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체 및 아미린 아고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화 산물 생성 저해약, 프로테인 키나아제 C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-아시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유연체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로렉시드, Y-128, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 대항약, 엔도세린 변환 효소 저해약, 엔도세린 수용체 안타고니스트 및 이뇨약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합하는 것이 바람직하고, 알도스 환원 효소 저해약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약 및 안지오텐신 II 수용체 대항약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하다.

또, 비만증의 처치에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당 흡수 저해약, 비구아나이드 약, 인슐린 분비 촉진약, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜 웨პ티다아제 II 저해약, 디펩티딜 웨პ티다아제 IV 저해약, 프로테인 티로신 포스파타아제-1B 저해약, 글리코겐 포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 데히드로게나아제 저해약, 간 당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성 효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 웨პ티드-1, 글루카곤 유사 웨პ티드-1 유연체, 글루카곤 유사 웨პ티드-1

아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린 아고니스트, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 바람직하고, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕 억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 의약품 조성물을 실제의 치료에 이용하는 경우, 용법에 따라 여러 가지의 제형의 것이 사용된다. 이와 같은 제형으로서는, 예를 들면, 산제, 과립제, 세립제, 드라이 시럽제, 정제, 캡슐제, 주사제, 액제, 연고제, 좌제, 첨부제 등을 들 수 있고, 경구 또는 비경구적으로 투여된다.

이러한 의약품 조성물은, 그 제형에 따라 조제학상 사용되는 수법에 의해 적당한 부형제, 봉괴제, 결합제, 활택제, 희석제, 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해 보조제 등의 의약품 첨가물과 적절히 혼합 또는 희석·용해하여, 상법에 따라 조제함으로써 제조할 수 있다. 또, SGLT2 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우는, 각각의 활성 성분을 동시에 또는 별개로 상기와 동일하게 제제화함으로써 제조할 수 있다.

본 발명의 의약품 조성물을 실제의 치료에 사용하는 경우, 그 유효 성분인 상기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중, 질환 및 치료의 정도 등에 따라 적절히 결정되지만, 경구 투여의 경우 성인 1일당 대개 0.1~1000mg의 범위에서, 비경구 투여의 경우는, 성인 1일당 대개 0.01~300mg의 범위에서, 1회 또는 수회로 나누어 적절히 투여할 수 있다. 또, SGLT2 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우, 본 발명의 화합물의 투여량은, SGLT2 활성 저해약 이외의 약제의 투여량에 따라서 감량할 수 있다.

실시예

본 발명의 내용을 이하의 참고예, 실시예 및 시험예로 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 그 내용에 한정되는 것은 아니다.

참고예 1. 1,2-디히드로-4-[$(4\text{-}\text{i})$ 소프로폭시페닐]메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온

4-이소프로폭시벤질알코올(0.34g)의 테트라히드로푸란(6mL)용액에 트리에틸 아민(0.28mL) 및 메탄슬포닐클로라이드(0.16mL)를 가하고, 실온에 30분간 교반하고, 불용물을 여과하였다. 얻어진 메탄 슬픈산 4-이소프로폭시벤질의 테트라히드로푸란 용액을 수소화나트륨(60%, 81mg) 및 아세토아세트산 메틸(0.20ml)의 1,2-디메톡시 에탄(10mL) 혼탁액에 가하고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 넣고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 제거하고, 잔사를 톨루엔(5mL)에 용해하고, 무수 히드라진(0.19mL)을 가하고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하여 1,2-디히드로-4-[$(4\text{-}\text{i})$ 소프로폭시페닐]메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온(95mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

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

6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

참고예 2. 1,2-디히드로-5-메틸-4-[$(4\text{-}\text{프로필페닐)$ 메틸]-3H-피라졸-3-온

4-이소프로폭시벤질알코올의 대용으로 4-프로필벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

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

(2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

참고예 3. 1,2-디히드로-4-[$(4\text{-}\text{i})$ 소부틸페닐]메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-이소부틸벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 4. 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-프로록시페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-프로록시벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 5. 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-에톡시벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 6. 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-트리플루오로메틸벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 7. 4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-tert-부틸벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 8. 4-[(4-부톡시페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-부톡시벤질알코올을 이용하고, 참고 예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 9. 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3H-피라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-(메틸티오)벤질알코올을 이용하고, 참고예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 10. 5-에틸-1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3H-피라졸-3-온

4-이소프로록시벤질알코올의 대용으로 4-(메틸티오)벤질알코올, 아세토아세트산 메틸의 대용으로 3-케토발레르산 메틸을 이용하고, 참고예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 11. 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온

수소화나트륨(60%, 40mg)의 1,2-디메톡시에탄(1mL) 혼탁액에 아세토아세트산 메틸(0.11mL), 4-이소프로필벤질 클로라이드(0.17g) 및 촉매량의 요오드화 나트륨을 가하고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 넣고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 제거하고, 잔사를 톨루엔(1mL)에 용해하고, 무수 히드라진(0.094mL)을 가하고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하여 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온(0.12g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 2.01 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.49 (2H, s),
6.95-7.20 (4H, m)

참고예 12. 4-[(4-에틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-피라졸-3-온

4-이소프로필벤질클로라이드의 대용으로 4-에틸벤질클로라이드를 이용하고, 참고예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s),
7.00-7.15 (4H, m)

실시예 13. 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]-3H-피라졸-3-온

4-이소프로필벤질클로라이드의 대용으로 4-메틸벤질브로마이드를 이용하고, 참고 예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm :

1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

참고예 14. 4-벤질-1,2-디히드로-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온

아세토아세트산 메틸의 대용으로 트리플루오로아세토아세트산 에틸, 4-이소프로필벤질 클로라이드의 대용으로 벤질브로마이드를 이용하고, 참고 예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm :

3.73 (2H, s), 7.05-7.35 (5H, m), 12.50-13.10 (1H, brs)

참고예 15. 1,2-디히드로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온

4-이소프로필벤질클로라이드의 대용으로 4-메톡시벤질브로마이드를 이용하고, 참고 예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm :

1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 8.70-11.70 (2H, br)

참고예 16. 4-벤질-1,2-디히드로-5-메틸-3H-피라졸-3-온

4-이소프로필 벤질 클로라이드의 대용으로 벤질브로마이드를 이용하고, 참고 예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm :

2.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 7.05-7.30 (5H, s)

참고예 17. 4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온(46mg), 아세토브로모- α -D-글루코스(99mg) 및 4A 모레큘러 시부스의 테트라히드로푸란(3mL) 혼탁액에 탄산은(66mg)을 가하고, 반응 용기를 차광하고 65°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 아미노프로필 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 테트라히드로푸란)으로 정제하였다. 또한 실리카겔 분취용 박상(薄相) 크로마토그래피(전개 용매: 아세트산 에틸/헥산=2/1)로 정제하여 4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸(42mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 18. 5-메틸-4-[(4-프로필페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-프로필페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 19. 4-[(4-이소부틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-이소부틸페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 20. 5-메틸-4-[(4-프로포시페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-프로포시페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 21. 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 22. 5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 23. 4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 24. 4-[(4-부톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-부톡시페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 25. 5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3H-피라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCI₃) δ ppm :

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

참고예 26. 5-에틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 5-에틸-1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3H-피라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCI₃) δ ppm :

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

참고예 27. 4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-메틸-3H-피라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCI₃) δ ppm :

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

참고예 28. 4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸 1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온(2.0g)의 아세토니트릴(100mL)용액에 아세토브로모-α-D-글루코스(3.1g) 및 탄산 칼륨(1.1g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 헥산/아세트산 에틸=1/1)로 정제하여 4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸(2.0g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 29. 4-벤질-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-벤질-1,2-디히드로-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 28과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 30. 4-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 28과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 31. 4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 32. 4-벤질-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-벤질-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 33.4-[*(4-메톡시페닐)메틸]-1,5-디메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸*

4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸*(18mg), 탄산 칼륨(14mg) 및 요오드메탄(4.7mg)의 아세토니트릴(2mL) 혼탁액을 75°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액의 용매를 감압 제거하였다. 잔사를 실리카겔 분취용 박상 크로마토그래피(전개 용매: 벤젠/아세톤=2/1)로 정제하여 *4-[*(4-메톡시페닐)메틸]-1,5-디메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸*(4mg)을 얻었다.**

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 34. 1-메틸-4-[*(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸*

4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸*(30mg), 탄산 칼륨(8.0mg) 및 요오드메탄(8.2mg)의 테트라하이드로푸란(1mL) 혼탁액을 75°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액의 용매를 감압 제거하였다. 잔사를 실리카겔 분취용 박상 크로마토그래피(전개 용매: 염화메틸렌/아세트산 에틸=5/1)로 정제하여 *1-메틸-4-[*(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸*(13mg)을 얻었다.**

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 35. 1-에틸-4-[*(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸*

요오드메탄의 대용으로 요오드에탄을 이용하고, 참고예 34와 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 36. 4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1-프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸피라졸

요오드메탄의 대용으로 1-요오드프로판을 이용하고, 참고예 34와 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

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

참고예 37. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸

4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸(61mg)의 에탄올(3mL)용액에 1mol/L 수산화나트륨 수용액(0.53mL)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 감압제거하고, 잔사를 ODS 고체 상태 추출법(세척 용매:증류수, 용출 용매:메탄올)에 의해 정제하여 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸(39mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 38. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-프로필페닐)메틸]-1H-피라졸

4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 5-메틸-4-[(4-프로필페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 39. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소부틸페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸

4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-이소부틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41 (2H, d, J=7.1Hz),
3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H,
m)

참고예 40. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-프로폭시페닐)메틸]-1H-파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 5-메틸-4-[(4-프로폭시페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 41. 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 42. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-1H-파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-트리플루오로메틸페닐)메틸]-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 43. 4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 44. 4-[(4-부톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-부톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 45. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1H-피라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 46. 5-에틸-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1H-피라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 5-에틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 47. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로필페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-օ]소프로필페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 48. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸

4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 49. 4-벤질-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸

4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-벤질-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 50. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[4-메톡시페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸

4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[4-메톡시페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 51. 3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸

4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 52. 4-벤질-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸

4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-벤질-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 53. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,5-디메틸파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-메톡시페닐)메틸]-1,5-디메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 54. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-1-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 1-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 55. 1-에틸-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 1-에틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 56. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1-프로필-5-트리플루오로메틸파라졸

4-[(4-օ]소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1-프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸파라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 57. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-5-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고 예 17과 동일한 방법으로 5-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]-3H-파라졸을 합성하였다. 계속해서, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 5-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 58. 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고, 참고 예 17과 동일한 방법으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 합성하였다. 계속해서 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 59. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메틸페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-메틸페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-파라졸-3-온을 이용하고 참고 예 28과 동일한 방법으로 4-[(4-메틸페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸을 합성하였다. 계속하여 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-메틸페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸을 이용하고, 참고 예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 60. 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-파라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온을 이용하고 참고예 28과 동일한 방법으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 합성하였다. 계속해서, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 61. 3-(β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 1,2-디히드로-4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온을 이용하고 참고예 28과 동일한 방법으로 4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 합성하였다. 계속해서, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-이소프로필페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 62. 4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸

1,2-디히드로-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온의 대용으로 4-[(4-클로로페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-트리플루오로메틸-3H-피라졸-3-온을 이용하고 참고예 28과 동일한 방법으로 4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 합성하였다. 계속해서, 4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸의 대용으로 4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 이용하고, 참고예 37과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 63. 3-(β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1-프로필피라졸

3-(β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸(50mg) 및 탄산 세슘(0.20g)의 N,N-디메틸 포름아미드(1mL)현탁액에, 50°C에서 1-요오드프로판(0.036mL)을 가하여 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, ODS 고층(固層) 추출법(세척 용매: 중류수, 용출 용매: 메탄올)으로 정제하였다. 얻어진 조 정제물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올=8/1)로 정제하여 3-(β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1-프로필피라졸(28mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 64. 1-에틸-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-아이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸파라졸

1-요오드프로판의 대용으로 요오드에탄을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

참고예 65. 1-에틸-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-아이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로, 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸, 1-요오드프로판의 대용으로 요오드에탄을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 66. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-1H-프로필파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-아이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 67. 1-에틸-4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-아이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸, 1-요오드프로판의 대용으로 요오드에탄을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 68. 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1-프로필파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에톡시페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

0.87 (3H, t, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 3.85-4.05 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

참고예 69. 1-에틸-4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸, 1-요오드프로판의 대용으로 요오드에탄을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 70. 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1-프로필파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-파라졸의 대용으로 4-[(4-에틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 71. 1-부틸-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-5-메틸파라졸

1-요오드프로판의 대용으로 1-브로모부탄을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 72. 3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로필시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸

1-요오드프로판의 대용으로 2-브로모프로판을 이용하고, 참고예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

참고예 73. 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온

4-에틸티오벤질알코올(8.3g) 및 트리에틸아민(6.9mL)의 테트라히드로푸란(200mL)용액에, 메탄술포닐클로라이드(3.8mL)을 0°C에서 가하여 1시간 교반하고, 불용물을 여과하였다. 얻어진 메탄술폰산 4-에틸티오벤질의 테트라히드로푸란 용액을, 수소화나트륨(60%, 2.2g) 및 아세토아세트산 메틸(5.3mL)의 1,2-디메톡시 에탄(200mL) 혼탁액에 가하고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압하 제거하였다. 잔사의 톨루엔(150mL) 용액에 히드라진 일수화물(7.2mL)를 가하고, 80°C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에 냉각하고, 1시간 더 교반하였다. 석출물을 여과한 후, 물 및 헥산으로 세척하고, 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온(1.5g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

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

참고예 74. 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸

4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-메틸-3H-파라졸-3-온(1.6g) 및 아세토브로모-α-D-글루코스(2.9g)의 테트라히드로푸란(30mL) 혼탁액에, 탄산은(2.1g)을 가하고, 반응 용기를 차광하고 60°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 아미노프로필 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 테트라히드로푸란)로 정제하고, 또한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 헥산/아세트산 에틸=1/3)로 정제하여, 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-1H-파라졸(1.4g)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

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

참고예 75. 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸

4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸-3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코파라노실옥시)-1H-피라졸(1.3g)의 메탄올(10mL)용액에 나트륨메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.13mL)를 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올=5/1)로 정제하고, 4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸(0.87g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 76. 1-(벤질옥시카르보닐)-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸피라졸

3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸(1.3g)의 테트라히드로푸란(30mL) 용액에 N-(벤질옥시카르보닐 옥시)숙신이미드(1.6g)를 가하고, 하룻밤 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하고, 1-(벤질옥시카르보닐)-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸피라졸(1.3g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDC}_1\text{3}$) δ ppm :

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

참고예 77. 1-(벤질옥시카르보닐)-3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸피라졸

1-(벤질옥시카르보닐)-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸피라졸(0.20g)의 2,4,6-트리메틸 피리딘(4mL)용액에 클로로포름산 에틸(0.092mL)을 가하고, 실온에서 1일간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 및 시트르산 일수화물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압하 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하고, 1-(벤질옥시카르보닐)-3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-5-메틸피라졸(0.17g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

참고예 78. 1-(벤질옥시카르보닐)-4-[(4-이소프로포시페닐)메틸]-3-(6-O-메톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸

클로로 포름산 에틸의 대용으로 클로로 포름산 메틸을 이용하고, 참고예 77과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

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

실시예 1. 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸

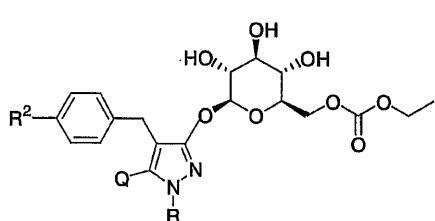
3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸(0.10g)의 2,4,6-트리메틸파리딘(1mL)용액에 클로로 포름산 에틸(0.072g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 시트르산 일 수화물(3.3g) 및 물을 가하고, ODS 고층추출법(세척 용매:증류수, 용출 용매:메탄올)으로 정제하였다. 또한, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올=10/1)로 정제한 후, 재결정(재결정 용매:아세트산 에틸/헥산=1/3)을 행하고 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[4-이소프로포시페닐)메틸]-1-이소프로필-5-메틸파라졸(0.084g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

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

실시예 2~14

실시예 1과 동일한 방법으로 대응하는 원료 화합물로부터 표 1의 화합물을 합성하였다.



[표 1]

실시예	R	R ²	Q
2	메틸기	메톡시기	메틸기
3	메틸기	메틸티오기	트리플루오로메틸기
4	에틸기	메틸티오기	트리플루오로메틸기
5	프로필기	메틸티오기	트리플루오로메틸기
6	프로필기	이소프로포시기	메틸기
7	에틸기	이소프로포시기	메틸기
8	에틸기	메톡시기	메틸기
9	프로필기	메톡시기	메틸기
10	에틸기	에톡시기	메틸기
11	프로필기	에톡시기	메틸기

12	에틸기	에틸기	메틸기
13	프로필기	에틸기	메틸기
14	부틸기	이소프로포시기	메틸기

실시예 15. 4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-1-օ]소프로필-3-(6-օ-메톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸파라졸

클로로 포름산 에틸의 대용으로 클로로 포름산 메틸을 이용하고 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 16. 3-(6-օ-이소부틸옥시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-1-օ]소프로필-5-메틸파라졸

클로로 포름산 에틸의 대용으로 클로로 포름산 이소부틸을 이용하고 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 17. 4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-1-օ]소프로필-5-메틸-3-(6-օ-프로피오닐-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-1-օ]소프로필-5-메틸파라졸(0.10g)의 2,4,6-트리메틸 피리딘(1mL)용액에 0°C에서 프로피오닐클로라이드(0.072g)를 가하고, 5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 시트르산 일수화물(3.3g) 및 물을 가하고, ODS 고층 추출법(세척 용매:증류수, 용출 용매:메탄올)으로 정제하였다. 또한, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매:염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하고, 4-[(4-օ]소프로포시페닐)메틸]-1-օ]소프로필-5-메틸-3-(6-օ-프로피오닐-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸(0.074g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 18. 3-(6-O-아세틸-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-O]소프로폭시페닐)메틸]-1-O]소프로필-5-메틸파라졸

프로파오닐클로라이드의 대용으로 아세틸클로라이드를 이용하고 실시예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 19. 3-(6-O-부티릴-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-O]소프로폭시페닐)메틸]-1-O]소프로필-5-메틸파라졸

프로파오닐클로라이드의 대용으로 부티릴클로라이드를 이용하고 실시예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 20. 4-[(4-O]소프로폭시페닐)메틸]-1-O]소프로필-5-메틸-3-(6-O-피발로일-β-D-글루코파라노실옥시)파라졸

프로파오닐 클로라이드의 대용으로 피발로일 클로라이드를 이용하고 실시예 17과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 21. 1-에톡시카르보닐-3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸파라졸

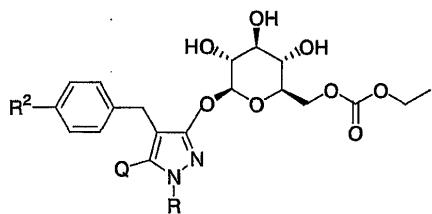
4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β -D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-파라졸(0.03g)의 2,4,6-트리메틸파리딘(0.5mL)용액에 클로로포름산 에틸(0.021mL)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압하 제거하였다. 잔사를 실리카겔 분취 박층 크로마토그래피(전개 용매:염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하고, 1-에톡시카르보닐-3-(6-O-에톡시카르보닐- β -D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸파라졸(0.023g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

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

실시예 22~43

실시예 21과 동일한 방법으로 대응하는 원료 화합물로부터 표 2의 화합물을 합성하였다.



[표 2]

실시예	R	R^2	Q
22	에톡시카르보닐기	이소프로록시기	메틸기
23	에톡시카르보닐기	프로필기	메틸기
24	에톡시카르보닐기	이소부틸기	메틸기
25	에톡시카르보닐기	프로록시기	메틸기
26	에톡시카르보닐기	에톡시기	메틸기
27	에톡시카르보닐기	트리플루오로메틸기	메틸기
28	에톡시카르보닐기	tert-부틸기	메틸기
29	에톡시카르보닐기	부톡시기	메틸기
30	에톡시카르보닐기	메틸티오기	메틸기
31	에톡시카르보닐기	메틸티오기	에틸기
32	에톡시카르보닐기	이소프로필기	메틸기
33	에톡시카르보닐기	메틸티오기	트리플루오로메틸기
34	에톡시카르보닐기	수소원자	트리플루오로메틸기
35	에톡시카르보닐기	에톡시기	트리플루오로메틸기
36	에톡시카르보닐기	에톡시기	메틸기
37	에톡시카르보닐기	수소원자	메틸기
38	에톡시카르보닐기	메틸기	메틸기
39	에톡시카르보닐기	에틸기	메틸기
40	에톡시카르보닐기	메틸기	트리플루오로메틸기
41	에톡시카르보닐기	에틸기	트리플루오로메틸기
42	에톡시카르보닐기	이소프로필기	트리플루오로메틸기

43	에톡시카르보닐기	염소원자	트리플루오로메틸기
----	----------	------	-----------

실시예 44. 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-1-(에톡시카르보닐옥시메틸)-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-메틸피라졸

3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-1H-피라졸(0.11g)의 물(0.5mL) 및 에탄올(0.1mL) 용액에, 포름알데히드(37% 수용액, 0.068mL)를 가하고, 40°C에서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에 테트라히드로푸란 및 무수 황산 마그네슘을 가하고, 불용물을 여과하고, 여과액의 용매를 감압하 제거하였다. 잔사를 2,4,6-트리메틸 피리딘(1mL)에 용해하고, 클로로포름산 에틸(0.099g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 시트르산 일수화물(4g) 및 물을 가하고, ODS 고층 추출법(세척 용매: 10% 시트르산, 중류수, 용출 용매: 메탄올)으로 정제하였다. 또한, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화 메틸렌/메탄올=15/1)로 정제하고, 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-1-(에톡시카르보닐옥시메틸)-4-[(4-메틸티오페닐)메틸]-5-메틸피라졸(0.058g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 45. 1-아세틸-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸

4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸(0.41g)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, 아세트산(0.11mL) 및 무수 아세트산(0.18mL)를 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압하 농축하고, 잔사에 디에틸에테르를 가하였다. 석출한 결정을 여과하고, 1-아세틸-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸(0.36g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 46. 1-아세틸-3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸피라졸

1-아세틸-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-3-(β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸(0.03g)의 2,4,6-트리메틸 피리딘(0.5mL) 용액에 클로로포름산 에틸(0.012mL)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(5mL)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 침전물을 모으고, 10% 시트르산 수용액 및 물로 세척하고, 1-아세틸-3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-에틸티오페닐)메틸]-5-메틸피라졸(0.020g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 47. 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸

1-(벤질옥시카르보닐)-3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸피라졸(0.17g)의 테트라히드로푸란(4mL)용액에 10% 팔라듐 카본 분말을 가하고, 수소 분위기하, 실온에서 3시간 교반하였다. 불용물을 여과하고, 여과액의 용매를 감압하 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매:염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하고, 3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸-1H-피라졸(0.10g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

실시예 48. 4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-3-(6-O-메톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸-1H-피라졸

1-(벤질옥시카르보닐)-3-(6-O-에톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-5-메틸피라졸의 대용으로 1-(벤질옥시카르보닐)-4-[(4-이소프로폭시페닐)메틸]-3-(6-O-메톡시카르보닐-β-D-글루코파라노실옥시)-5-메틸피라졸을 이용하고 실시예 47과 동일한 방법으로 표기 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

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

시험 예 1.

인간 SGLT2 활성 저해 작용 확인 시험

1) 인간 SGLT2 발현 플라스미드 벡터의 제작

SUPERSCRIPT Preamplification System(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 제)을 사용하여, 인간 신장유래의 total RNA(Ori gene 제)를 올리고 dT를 프라이머로서 역전사하고, PCR 증폭용 cDNA 라이브러리를 제작하였다. 상기 인간 신장 cDNA 라이브러리를 주형으로 하여, 배열번호 1 및 2로 표시되는 하기의 올리고 뉴클레오티드 0702F 및 0712R을 프라이머에 사용하고, PCR 반응에 의해 인간 SGLT2를 코딩하는 DNA 단편을 증폭하였다. 증폭된 DNA 단편을 클로닝용 벡터 pCR-Blunt(Invitrogen 제)에 이 키트의 표준법에 따라 라이제이션 하였다. 상법에 의해 대장균 HB101주에 도입한 후, 형질전환주를 카나마이신 50μg/mL를 포함하는 LB 한천 배지에서 선택하였다. 이 형질전환주 중 1개로 플라스미드 DNA

를 추출 정제하고, 배열번호 3 및 4로 표시되는 하기의 올리고 뉴클레오티드, 0714F 및 0715R을 프라이머로서 사용하여 PCR 반응에 의해 인간 SGLT2를 코딩하는 DNA 단편을 증폭하였다. 증폭된 DNA 단편을 제한효소 XhoI 및 Hind III로 소화한 후, Wizard Purification System(Promega 제)에 의해 정제하였다. 이 정제한 DNA 단편을 융합화 단백질 발현용 벡터 pcDNA3.1(-)Myc/His-B(Invitrogen 제)의 대응하는 제한효소 부위에 삽입하였다. 상법에 의해 대장균 HB101 주에 도입한 후, 형질전환주를 암피실린 100 μ g/mL를 포함하는 LB 한천배지에서 선택하였다. 이 형질전환주로부터 플라스미드 DNA를 추출 정제하고, 벡터 pcDNA3.1(-)Myc/His-B의 멀티 클로닝 부위에 삽입된 DNA 단편의 염기배열을 조사하였다. Wells 등에 의해 보고된 인간 SGLT2(Am. J. Physiol., Vol. 263, pp.459-465(1992))에 대하여, 이 클론은 1염기의 치환(433번째의 이소로이신을 코딩하는 ATC가 GTC로 치환)을 갖고 있었다. 이 결과 433번째의 잔기의 이소로이신이 발린으로 치환된 클론을 얻었다. 이 카르복시 말단측 최종 잔기인 알라닌 다음부터 배열번호 5로 표시되는 웨티드를 융합화한 인간 SGLT2를 발현하는 플라스미드 벡터를 KL29로 하였다.

배열번호 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

배열번호 2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

배열번호 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

배열번호 4 AACAAAGCTTGGCATAGAACAGCCCCAGAGGA

배열번호 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) 인간 SGLT2 일과성 발현세포의 조제

인간 SGLT2 발현 플라스미드 KL29를 전기 천공법에 의해 COS-7 세포(RIKEN CELL BANK RCB0539)에 도입하였다. 전기 천공법은 진 펄서 II(Bio-Rad Laboratories 제)를 사용하고, OPTI-MEM I 배지(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 제) 500 μ L에 대하여 COS-7 세포 2×10⁶개와 KL29 20 μ g을 포함하는 0.4cm 큐베트 내에서 0.290kV, 975 μ F의 조건하에 행하였다. 유전자 도입 후, 세포를 원심분리에 의해 회수하고 세포 1큐베트 분에 대하여 1mL의 OPTI-MEM I 배지를 가하여 혼탁하였다. 이 세포 혼탁액을 96웰 플레이트의 1웰당 125 μ L씩 분주하였다. 37°C, 5% CO₂의 조건 하에 하룻밤 배양한 후, 10% 소 태아 혈청(산코준야쿠 제), 100units/mL 폐니실린 G 나트륨(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 제), 100 μ g/mL 황산스트렙토마이신(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 제)을 포함하는 DMEM 배지(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 제)를 1웰당 125 μ L씩 가하였다. 다음날까지 배양하고 메틸- α -D-글루코파라노시드 도입 저해활성의 측정에 제공하였다.

3) 메틸- α -D-글루코파라노시드 도입 저해활성의 측정

시험화합물을 디메틸 술록시드에 용해하고, 도입용 완충액(140mM 염화나트륨, 2mM 염화칼륨, 1mM 염화마그네슘, 5mM 메틸- α -D-글루코파라노시드, 10mM 2-[4-(2-히드록시 에틸)-1-페페라지닐]에탄 술폰산, 5mM 트리스(히드록시 메틸)아미노 메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)로 회석하고, 저해활성 측정용의 검체로 하였다. 인간 SGLT2 일과성 발현 COS-7 세포의 배지를 제거하고, 1웰당 전처치용 완충액(140mM 염화콜린, 2mM 염화칼륨, 1mM 염화칼슘, 1mM 염화마그네슘, 10mM 2-[4-(2-히드록시 에틸)-1-페페라지닐]에탄 술폰산, 5mM 트리스(히드록시 메틸)아미노 메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)를 200 μ L 가하고, 37°C에서 10분간 정치하였다. 전처치용 완충액을 제거하고, 재차 동일 완충액을 200 μ L 가하고, 37°C에서 10분간 정치하였다. 제작한 검체 525 μ L에 7 μ L의 메틸- α -D-(U-14C)글루코파라노시드(Amersham pharmacia Biotech)를 가하고 혼합하여, 측정용 완충액으로 하였다. 대조군용으로 시험화합물을 포함하지 않는 측정용 완충액을 조제하였다. 또 시험화합물 비존재 및 나트륨 비존재하의 기초 도입 측정용에 염화나트륨으로 바꾸어서 140mM의 염화콜린을 포함하는 기초 도입 측정용 완충액을 동일하게 조제하였다. 전처치용 완충액을 제거하고, 측정용 완충액을 1웰당 75 μ L씩 가하고 37°C에서 2시간 정치하였다. 측정용 완충액을 제거하고, 세척용 완충액(140mM 염화콜린, 2mM 염화칼륨, 1mM 염화칼슘, 1mM 염화마그네슘, 10mM 메틸- α -D-글루코파라노시드, 10mM 2-[4-(2-히드록시 에틸)-1-페페라지닐]에탄 술폰산, 5mM 트리스(히드록시 메틸)아미노 메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)을 1웰당 200 μ L씩 가하고 즉시 제거하였다. 이 세척 조작을 2회 더 행하고, 0.2mol/L 수산화나트륨을 1웰당 75 μ L씩 가하여 세포를 가용화하였다. 가용화액을 피코플레이트(Packard)에 옮기고, 150 μ L의 마이크로신터 40(Packard)를 가하고 마이크로 플레이트 신틸레이션 카운터 톱 카운트(Packard)로 방사활성을 계측하였다. 대조군의 도입량에서 기초 도입량을 공제한 값을 100%로 하고, 도입량의 50% 저해한 농도(IC₅₀값)를 농도-저해 곡선으로부터 최소자승법에 의해 산출하였다. 그 결과는 이하의 표 3과 같다.

[표 3]

시험 화합물	IC_{50} 값(nM)
참고예 37	181
참고예 38	441
참고예 39	346
참고예 40	702
참고예 41	185
참고예 45	84
참고예 46	509
참고예 47	441
참고예 48	679
참고예 50	415
참고예 51	383
참고예 54	835
참고예 57	280
참고예 58	190
참고예 60	634
참고예 72	369
WAY-123783	>100000

시험 예 2

경구 흡수성 확인 시험

1) 꼬리정맥내 투여에 의한 약물농도 측정용 검체의 제작

실험동물로서 하루밤 절식한 SD계 래트(일본 구레아, 수컷 5주령, 140~170g)를 사용하였다. 시험화합물 60mg에 대해, 에탄올 1.8mL, 폴리에틸렌 글리콜 400 7.2mL 및 생리식염수 9mL의 배합에 가하여 용해하고, 3.3mg/mL 용액을 조제하였다. 래트의 체중을 측정하고, 시험화합물 용액을 3mL/kg의 용량(10mg/kg)으로 무마취하에 꼬리정맥내 투여하였다. 꼬리정맥내 투여는 26G 주사바늘 및 1mL 실린지를 사용하여 행하였다. 채혈시간은 꼬리정맥내 투여 후 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120분으로 하였다. 혈액을 원심분리하고 혈장을 혈중 약물농도 측정용 검체로 하였다.

2) 경구 투여에 의한 약물 농도 측정용 검체의 제작

실험 동물로서 하루밤 절식한 SD계 래트(일본 구레아, 수컷 5주령, 140~170g)를 사용하였다. 시험화합물을 활성 본체로 하여 1mg/mL이 되도록 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 수용액에 혼탁 또는 용해시켰다. 이 조건에서 균일하게 혼탁할 수 없는 경우에는 시험화합물을 활성본체로서 100mg/mL가 되도록 에탄올에 용해하고, 99배 양의 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 수용액에 가하여 혼탁액으로 하였다. 래트의 체중을 측정하고, 상기 시험화합물액을 10mL/kg의 용량(활성 본체로서 10mg/kg)으로 경구투여하였다. 경구투여는 래트용 존데 및 2.5mL 실린지를 사용하여 행하였다. 채혈 시간은 경구투여 후 15, 30, 60, 120 및 240분으로 했다. 혈액을 원심분리하고 혈장을 혈중 약물농도 측정정용 검체로 하였다.

3) 약물 농도의 측정

방법 A)

상기 1) 및 2)에 의해 얻어진 혈장 0.1mL에 상법에 따라서 적절한 내부 표준물질을 적량 첨가한 후, 메탄올 1mL를 가하고, 단백질 제거를 행했다. 원심분리 후, 메탄올 층을 질소기류하에서 증발 건고했다. 이동상 300 μ L로 희석하고, 그 30 μ L를 HPLC에 주입했다. 혈중 약물농도는 HPLC법에 의해 이하의 조건으로 측정했다. 또한, 검량선은 블랭크 혈장 0.1mL에 상법에 따라 적절한 내부표준물질 및 다양한 농도의 활성본체에 상당하는 화합물을 적절히 첨가하고, 상기와 동일하게 조작함으로써 작성하였다.

칼럼: Develosil ODS-UG-5 (4.6×250mm)

이동상: 아세토니트릴/10mM 인산완충액(pH3.0)=22:78(v/v)

칼럼온도: 50°C

유량: 1.0mL/분

측정파장: UV232nm

방법 B)

상기 1) 및 2)에 의해 얻어진 혈장 50 μ L에 상법에 따라서 적절한 내부표준물질을 적량첨가한 후, 증류수 100 μ L를 가하고, 디에틸에테르 1mL로 추출하였다. 원심분리 후, 디에틸에테르 층을 질소기류하에서 증발 건고하였다. 이동상 200 μ L로 희석하고, 그 10 μ L를 LC-MS/MS에 주입하였다. 혈중 약물 농도는 LC-MS/MS법에 따라 이하의 조건에서 측정하였다. 또한, 검량선은 블랭크 혈장 50 μ L에 상법에 따라서 적당한 내부 표준 물질 및 다양한 농도의 활성본체에 상당하는 화합물을 적절히 첨가하고, 상기와 동일하게 조작함으로써 작성하였다.

LC

칼럼: Symmetry C₈(2.1×20mm)

이동상: 아세토니트릴/ 0.1% 아세트산수용액=65:35(v/v)

칼럼 온도: 40°C

유속: 0.2mL/분

MS/MS

이온화법: ESI(Turbo Ion Spray), 정이온검출모드

이온 스프레이 전압: 5000V

보터 가스 온도: 450°C

충돌 에너지: 17.5 V

멀티플레이어 전압: 2300V

터보 이온 스프레이 가스 유량: 7000mL/분

네블라이저 가스: 11BIT

카텐 가스: 11BIT

충돌 가스: 4BIT

또한, 생물학적 이용률(%)은, 방법 A) 또는 B)에서 얻어진 각 시간의 혈중 약물에 따라, Pharsight Corporation 사제 WinNonlin Standard를 사용하고, 시험화합물의 꼬리정맥내 투여 및 경구투여에 의한 혈중약물농도-시간곡선하면적을 구하고, 하기 식에 기초하여 산출하였다. 그 결과는 이하의 표 4와 같다.

$$\text{생물학적 이용률}(\%) = \left(\frac{\text{경구투여에서의 혈중약물농도-시간곡선하면적}}{\text{꼬리정맥내투여에서의 혈중약물농도-시간곡선하면적}} \right) \times 100$$

[표 4]

시험화합물	방법	생물학적 이용률(%)
실시예 1	B	27
실시예 15	B	27
실시예 16	B	32
실시예 47	A	15
실시예 48	A	11
참고예 37	A	0

시험 예 3

요당 배설 촉진작용 확인시험

실험동물로서 하룻밤 절식한 SD계 래트(일본 SLC, 수컷 7주령, 202~221g)를 사용하였다. 시험화합물을 2mg/mL가 되도록 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 수용액에 혼탁시켰다. 이 조건에서 균일하게 혼탁할 수 없는 경우는 시험화합물을 200mg/mL가 되도록 에탄올에서 용해하고, 99배 양의 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 수용액에 가하여 2mg/mL의 혼탁액으로 하였다. 이 혼탁액의 일부를 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 수용액에서 희석하고, 0.6, 0.2mg/mL의 각 농도의 혼탁액을 조제하였다. 래트의 체중을 측정하고, 시험화합물 혼탁액을 5mL/kg의 용량(1, 3, 10mg/kg)으로 경구투여하였다. 대조군용으로 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 수용액만을 5mL/kg의 용량으로 경구투여하였다. 경구투여 직후에 400g/L 글루코스 수용액을 5mL/kg의 용량(2g/kg)으로 경구투여하였다. 경구투여는 래트용 존데 및 2.5mL 실린지를 사용하여 행했다. 1군당의 마리수는 3 마리로 했다. 글루코스 투여 종료 후로부터 대사 케이지에 채뇨를 행했다. 채뇨시간은 글루코스 투여후 24시간으로 했다. 채뇨 종료후, 소변량을 기록하고, 소변중에 포함되는 글루코스 농도를 측정했다. 글루코스 농도는 임상검사 키트: 글루코스B 테스트와코(와코준야쿠)로 정량했다. 소변량, 소변중 글루코스 농도 및 체중으로부터 24시간에서의 체중 200g당의 뇌당 배설량을 구했다. 그 결과는 이하의 표 5과 같다.

[표 5]

시험 화합물	용량 (mg/kg)	뇨당 배설량 (mg/24시간 · 200g체중)
실시예 1	1	1.6
	3	28.3
	10	127.5
실시예 15	1	1.7
	3	36.8
	10	167.3

시험 예 4

급성독성시험

수컷 4주령 ICR계 마우스(일본 SLC, 20~25g, 1군 5예)에 4시간 절식 후, 시험화합물에 0.5% 카르복시메틸 셀룰로오스나트륨 수용액을 가하여 조제한 혼탁액(200mg/mL)을 10mL/kg(2000mg/kg)의 용량으로 경구투여하고, 24시간 관찰하였다. 그 결과는 이하의 표 6과 같다.

[표 6]

시험 화합물	사망예
실시예 48	0/5

산업상 이용 가능성

본 발명의 상기 화학식(I)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은, 경구 흡수성이 개선되어 있고, 경구 흡수후 체내에서 활성 본체인 상기 화학식(II)로 나타내어지는 글루코파라노실옥시피라졸 유도체로 변환되어 강력한 인간 SGLT2 활성 저해 작용을 발현하고, 신장에서의 당의 재흡수를 억제하고 과잉한 당을 소변중에 배설시킴으로써, 우수한 혈당 저하 작용을 발휘한다. 본 발명에 의해 경구 투여제제로서도 매우 적합한, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약을 제공할 수 있다.

「배열표 프리텍스트」

배열 번호 1: 합성 DNA 프라이머

배열 번호 2: 합성 DNA 프라이머

배열 번호 3: 합성 DNA 프라이머

배열 번호 4: 합성 DNA 프라이머

배열 번호 5: 인간 SGLT2의 카르복실 말단 알라닌 잔기에 융합한 펩티드

서열목록

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
<120> GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN MEDICINES
<130> PCT-A0138
<150> JP 2000/403534
<151> 2000-12-28
<160> 5
<170> KopatentIn 1.71
<210> 1
<211> 20

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic DNA primer	
<400>	1	
atggaggagc acacagaggc		20
<210>	2	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic DNA primer	
<400>	2	
ggcatagaag ccccagagga		20
<210>	3	
<211>	29	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic DNA primer	
<400>	3	
aacctcgaga tggaggagca cacagaggc		29
<210>	4	
<211>	29	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic DNA primer	
<400>	4	
aacaagcttg gcataagagc cccagagga		29
<210>	5	
<211>	25	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Peptide fused to the carboxyl terminal alanine residue of human SGLT2	
<400>	5	
Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser		
1	5	10
Ala Val Asp His His His His His		
20	25	