

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年5月26日 (26.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/054629 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 405/04* (2006.01)    *A61P 3/04* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)    *A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 31/4166* (2006.01)    *A61P 7/10* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)    *A61P 9/04* (2006.01)  
*A61K 38/28* (2006.01)    *A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)    *A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 1/10* (2006.01)    *A61P 19/06* (2006.01)  
*A61P 1/12* (2006.01)    *A61P 43/00* (2006.01)

安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒3998304 長野県南安曇市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021104  
(22) 国際出願日: 2005年11月17日 (17.11.2005)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願 2004-334165  
2004年11月18日 (18.11.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).  
(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米窪 滋 (YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒3998304 長野県

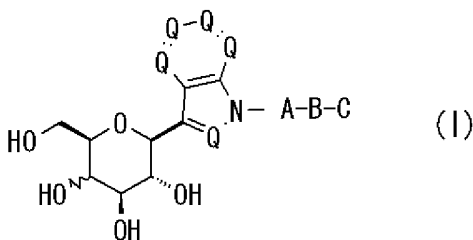
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-SUBSTITUTED-3-β-D-GLUCOPYRANOSYLATED NITROGENOUS HETERO-CYCLIC COMPOUNDS AND MEDICINES CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル) 含窒素ヘテロ環化合物、及びそれを含有する医薬



(57) Abstract: The invention provides compounds which exhibit inhibitory activity against SGLT1 and/or SGLT2 and are useful as preventive or therapeutic drugs for diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, diabetic complications, obesity, and so on.

1-Substituted-3-β-D-glucopyranosylated nitrogenous heterocyclic compounds represented by the general formula (I), prodrugs or pharmacologically acceptable salts of the same, or hydrates or solvates of them; SGLT inhibitors containing the same; medicines containing the inhibitors; and combined pharmaceutical preparations containing the same: (I) wherein A is alkylene or alkenylene; Bis a single bond, -O-, -S- or -NH-; C is optionally substituted, aryl or heteroaryl; and Q's are each independently a carbon or nitrogen atom to which hydrogen or a substituent is bonded.

(57) 要約: 糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症及び肥満症等の予防又は治療薬として用いることができるSGLT1及び/又はSGLT2の阻害作用を有する化合物を提供する。一般式(I)で表される1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物; それを含有するSGLT阻害剤; それを含有する医薬及びそれとの組み合わせ製剤。(式中、Aはアルキレン基又はアルケニレン基を表し; Bは単結合、-O-、-S-又は-NH-を表し; Cは置換基を有していてもよいアリアル基又はヘテロアリアル基を表し; Qは、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表す。)

WO 2006/054629 A1

## 明 細 書

1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物、及びそれを含有する医薬

## 技術分野

[0001] 本発明は、1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物に関するものである。さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療などに用いることができる1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、それを含有する医薬、及びそれと他の医薬との組み合わせ製剤に関するものである。

## 背景技術

[0002] 単糖とナトリウムとの共輸送担体であるナトリウム依存性糖輸送担体(以下「SGLT」という。)には幾つかのサブタイプの存在が知られている。すなわち、主として小腸や腎臓の近位尿細管のS3領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体1(以下「SGLT1」という。)が存在し、腎臓の近位尿細管のS1領域にはナトリウム依存性グルコース輸送担体2(以下「SGLT2」という。)が存在している。

[0003] このうち、小腸に存在するSGLT1はグルコース及びガラクトースの消化管からの吸収に関与している(非特許文献1及び2参照)。糖尿病患者では糖質の消化・吸収が亢進し、実際、小腸におけるSGLT1やそのmRNAの発現が亢進していることが認められている(非特許文献3参照)。したがって、SGLT1を阻害すれば、小腸でのグルコースとガラクトースの吸収を抑えることにより、血糖値の上昇を抑制することができる(特許文献1参照)。

[0004] 一方、SGLT2は糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に関与している(非特許文献4参照)ので、SGLT2を阻害すれば、グルコースの再吸収を抑えることにより、血糖値を正常化させることができる(特許文献5参照)。

[0005] SGLT1を阻害する化合物としては、ピラゾール誘導体(特許文献1及び2参照)やベ

ンジルフェノール誘導体(特許文献3参照)などが知られており、またSGLT2を阻害する化合物としては、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体(特許文献4参照)、グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体(特許文献5参照)などが知られている。これらのSGLT1阻害化合物及びSGLT2の阻害化合物は、いずれもグルコピラノシル基が酸素原子を介してアリアル基又はヘテロアリアル基と結合したO-グルコシド誘導体である。

[0006] 最近、フルオログリコシド複素環誘導体(特許文献6参照)や含窒素ヘテロ環化合物の環内炭素原子にグルコピラノシル基が結合したC-グルコシド誘導体(特許文献7参照)が、SGLT阻害作用を示すことが報告された。しかしながら、これらの報告には、縮合環式含窒素ヘテロ環化合物の1位の窒素原子上にアリアル基等を有する置換基が結合し、かつ3位にグルコピラノシル基やガラクトピラノシル基等のグリコピラノシル基が結合した化合物に関する記載も示唆もない。

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

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

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

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

特許文献1:国際公開2004/014932号パンフレット

特許文献2:国際公開2004/018491号パンフレット

特許文献3:特開2004-196788号公報

特許文献4:国際公開01/16147号パンフレット

特許文献5:国際公開01/68660号パンフレット

特許文献6:国際公開2004/052903号パンフレット

特許文献7:国際公開2004/080990号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

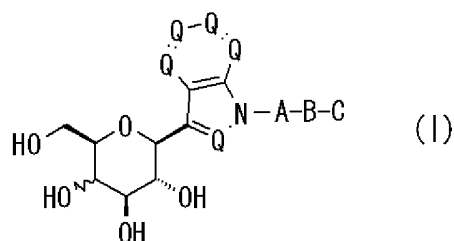
[0007] 本発明は、SGLT1及び／又はSGLT2の阻害作用を有する化合物を提供することを課題とする。

#### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、SGLT1及び／又はSGLT2の阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表される1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物が、優れたSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表される1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物；それを含有するSGLT阻害剤；それを含有する医薬及びそれと他の医薬との組み合わせ製剤、に存する。

[0010] [化1]



[0011] (式中、Aはアルキレン基又はアルケニレン基を表し；Bは単結合、-O-、-S-又は-NH-を表し；Cは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表し；Qは、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表す。)

#### 発明の効果

[0012] 本発明に係る1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物は、優れたSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を有するので、血糖値の上昇を抑制し、また血糖値を正常化することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0013] 本明細書における用語の意味は次のとおりである。

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

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

アルキルとは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルキルを意味する。

アルケニルとは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルケニルを意味する。

アルキニルとは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルキニルを意味する。

アルキレンとは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルキレンを意味する。

アルケニレンとは、炭素数2～6の分岐していてもよい低級アルケニレンを意味する。

アルコキシとは、炭素数1～6の分岐していてもよい低級アルコキシを意味する。

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

アリールとは、フェニル又はナフチルを意味する。

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

(ヘテロ)アリールとは、アリール又はヘテロアリールを意味する。

シクロアルキルとは、炭素数3～7のシクロアルキルを意味する。

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

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

脂環式アミンとは、結合部位に窒素原子を有するヘテロシクロアルキルを意味する。

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

[0014] 一般式(I)において、グリコピラノシル基としては、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基、特にグルコピラノシル基が好ましい。

Aとしては、アルキレン基、特にメチレン基が好ましい。

Bとしては、単結合が好ましい。

Cのヘテロアリール基としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾ

リル基、チアゾリル基及びイミダゾリル基等の5員並びにピリジリル基、ピリミジリル基、ピリダジニル基及びピラジニル基等の6員単環式ヘテロアリアル基；インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、チエノ[2,3-b]チエニル基及びチエノ[3,2-b]チエニル基等の縮合環式ヘテロアリアル基などが挙げられる。

Cとしては、アリアル基、特にフェニル基が好ましい。

[0015] (ヘテロ)アリアル基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基及びシアノ基；それぞれがさらに置換基 $\alpha$ （後述する。以下同じ。）を有していてもよいアルキル基、アルコキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基；それぞれがさらに置換基 $\alpha$ を有していてもよく、かつアルキレン基、 $-O-$ 、 $-NH-$ 又は $-S-$ を介して置換する(ヘテロ)アリアル基と結合していてもよい(ヘテロ)アリアル基又は(ヘテロ)シクロアルキル基； $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基並びに $-U-V-COO-Y-R^B$ 基等が挙げられる。なお、(ヘテロ)アリアル基が有する置換基が複数の場合、それらは異なってもよい。

これらのうち、(ヘテロ)アリアル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基及びシアノ基；それぞれがさらに置換基 $\alpha$ を有していてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基； $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-Y-R^B$ 基が好ましい。

[0016]  $-U-V-W-N(R^A)-Y-Z$ 基又は $-U-V-COO-Y-R^B$ 基中のUは、単結合、 $-O-$ 又は $-S-$ を表し、単結合又は $-O-$ が好ましい。

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

Wは、単結合、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-C(=NH)-$ を表し、単結合又は $-CO-$ が好ましい。

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

Yは、単結合又はオキシ基を有していてもよいアルキレン基を表す。

Zは、水素原子;ホルミル基;それぞれが置換基 $\alpha$ を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基;置換基 $\alpha$ を有していてもよいアシル基;それぞれが置換基 $\alpha$ を有していてもよいアルコキシ又はアリールアルコキシカルボニル基; $-\text{CON}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{CSN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 又は $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 基;1~3のアミノ酸残基[末端のカルボキシル基は水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシカルボニル基;それぞれ水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有していてもよい脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド;カルボキサミド基でもよい。];それぞれ水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有していてもよい脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。

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

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

[0017]  $\text{R}^B$ は、水素原子;カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を有するアルコキシアルキル基;それぞれが置換基 $\alpha$ を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)アリール基又は(ヘテロ)シクロアルキル基;1~3のアミノ酸残基[末端のカルボキシル基は水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルコキシカルボニル基;それぞれ水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有していてもよい脂環式アミン又はアルキルアミンのアミド;カルボキサミド基でもよい。];それぞれ水酸基、アミノ基若しくは(ジ)アルキルアミノ基を有していてもよいアルキル基

、(ヘテロ)シクロアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアシル基を有していてもよい脂環式アミンを有する脂肪族、(ヘテロ)シクロアルキル又は(ヘテロ)アリールカルボン酸残基を表す。

[0018] 脂環式アミンとしては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。

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

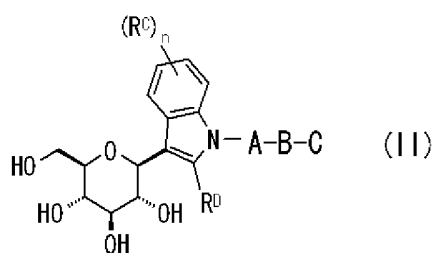
なお、Uが-O-又は-S-のとき、V及びWは同時に単結合とはならない。

[0019] Qが炭素原子のときに結合してもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、シアノ基、(ジ)アルキルアミノ基及びシクロアルキルオキシ基、並びにそれぞれが置換基 $\alpha$ を有していてもよいアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基及びアルコキシカルボニル基等が挙げられる。これらのうち、ハロゲン原子又はアルキル基、特にフッ素原子、塩素原子又はメチル基が好ましい。Qの窒素原子の合計は0~2が好ましく、窒素原子の合計が0、すなわちQのいずれもが水素原子又は置換基が結合した炭素原子であるのがさらに好ましい。

[0020] 置換基 $\alpha$ は、ハロゲン原子、水酸基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アルコキシ基、(ジ)アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルコキシカルボニル基、(ヘテロ)アリール及び(ヘテロ)シクロアルキル基よりなる群から選択された基であり、これらの基が同一又は異なって複数置換していてもよい。

[0021] 本発明に係る1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)としては、下記一般式(II)

[0022] [化2]



[0023] (式中、A～Cは前記と同義であり、R<sup>C</sup>は、独立して、ハロゲン原子又はアルキル基を表し、R<sup>D</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を表し、nは0～4の整数を表す。)

で表される1-置換-3-(β-D-グルコピラノシル)インドール化合物が好ましい。

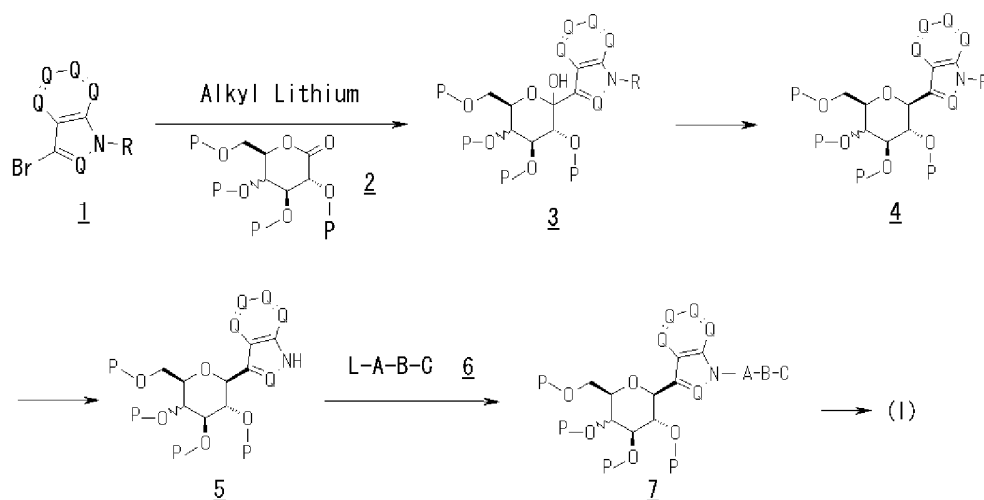
[0024] 一般式(II)で表される1-置換-3-(β-D-グルコピラノシル)インドール化合物において、Aとしてはメチレン基が好ましく、Bとしては単結合が好ましい。また、Cとしては、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ジフルオロメトキシ基、水酸基、2-ヒドロキシエチル基及び3-ヒドロキシプロピル基から選ばれた基がp-位に置換し、かつフッ素原子がo-位又はm-位に置換していてもよいフェニル基が好ましい。

R<sup>C</sup>のハロゲン原子としてはフッ素原子又は塩素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましい。

R<sup>D</sup>としては、水素原子が好ましい。

[0025] 本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物の製造方法の一例を以下に示す。

[0026] [化3]



[0027] (式中、Q及びA～Cは前記と同義であり、Pは水酸基の保護基を表し、RはNH基の保護基を表し、Lは脱離基を表す。)

[0028] 1位のインドール性NH基を保護した3-ブロモ含窒素ヘテロ環化合物(1)をアルキルリチウムで処理した後、水酸基が保護されたD-グリコノ-1, 5-ラクトン(2)と反

応させてヘミアセタール(3)とし、生成したグリコシド性水酸基を還元的に除去することにより1-保護-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(4)を得る。次いで、得られた含窒素ヘテロ環化合物(4)の1位の保護基を除去し3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(5)とした後、アルキル化剤(6)と反応させて水酸基が保護された1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(7)とし、最後に、水酸基の保護基を除去することにより1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)を製造することができる。

- [0029] 3-ブロモ含窒素ヘテロ環化合物(1)は、1位のインドール性NH基を保護した含窒素ヘテロ環化合物と臭素、N-ブロモスクシンイミド等の臭素化剤とを反応させることにより製造することができる。NH基の保護基としては、例えば、トシル基等のスルホン基などが挙げられる。なお、反応に供する含窒素ヘテロ環化合物は、市販されているか、又は公知の方法により容易に製造することができる。
- [0030] 水酸基が保護されたD-グリコノ-1, 5-ラクトン(2)もまた、市販されているか、又は公知の方法により容易に製造することができる。水酸基の保護基としては、糖化学の分野で常用されている保護基を用いることができる。例えば、ベンジル基又はp-メキシベンジル基等の置換基を有していてもよいベンジル基などが挙げられる。
- [0031] 3-ブロモ含窒素ヘテロ環化合物(1)とアルキルリチウムとの反応、その後の水酸基が保護されたD-グリコノ-1, 5-ラクトン(2)との反応は、適当な溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で、10分から1日間混合することにより行えばよい。
- [0032] アルキルリチウムとしては、例えば、n-ブチルリチウム等が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン及びジエチルエーテル等のエーテル;n-ヘキサン等の飽和炭化水素;及びこれらの混合液などが挙げられる。
- [0033] ヘミアセタール(3)と還元剤とを適当な溶媒中、酸の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で、1時間から3日間混合することにより、グリコシド性水酸基を還元的に除去することができる。
- [0034] 還元剤としては、例えば、トリエチルシラン及びトリイソプロピルシラン等のトリアルキルシランなどが挙げられる。また、酸としては、例えば、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸;トリフルオロ酢酸等の有機酸などが挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合液などが挙げられる。

- [0035] インドール性NH基の保護基がトシル基の場合には、含窒素ヘテロ環化合物(4)を適当な溶媒中、塩基の存在下、室温から溶媒の沸点までの温度で、1時間から3日間混合することにより、トシル基を除去することができる。

反応溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル；及びこれらの混合液などが挙げられる。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物などが挙げられる。

- [0036] 3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(5)は、適当な溶媒中、塩基の存在下、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で、1時間から1日間、アルキル化剤(6)と混合することによりアルキル化することができる。

アルキル化剤は、市販されているか、又は公知の方法により容易に製造することができる。アルキル化剤の脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基及びトシルオキシ基等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル；N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合液などが挙げられる。また、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；n-ブチルリチウム等のアルキルリチウムなどが挙げられる。

- [0037] 得られた水酸基が保護された1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(7)は、糖化学の分野で常用されている方法により、水酸基の保護基を除去することができる。例えば、保護基が置換基を有していてもよいベンジル基の場合には、適当な溶媒中、パラジウム炭素粉末等の貴金属触媒を加え、常圧から中圧の水素雰囲気中、 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で、30分から1日間混合することにより水素化分解する方法が挙げられる。

- [0038] 反応溶媒としては、例えば、メタノール及びエタノール等のアルコール；テトラヒドロフ

ラン等のエーテル;酢酸エチル等のカルボン酸エステル;酢酸等のカルボン酸;及びこれらの混合液などが挙げられる。

[0039] 置換基を有していてもよいベンジル基は、適当な溶媒中、三塩化ホウ素若しくは三臭化ホウ素又は三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸、及び所望によりエタノール等のチオール化合物を加え、0°Cから溶媒の沸点までの温度で、30分から1日間混合することによっても除去することができる。

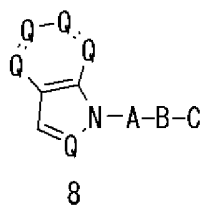
[0040] 反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン及び1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素;アセトニトリル;及びこれらの混合液などが挙げられる。

[0041] 上述した脱保護反応の後、反応混合物を常法により処理し、必要に応じて慣用の精製手段を施すことにより1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)を得ることができる。

[0042] 1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)は、A-B-C基を有する含窒素ヘテロ環化合物(8)を、上述した製造方法に準じ、臭素化、リチウム化の後、水酸基を保護したD-グリコノ-1, 5-ラクトン(2)と反応させ、次いでグリコシド性水酸基の還元的除去、最後に水酸基の保護基を除去することによっても、製造することができる。

また、含窒素ヘテロ環化合物(8)の含窒素ヘテロ環がインドール環である場合には、塩化亜鉛の存在下で2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-α-D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミデートと反応させた後(Richard R. Schmidtら、Liebigs Ann. Chem., 825-831, 1987)、水酸基の保護基を除去することによっても、1-置換-3-(β-D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)を製造することができる。

[0043] [化4]



[0044] (式中、Q及びA~Cは前記と同義である。)

[0045] これらの製造方法において、Qが、独立して、水素原子又は置換基が結合した炭素

原子である含窒素ヘテロ環化合物、すなわち、インドール化合物は、Fisherのインドール合成法等の公知の方法を用いるか、又は市販されているインドール化合物に適宜化学修飾を加えることにより製造することができる。また、Qのいずれかが窒素原子の含窒素ヘテロ環化合物は、市販されているもの(例えば、4-アザインドール(API N社製)、5-アザインドール(APIN社製)、6-アザインドール(STATECH社製)及び7-アザインドール(ALDRICH社製))を用いるか、又は公知の方法(例えば、4, 6-ジアザインドール(Ektova, L.V.ら, Khikiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 22(7), 860-3, 1988))若しくはそれを適宜組み合わせることにより製造したものを用いればよい。

- [0046] なお、(ヘテロ)アリール基が有していてもよい置換基は、容易に入手することができる(ヘテロ)アリール化合物に対して、慣用されているハロゲン化、アミノ化、ニトロ化、スルホン化、ジアゾ化、チオール化、エステル化、アミド化、酸化、還元、脱水縮合、加水分解、カップリング等の反応を適宜組み合わせて行うことにより導入することができる(例えば、国際公開2004/014932号パンフレット及び同2004/018491号パンフレット参照)。また、上述した製造方法で用いる化合物又は生成する化合物が反応条件で変化したり、反応の進行を阻害する官能基を有するときには、これを当業者が慣用する適当な保護基を用いて保護し、適当な段階で保護基を除去すればよい。
- [0047] 本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式(I)で表される化合物におけるカルボキシル基、水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入することにより製造することができる。プロドラッグを構成する基としては、例えば、アルキル基、(ヘテロ)アリールアルキル基、アシル基、アルコキシアシル基、(アルコキシカルボニル)アシル基、アルコキシカルボニル基、アリール(アルコキシカルボニル)基、アルコキシ(アルコキシカルボニル)基、(アシルオキシ)メチル基、1-(アシルオキシ)エチル基、(アルコキシカルボニルオキシ)メチル基、1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、[(シクロアルキルオキシ)カルボニルオキシ]メチル基、1-[(シクロアルキルオキシ)カルボニルオキシ]エチル基等が挙げられ

る。

プロドラッグとしては、アシル基、アルコキシ(アシル)基、アルコキシカルボニル(アシル)基、アルコキシカルボニル基、アリール(アルコキシカルボニル)基、アルコキシ(アルコキシカルボニル)基、(アシルオキシ)メチル基、1-(アシルオキシ)エチル基、(アルコキシカルボニルオキシ)メチル基、1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、[(シクロアルキルオキシ)カルボニルオキシ]メチル基及び1-[(シクロアルキルオキシ)カルボニルオキシ]エチル基よりなる群から選ばれた基をグリコピラノシル基の水酸基及び/又はCの(ヘテロ)アリール基に置換基として存在する水酸基から選択される1以上の任意の水酸基に導入したものが好ましい。

さらに、本発明に係る一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物のプロドラッグは、「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁(広川書店)に記載されているような生理条件下で本発明の化合物(I)に変換されるものであってもよい。

- [0048] 一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグは、常法により、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸及び硝酸等の無機酸塩;酢酸及びメタンズルホン酸等の有機酸塩、並びにナトリウム塩及びカリウム塩;N, N'-ジベンジルエチレンジアミン及び2-アミノエタノール等の有機塩基との付加塩が挙げられる。
- [0049] 一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグは、その精製又は造塩過程において、水和物又は溶媒和物として得られることがある。本発明に係る医薬には、1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物のいずれも用いることができる。
- [0050] さらに、一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物又はそのプロドラッグについて、互変異性体、幾何異性体及び/又は光学異性体が存在することがあるが、本発明に係る医薬には、そのいずれの異性体も用いることができ、またその混合物も用いることができる。
- [0051] 本発明に係る医薬は、1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化

合物(I)若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物と慣用されている製剤担体とを混合することにより製造することができる。

- [0052] 製剤担体は、後述する投与形態に応じて、適宜、組み合わせて用いればよく、例えば、乳糖等の賦形剤;ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤;カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤;ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤;マクロゴール等の界面活性剤;炭酸水素ナトリウム等の発泡剤;シクロデキストリン等の溶解補助剤;クエン酸等の酸味剤;エデト酸ナトリウム等の安定化剤;リン酸塩等のpH調整剤などが挙げられる。
- [0053] 本発明に係る医薬の投与形態としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与剤;注射剤、貼付剤、坐剤等の非経口投与剤などが挙げられる。
- [0054] 一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物は、ヒトSGLT1及びSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1及び/又はSGLT2活性阻害作用を示すので、グルコース又はガラクトースの吸収を抑制することにより食後血糖値の上昇を抑制し、及び/又はグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を正常化させることができる。したがって、本発明に係る医薬は、食後高血糖抑制薬、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、ガラクトース血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、メタボリック症候群、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択される疾患の予防薬又は治療薬として、さらに耐糖能異常から糖尿病への移行を予防するために用いることができる。
- [0055] 上記の予防薬又は治療薬の製造にあたっては、本発明に係る一般式(I)で表される化合物若しくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、成人1日当たり、経口投与剤では0.1~1000mg、注射剤では0.01~100mgの範囲で投与されるような製剤とするのが好ましい。
- [0056] また、本発明に係る医薬は、他の医薬と組み合わせて用いることができる。このような

他の医薬としては、例えば、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimoclomol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導體、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵

素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等が挙げられる。

[0057] インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isaglitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、末梢におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

[0058] アミラーゼ阻害剤としては、RSH-2083等の化合物が挙げられる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等が挙げられる。

アミラーゼ阻害剤や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、食物中に含まれる炭水

化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延又は阻害することから、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

- [0059] ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用又は末梢におけるインスリン抵抗性改善作用などにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。
- [0060] インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。
- [0061] インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。
- [0062] グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DP P728A、LAF237、TSL-225、P-32/98、MK-0431等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、イングリフォリブ等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、CS

917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬としてはBVT-3498、HM-2002等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体又はアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1類縁体は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の予防又は治療、特に、糖尿病、耐糖能異常の予防又は治療に好ましい。

[0063] アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレストット、エパルレストット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレストット、ソルビニール、ポナルレストット(ponalrestat)、リサレストット(risarestat)、ゼナレストット(zenarestat)、ミナルレストット(minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレストット(imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾポルレストット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレストット(lindolrestat)が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0064] 終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

[0065] プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。

- [0066]  $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導體としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、糖尿病性合併症の予防又は治療に好ましい。
- [0067] 止瀉薬又は瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病等に伴う下痢、便秘等の予防又は治療に好ましい。
- [0068] ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。
- [0069] フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、ク

ロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療、特に、肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の予防又は治療に好ましい。

[0070]  $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178、KTO-7924等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の予防又は治療に好ましい。

[0071] アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療、特に、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させる

ことから、高脂質血症、高コレステロール血症の予防又は治療に好ましい。

[0072] 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の予防又は治療に好ましい。

[0073] 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト(特に5HT<sub>2C</sub>アゴニスト)、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト(特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト)、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴ

ニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイトロロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、PYY、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+ )ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体又はレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の予防又は治療、特に、中枢の食欲調節系に

おける脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進又は阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の予防又は治療に好ましい。

- [0074] アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0075] 中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル(fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0076] アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましい。
- [0077] エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム(sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン(darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、糖尿病性合併症、高血圧の予防又は治療に好ましく、特に、高血圧の

予防又は治療に好ましい。

[0078] 利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラク톤、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の予防又は治療に、特に、尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の予防又は治療に好ましい。

[0079] カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビゴロール、塩酸ベタキシロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢

酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン(moxonidine)、ロフェキシジン(ofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、高血圧の予防又は治療に好ましい。

[0080] 抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の予防又は治療に好ましい。

[0081] 尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール、フェブキソスタット等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、高尿酸血症、痛風の予防又は治療に好ましい。

[0082] 例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、糖尿病の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸

デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体及びアミリンアゴニストよりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬及びインスリン又はインスリン類縁体よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキンド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト及び利尿薬よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬及びアンジオテンシ

ンII受容体拮抗薬よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の予防又は治療においては、インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト及び食欲抑制薬よりなる群から選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

### 実施例

- [0083] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。
- [0084] 参考例1 3-ブロモ-4-メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール
- 4-メチル-1H-インドール(2.53g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(0.88g)を加え、同温で5分間攪拌した。これに同温でp-トルエンスルホニルクロリド(4.04g)を加え、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を1mol/L塩酸中にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、4-メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(4.99g)を得た。これを塩化メチレン(100mL)に溶解し、氷冷下で臭素(

26% 塩化メチレン溶液、12.62g)を滴下し、同温にて15分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製した。これをn-ヘキサジエチルエーテルで結晶化し、結晶を濾取した。結晶をn-ヘキサンで洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、標記化合物(4.8g)を得た。

[0085] 参考例2~4

対応する原料物質を用いて、参考例1と同様の方法で合成した。

[0086] 参考例5 3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-4-メチル-1H-インドール

3-ブromo-4-メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(2.03g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.71mol/L n-ヘキサン溶液、2.0mL)を加え、同温で30分間攪拌した。これに同温で2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラクトン(2.5g)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液を加え、同温で10分間、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製することにより、対応する付加体(2.76g)を得た。これをアセトニトリル(33mL)に溶解し、トリエチルシラン(1.07mL)を加えた後、-15°Cで三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.46mL)を加え、同温で15分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物に20%炭酸カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~4/1)で精製することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-4-メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(2.45g)を得た。これをエタノール(30mL)-テトラヒドロフラン(15mL)混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム(3.4g)を加え、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸(70mL)中にあけ

、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製することにより、標記化合物(1.66g)を得た。

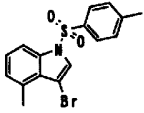
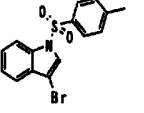
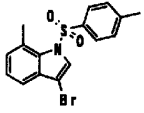
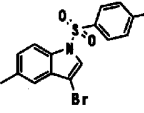
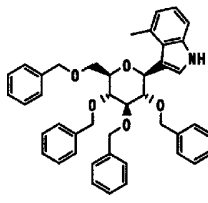
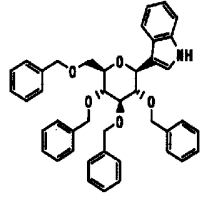
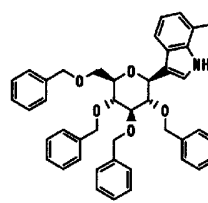
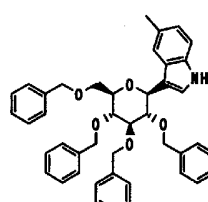
[0087] 参考例6~8

対応する原料物質を用いて、参考例5と同様の方法で合成した。

[0088] 参考例1~8の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表1に示す。

[0089] [表1]

表1

No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:
参考例1		2.35 (3H, s), 2.73 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.3 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ).
参考例2		2.35 (3H, s), 7.2-7.35 (3H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m).
参考例3		2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.3 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.5-7.6 (2H, m), 7.85 (1H, s).
参考例4		2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.15-7.3 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ).
参考例5		2.74 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.9 (5H, m), 4.04 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.51 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.6 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$ ), 4.64 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$ ), 4.81 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.95 (3H, m), 7.05-7.4 (21H, m), 8.13 (1H, brs).
参考例6		3.6-3.7 (1H, m), 3.7-4.0 (6H, m), 4.32 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$ ), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.45 (22H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, brs).
参考例7		2.5 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.32 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.2 (5H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.01 (1H, brs).
参考例8		2.37 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-4.0 (6H, m), 4.33 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$ ), 4.5-4.6 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (17H, m), 7.6-7.65 (1H, m), 8.0 (1H, brs).

[0090] 参考例9~19

対応する原料物質を用いて、参考例1と同様の方法で合成した。

[0091] 参考例20 3-ブロモ-7-フルオロ-5-メチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール

3-フルオロ-4-ニトロトルエン(3.1g)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に-40℃でビニルマグネシウムブロミド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、60.0mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1~4/1)で精製することにより、7-フルオロ-5-メチル-1H-インドール(0.96g)を得た。

これを4-メチル-1H-インドールの代わりに用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0092] 参考例21~25

対応する原料物質を用いて、参考例20と同様の方法で合成した。

[0093] 参考例9~25の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表2に示す。

[0094] [表2]

表2-1

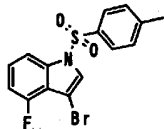
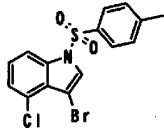
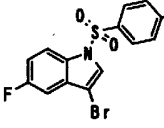
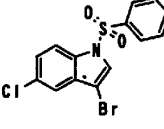
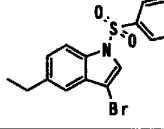
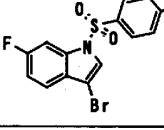
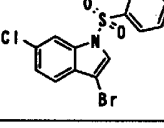
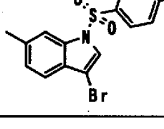
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例9		2.37 (3H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.75-7.85 (3H, m)
参考例10		2.37 (3H, s), 7.2-7.3 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m)
参考例11		2.36 (3H, s), 7.05-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m)
参考例12		2.37 (3H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 7.47 (1H, d, J=2.1Hz), 7.63 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz)
参考例13		1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.35 (3H, s), 2.73 (2H, q, J=7.6Hz), 7.15-7.3 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.6Hz)
参考例14		2.37 (3H, s), 7.0-7.1 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.7-7.8 (3H, m)
参考例15		2.37 (3H, s), 7.25-7.3 (3H, m), 7.4 (1H, d, J=8.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.75-7.8 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=1.7Hz)
参考例16		2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.1-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.7-7.85 (3H, m)

表2-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例17		2.39 (3H, s), 6.95-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.8-7.9 (3H, m)
参考例18		2.41 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 7.7-7.75 (2H, m), 7.98 (1H, s)
参考例19		1.05-1.15 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.3-7.45 (1H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.85 (1H, m)
参考例20		2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.75-7.85 (3H, m)
参考例21		2.38 (3H, s), 2.4 (3H, s), 7.1-7.15 (1H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s)
参考例22		2.35-2.4 (6H, m), 2.52 (3H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.79 (1H, s)
参考例23		2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.75-7.85 (3H, m)
参考例24		2.41 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.96 (1H, s)
参考例25		2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.74 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.83 (1H, s)

[0095] 参考例26~42

対応する原料物質を用いて、参考例5と同様の方法で合成した。

[0096] 参考例43 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-

2-フルオロ-1H-インドール

3-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(1.22g)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.59mol/L n-ヘキサン溶液、1.24mL)を加え、同温で30分間攪拌した。これに同温で2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラク톤(1.5g)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を加え、同温で10分間、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製することにより、対応する付加体(2.2g)を得た。これをアセトニトリル(27mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.87mL)を加えた後、-15°Cで三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.38mL)を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物に20%炭酸カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(1.59g)を得た。ジイソプロピルアミン(0.026mL)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.67mol/L n-ヘキサン溶液、0.063mL)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温で3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(0.11g)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、同温で30分間攪拌した。これに同温でN-フルオロベンゼンスルホンイミド(0.13g)を加え、同温で30分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-2-フル

オロ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(57mg)を得た。これをエタノール(2mL)-テトラヒドロフラン(1mL)混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム(79mg)を加え、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸(3mL)中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、標記化合物(35mg)を得た。

[0097] 参考例44

N-フルオロベンゼンスルホンイミドの代わりにメチルヨードを用いて、参考例43と同様の方法で合成した。

[0098] 参考例26~44の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表3に示す。

[0099] [表3]

表3-1

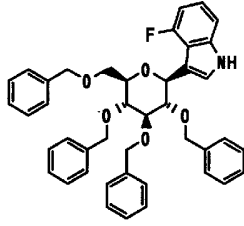
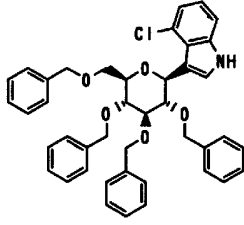
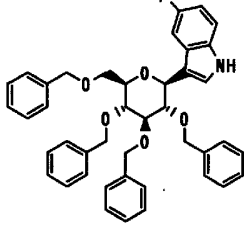
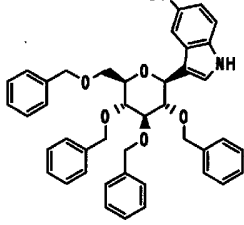
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例26		3.6-3.75 (1H, m), 3.75-3.9 (4H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=10.5Hz), 4.53 (1H, d, J=12.2Hz), 4.6-4.7 (3H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.05-7.4 (21H, m), 8.28 (1H, brs)
参考例27		3.65-3.75 (1H, m), 3.75-4.05 (5H, m), 4.17 (1H, d, J=10.2Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 5.1-5.25 (1H, m), 6.85-6.9 (2H, m), 7.0-7.4 (22H, m), 8.26 (1H, brs)
参考例28		3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.37 (1H, d, J=10.6Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (17H, m), 7.51 (1H, dd, J=9.6, 2.4Hz), 8.09 (1H, brs)
参考例29		3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.37 (1H, d, J=10.3Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (4H, m), 7.2-7.4 (17H, m), 7.82 (1H, d, J=1.7Hz), 8.16 (1H, brs)

表3-2

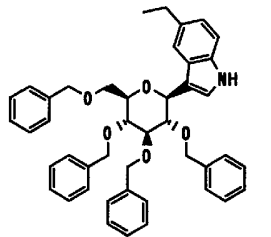
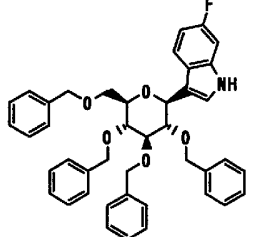
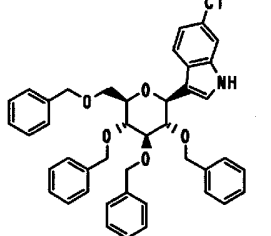
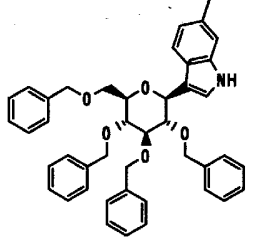
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例30		1.21 (3H, t, J=7.5Hz), 2.66 (2H, q, J=7.5Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-4.05 (6H, m), 4.32 (1H, d, J=10.2Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.2-7.4 (17H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.03 (1H, brs)
参考例31		3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.35 (1H, d, J=10.4Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (3H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.09 (1H, brs)
参考例32		3.6-3.65 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.36 (1H, d, J=10.4Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.1-7.4 (20H, m), 7.73 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, brs)
参考例33		2.46 (3H, s), 3.6-3.65 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.31 (1H, d, J=10.4Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 7.1-7.4 (20H, m), 7.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, brs)

表3-3

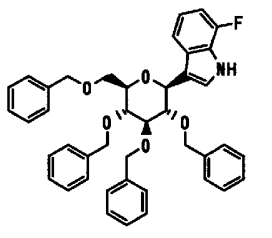
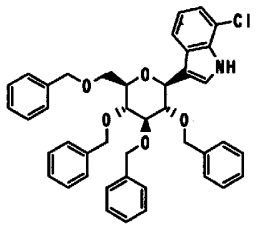
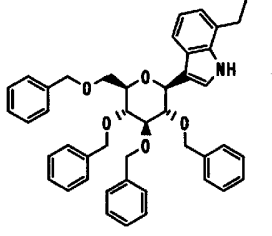
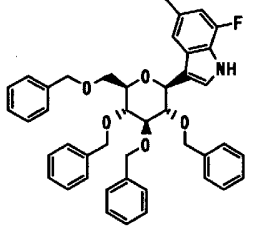
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例34		3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.37 (1H, d, J=10.3Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.27 (1H, brs)
参考例35		3.55-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.38 (1H, d, J=10.6Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.4 (20H, m), 7.7-7.75 (1H, m), 8.3 (1H, brs)
参考例36		1.37 (3H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, q, J=7.6Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-4.0 (6H, m), 4.33 (1H, d, J=10.5Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.2 (5H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.06 (1H, brs)
参考例37		2.34 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.9 (5H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=10.4Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (17H, m), 8.17 (1H, brs)

表3-4

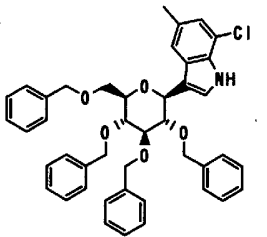
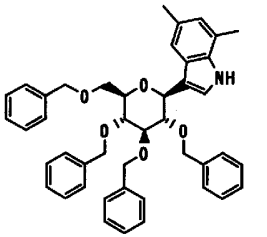
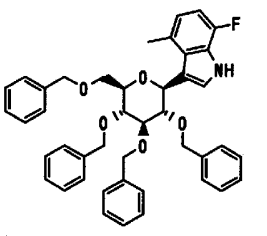
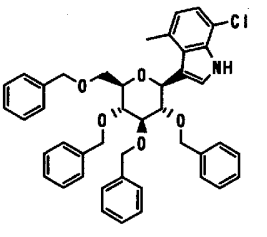
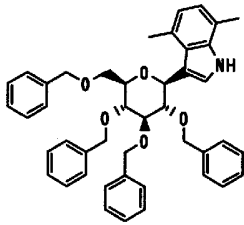
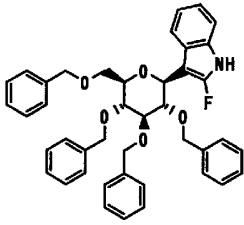
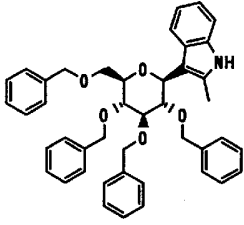
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例38		2.34 (3H, s), 3.6-3.65 (1H, m), 3.75-3.9 (5H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=10.5Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.45-7.5 (1H, m), 8.2 (1H, brs)
参考例39		2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.6-3.65 (1H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.32 (1H, d, J=10.5Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (16H, m), 7.45-7.5 (1H, m), 7.93 (1H, brs)
参考例40		2.67 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (5H, m), 4.05 (1H, d, J=10.3Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 4.55-4.7 (2H, m), 4.79 (1H, d, J=9.5Hz), 4.85-5.0 (3H, m), 6.7-6.85 (4H, m), 7.05-7.4 (19H, m), 8.29 (1H, brs)
参考例41		2.68 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (5H, m), 4.06 (1H, d, J=11.0Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 4.55-4.7 (2H, m), 4.78 (1H, d, J=9.3Hz), 4.85-5.0 (3H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.05-7.4 (20H, m), 8.33 (1H, brs)

表3-5

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例42		2.45 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.9 (5H, m), 4.07 (1H, d, J=10.6Hz), 4.4-4.55 (2H, m), 4.55-4.7 (2H, m), 4.82 (1H, d, J=8.8Hz), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.4 (19H, m), 8.05 (1H, brs)
参考例43		3.6-3.7 (1H, m), 3.75-4.0 (6H, m), 4.44 (1H, d, J=10.8Hz), 4.53 (1H, d, J=11.9Hz), 4.55-4.75 (3H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.4 (21H, m), 7.7-7.75 (1H, m), 7.85 (1H, brs)
参考例44		2.38 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-4.0 (6H, m), 4.31 (1H, d, J=10.3Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.4 (21H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

## [0100] 参考例45 4-イソブチルベンジルプロミド

4-イソブチルベンズアルデヒド(1.0g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に氷冷下で水(1mL)及び水素化ホウ素ナトリウム(0.26g)を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下した。残渣を酢酸エチル(12mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.12mL)を加えた後、氷冷下でメタンスルホニルクロリド(0.53mL)を加え、同温で30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に酢酸エチル(6mL)及び臭化リチウム・一水和物(3.23g)を加え、55℃で2時間攪拌した。反応混合物を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、標記化合物(1.29g)を得た。

## [0101] 参考例46 2-フルオロ-4-メキシベンジルプロミド

## 工程1

4-ブロモ-3-フルオロフェノール(2.87g)及び炭酸セシウム(12.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)懸濁液に室温でメチルヨード(1.87mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、1-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンゼン(3.02g)を得た。

## 工程2

1-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンゼン(3.02g)のテトラヒドロフラン(75mL)溶液に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.71mol/L n-ヘキサン溶液、6.0mL)を加え、同温で30分間攪拌した。これに同温でN,N-ジメチルホルムアミド(1.7mL)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1~4/1)で精製することにより、2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(1.54g)を得た。

これを4-イソブチルベンズアルデヒドの代わりに用いて、参考例45と同様の方法で標記化合物を合成した。

## [0102] 参考例47~48

対応する原料物質を用いて、参考例46と同様の方法で合成した。

## [0103] 参考例49 2-クロロ-4-メキシベンジルブロミド

2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.50g)及び炭酸カリウム(1.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液に室温でメチルヨード(0.40mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、2-クロロ-4-メキシベンズアルデヒド(0.54g)を得た。

。

これを4-イソブチルベンズアルデヒドの代わりに用いて、参考例45と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0104] 参考例50 4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]ベンジルブロミド

2-(4-ブロモフェニル)エタノール(1.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(0.26g)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温でベンジルブロミド(0.77mL)を加え、同温で15分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン~n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製することにより、1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4-ブロモベンゼン(1.35g)を得た。

これを1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼンの代わりに用いて、参考例46の工程2と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0105] 参考例51 4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ベンジルブロミド

工程1

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル(1.0g)、1-ベンジルオキシ-3-ヨードベンゼン(1.18g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.22g)及び炭酸カリウム(1.58g)のトルエン(10mL)懸濁液をアルゴン雰囲気下100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1)で精製することにより、4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]安息香酸メチル(1.2g)を得た。

工程2

4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]安息香酸メチル(1.2g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(0.21g)を加え、同温で10分間、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(10mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製することにより、4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]ベンジルアルコール(0.32g)を得た。これを酢酸エチル(4mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.20mL)を加えた後、氷冷下でメタンスルホニルクロリド(0.094 mL)を加え、同温で30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に酢酸エチル(6 mL)及び臭化リチウム・一水和物(0.58g)を加え、55°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製することにより、標記化合物(0.36g)を得た。

[0106] 参考例52

対応する原料物質を用いて、参考例51と同様の方法で合成した。

[0107] 参考例53 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンジルブロミド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.25g)、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エタノール(0.33g)及びトリフェニルホスフィン(0.59g)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、1.34mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1~3/1)で精製することにより、4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド(0.41g)を得た。

これを4-イソブチルベンズアルデヒドの代わりに用いて、参考例45と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0108] 参考例54 4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]ベンジルブロミド

4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(0.50g)及びイミダゾール(0.41g)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液にtert-ブチルクロロジフェニルシラン(0.94mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒： $n$ -ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製することにより、4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]ベンズアルデヒド(1.21g)を得た。

これを4-イソブチルベンズアルデヒドの代わりに用いて、参考例45と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0109] 参考例55 4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンジルブロミド

2-(4-ブロモフェニル)エタノール(3.0g)及びイミダゾール(2.03g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液にtert-ブチルクロロジフェニルシラン(4.66mL)を加え、室温で7日間攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒： $n$ -ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製することにより、1-ブロモ-4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゼン(6.27g)を得た。

これを1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼンの代わりに用いて、参考例46の工程2と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0110] 参考例56 4-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロピル]ベンジルブロミド

3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸(1.0g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に氷冷下でボラン・テトラヒドロフラン錯体(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、6.55mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で20%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、3-(4-ブロモフェニル)プロパノール(0.93g)を得た。

これを2-(4-ブロモフェニル)エタノールの代わりに用いて、参考例55と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0111] 参考例57 4-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]ベンジルブロミド

4-ヨード安息香酸エチル(1.38g)、3-ブテン酸(1.08g)、酢酸パラジウム(II)(0.11g)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(0.30g)、トリエチルアミン(4mL)及びアセトニトリル(5mL)の混合物をアルゴン雰囲気下100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、2mol/L塩酸(20mL)を加え、室温で10分間攪拌した。不溶物を濾去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより、4-((1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル)安息香酸エチル(0.60g)を得た。これを酢酸エチル(9mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.60g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷冷下でボラン・テトラヒドロフラン錯体(1.0mol/Lテトラヒドロフラン溶液、3.56mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で20%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、イミダゾール(0.32g)及びtert-ブチルクロロジフェニルシラン(0.68mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより、4-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]安息香酸エチル(0.95g)を得た。

これを4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]安息香酸メチルの代わりに用いて、参考例51の工程2と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0112] 参考例58 4-[2-ベンジルオキシ-2-(メチル)プロピル]ベンジルブロミド

4-ブロモフェニル酢酸(2.15g)及び炭酸カリウム(2.76g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)懸濁液にメチルヨード(0.94mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1)で精製することにより、4-ブロモフェニル酢酸メチル(2.09g)を得た。これをテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、氷冷下でメチルマグネシウムブロミド(3.0mol/L ジエチルエーテル溶液、7.0mL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸(30mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製することにより、1-ブロモ-4-[2-ヒドロキシ-2-(メチル)プロピル]ベンゼン(1.58g)を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、氷冷下で55%水素化ナトリウム(0.32g)を加え、同温で10分間攪拌した。これにベンジルブロミド(0.98mL)及びテトラ(n-ブチル)アンモニウムヨーヅド(0.51g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=99/1~95/5)で精製することにより、4-[2-ベンジルオキシ-2-(メチル)プロピル]-1-ブロモベンゼン(1.2g)を得た。これを1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼンの代わりに用いて、参考例46の工程2と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0113] 参考例59

対応する原料物質を用いて、参考例58と同様の方法で合成した。

[0114] 参考例45~59の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表4に示す。

[0115] [表4]

表4-1

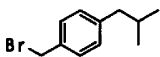
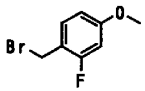
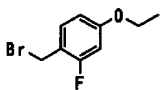
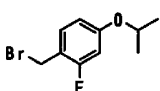
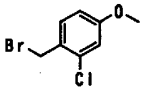
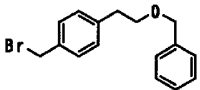
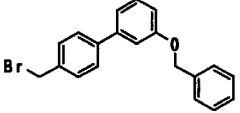
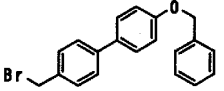
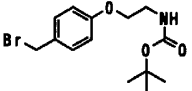
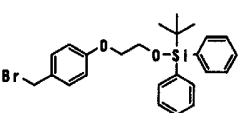
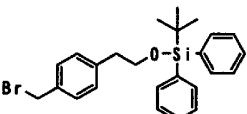
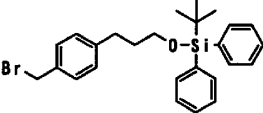
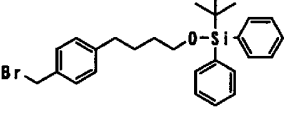
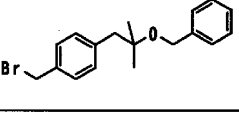
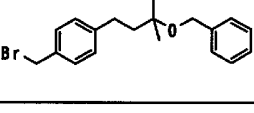
No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:
参考例45		0.9 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.75-1.9 (1H, m), 2.46 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.5 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
参考例46		3.8 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.7 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m)
参考例47		1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m)
参考例48		1.33 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.45-4.6 (3H, m), 6.55-6.7 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m)
参考例49		3.8 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$ )
参考例50		2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)
参考例51		4.55 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.5 (8H, m), 7.5-7.6 (2H, m)
参考例52		4.55 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.3-7.55 (11H, m)

表4-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
参考例53		1.45 (9H, s), 3.45-3.6 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=5.0Hz), 4.5 (2H, s), 4.9-5.05 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
参考例54		1.05 (9H, s), 3.98 (2H, t, J=5.1Hz), 4.07 (2H, t, J=5.1Hz), 4.5 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.65-7.75 (4H, m)
参考例55		1.02 (9H, s), 2.83 (2H, t, J=6.8Hz), 3.83 (2H, t, J=6.8Hz), 4.48 (2H, s), 7.1-7.15 (2H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.3-7.45 (6H, m), 7.55-7.6 (4H, m)
参考例56		1.06 (9H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.7Hz), 3.68 (2H, t, J=6.1Hz), 4.49 (2H, s), 7.1-7.15 (2H, m), 7.25-7.3 (2H, m), 7.3-7.45 (6H, m), 7.6-7.7 (4H, m)
参考例57		1.04 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 3.67 (2H, t, J=6.3Hz), 4.49 (2H, s), 7.1-7.15 (2H, m), 7.25-7.45 (8H, m), 7.6-7.7 (4H, m)
参考例58		1.24 (6H, s), 2.87 (2H, s), 4.5 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.15-7.35 (9H, m)
参考例59		1.32 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.4 (7H, m)

[0116] 参考例60 1-(2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-イソプロピルピペラジン  
 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(2.37g)、1-イソプロピルピペラジン(1.54g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.49g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.88g)及びトリエチルアミン(2.79mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液を50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキ

サン-酢酸エチル(2/1)混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニル)-4-イソプロピルピペラジン(1.83g)を得た。これをメタノール(20mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.60g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で結晶化し、結晶を濾取した。結晶をn-ヘキサンで洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、標記化合物(0.76g)を得た。

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

1.05(6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.41(6H, s), 2.45-2.55(4H, m), 2.6-2.75(1H, m), 3.7-3.9(4H, m)

[0117] 実施例1 1-(4-エチルベンジル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-4-メチル-1H-インドール

3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-4-メチル-1H-インドール(150mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に氷冷下で5%水素化ナトリウム(12mg)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温で4-エチルベンジルブロミド(55mg)を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を0.5mol/L塩酸中にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル(10/1)混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-(4-エチルベンジル)-4-メチル-1H-インドール(139mg)を得た。このもの125mgをメタノール(2mL)-テトラヒドロフラン(2mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1)で精製することにより、標記化合物(58mg)を得た。

[0118] 実施例2~9

対応する原料物質を用いて、実施例1と同様の方法で合成した。

[0119] 実施例10 1-(4-エトキシベンジル)-3-(β-D-グルコピラノシル)-5-メチル-1H-インドール

3-(β-D-グルコピラノシル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-インドール(50mg)、炭酸セシウム(82mg)及びヨウ化ナトリウム(19mg)のアセトニトリル(1mL)混合物にエチルブロミド(41mg)を加え、40°Cで3日間攪拌した。反応混合物を15%食塩水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物(21mg)を得た。

[0120] 実施例11

対応する原料物質を用いて、実施例10と同様の方法で合成した。

[0121] 実施例1~11の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表5に示す。

[0122] [表5]

表5-1

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例1		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 2.72 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.1, 6.0Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.1, 2.2Hz), 4.8 (1H, d, J=9.8Hz), 5.27 (1H, d, J=16.2Hz), 5.33 (1H, d, J=16.2Hz), 6.8 (1H, d, J=7.2Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (5H, m), 7.37 (1H, s).
实施例2		2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.2, 6.0Hz), 3.7-3.8 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.2, 2.4Hz), 4.79 (1H, d, J=9.8Hz), 5.23 (1H, d, J=15.4Hz), 5.29 (1H, d, J=15.4Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.36 (1H, s).
实施例3		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.5Hz), 5.31 (2H, s), 7.0-7.15 (6H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m).
实施例4		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.8Hz), 5.28 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.3-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m).
实施例5		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.47 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=9.7Hz), 5.57 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz).
实施例6		2.48 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.9 (1H, dd, J=11.9, 1.7Hz), 4.49 (1H, d, J=9.4Hz), 5.54 (2H, s), 6.75-6.95 (6H, m), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz).

表5-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例7		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.4 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.6Hz), 5.27 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.28 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m).
実施例8		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.89 (1H, dd, J=11.9, 1.6Hz), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 5.23 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m).
実施例9		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.6Hz), 5.2 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=8.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m).
実施例10		1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.45 (1H, d, J=9.9Hz), 5.22 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m).
実施例11		1.25 (6H, d, J=5.9Hz), 2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2 (1H, d, J=8.3Hz), 7.27 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m).

[0123] 実施例12~126

対応する原料物質を用いて、実施例1と同様の方法で合成した。必要に応じて、接触還元工程の溶媒としてテトラヒドロフランの代わりに酢酸エチルを用いた。

[0124] 実施例12~126の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表6に示す。

[0125] [表6]

表6-1

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例12		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=10.0Hz), 5.24 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.3-7.35 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例13		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.7Hz), 5.31 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.35-7.4 (1H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例14		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.47 (1H, d, J=9.7Hz), 5.31 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.35-7.4 (1H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例15		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.7Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.3 (2H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.35-7.4 (1H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例16		3.4-3.6 (3H, m), 3.6-4.0 (6H, m), 4.51 (1H, d, J=9.8Hz), 5.15-5.3 (2H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 6.95-7.35 (5H, m), 7.6-7.7 (1H, m)
実施例17		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.5 (1H, d, J=9.2Hz), 5.2-5.4 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.1 (4H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m)

表6-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例18		1.18 (3H, t, J=7.7Hz), 2.59 (2H, q, J=7.7Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.6 (1H, d, J=9.2Hz), 5.25-5.4 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.0-7.2 (6H, m), 7.37 (1H, s)
実施例19		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.59 (1H, d, J=9.9Hz), 5.2-5.3 (2H, m), 6.65-6.75 (3H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.34 (1H, s)
実施例20		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.6 (1H, d, J=10.0Hz), 5.2-5.35 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.36 (1H, s)
実施例21		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.5-4.65 (2H, m), 5.25-5.4 (2H, m), 6.6-6.65 (1H, m), 6.65-6.8 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, s)
実施例22		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.95 (3H, m), 5.1 (1H, d, J=9.8Hz), 5.23 (1H, d, J=15.3Hz), 5.29 (1H, d, J=15.3Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, s)
実施例23		3.4-3.6 (3H, m), 3.65-3.9 (6H, m), 5.1 (1H, d, J=9.7Hz), 5.27 (1H, d, J=15.4Hz), 5.37 (1H, d, J=15.4Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, s)

表6-3

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例24		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.9 (6H, m), 5.09 (1H, d, J=9.7Hz), 5.31 (1H, d, J=15.9Hz), 5.36 (1H, d, J=15.9Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.47 (1H, s)
实施例25		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.9 (3H, m), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz), 5.09 (1H, d, J=9.8Hz), 5.3 (1H, d, J=15.7Hz), 5.36 (1H, d, J=15.7Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.47 (1H, s)
实施例26		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.65-3.9 (3H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=9.8Hz), 5.3 (1H, d, J=15.6Hz), 5.35 (1H, d, J=15.6Hz), 6.55-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (3H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.47 (1H, s)
实施例27		2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.79 (1H, d, J=9.5Hz), 5.2 (1H, d, J=15.5Hz), 5.26 (1H, d, J=15.5Hz), 6.65-6.7 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.35 (1H, s)
实施例28		2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=9.6Hz), 5.28 (1H, d, J=15.7Hz), 5.33 (1H, d, J=15.7Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, s)
实施例29		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz), 4.78 (1H, d, J=9.9Hz), 5.28 (1H, d, J=15.7Hz), 5.33 (1H, d, J=15.7Hz), 6.55-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, s)

表6-4

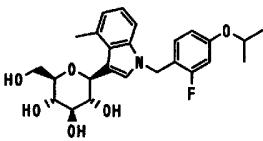
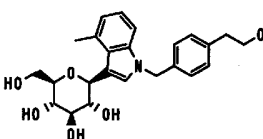
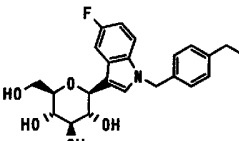
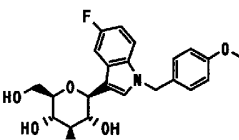
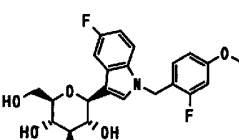
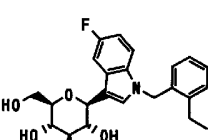
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例30		1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=9.8Hz), 5.27 (1H, d, J=15.7Hz), 5.33 (1H, d, J=15.7Hz), 6.55-6.7 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.37 (1H, s)
实施例31		2.72 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=6.9Hz), 3.35-3.6 (3H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.28 (1H, d, J=16.1Hz), 5.33 (1H, d, J=16.1Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (5H, m), 7.37 (1H, s)
实施例32		1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.4Hz), 5.3 (2H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m)
实施例33		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.8Hz), 5.27 (2H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.35-7.4 (2H, m)
实施例34		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.6Hz), 5.3 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (3H, m)
实施例35		1.2 (3H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.9Hz), 5.3-5.45 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.3 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m)

表6-5

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例36		1.18 (3H, t, J=7.7Hz), 2.59 (2H, q, J=7.7Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.5Hz), 5.3 (2H, s), 7.0-7.15 (5H, m), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.39 (1H, s), 7.7 (1H, d, J=2.0Hz)
実施例37		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.5Hz), 5.23 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.3 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=1.8Hz)
実施例38		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.9Hz), 5.27 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=8.7Hz), 7.38 (1H, s), 7.7 (1H, d, J=2.1Hz)
実施例39		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.43 (1H, d, J=9.9Hz), 5.3 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=1.8Hz)
実施例40		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=10.0Hz), 5.3-5.4 (2H, m), 6.6-6.95 (1H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=2.1Hz)
実施例41		2.4 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.6Hz), 5.27 (2H, s), 6.6-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

表6-6

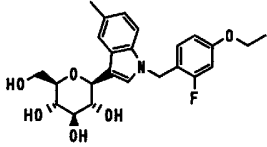
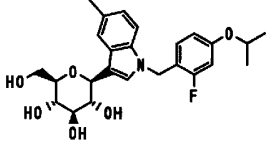
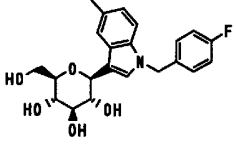
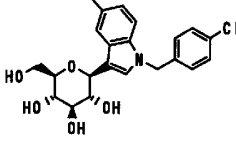
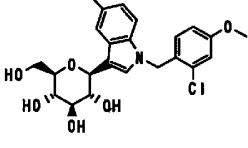
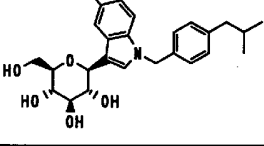
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例42		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.4 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz), 4.44 (1H, d, J=9.9Hz), 5.27 (2H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例43		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 2.4 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.3Hz), 4.45-4.6 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例44		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.3Hz), 5.25-5.4 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.3 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例45		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.6Hz), 5.3 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例46		2.4 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.4Hz), 5.33 (2H, s), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例47		0.86 (6H, d, J=6.6Hz), 1.75-1.85 (1H, m), 2.35-2.45 (5H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.28 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)

表6-7

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例48		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.32 (2H, s), 6.55-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
实施例49		2.39 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.6Hz), 5.28 (2H, s), 6.9-6.95 (1H, m), 7.05-7.2 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例50		1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 2.7 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=10.0Hz), 5.2 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.1 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=8.7Hz), 7.27 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
实施例51		1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 2.7 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.4Hz), 5.24 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.1Hz), 7.28 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
实施例52		1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.3Hz), 5.26 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例53		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.3Hz), 5.19 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.6-7.7 (1H, m)

表6-8

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例54		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 5.23 (2H, s), 6.75-6.9 (3H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例55		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.6Hz), 5.26 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.65-7.7 (1H, m)
实施例56		1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.43 (1H, d, J=9.6Hz), 5.25 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.65-7.7 (1H, m)
实施例57		1.27 (6H, d, J=6.3Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.6Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.6-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.65-7.7 (1H, m)
实施例58		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 5.24 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz)
实施例59		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 5.15-5.3 (2H, m), 6.8-6.9 (3H, m), 7.1-7.15 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.9Hz)

表6-9

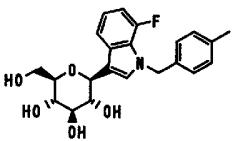
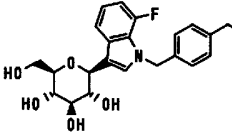
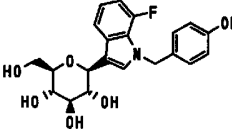
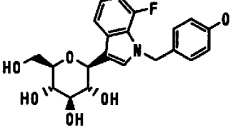
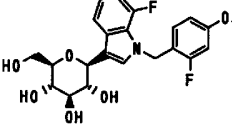
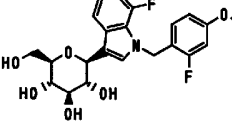
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例60		2.27 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.8Hz), 5.42 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例61		1.17 (3H, t, J=7.7Hz), 2.58 (2H, q, J=7.7Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.75-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例62		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.9Hz), 5.36 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例63		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.8Hz), 5.39 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例64		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.3Hz), 5.46 (2H, s), 6.6-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
实施例65		1.27 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.46 (2H, s), 6.55-6.7 (2H, m), 6.75-7.05 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)

表6-10

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例66		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=9.2Hz), 5.47 (2H, s), 6.55-7.1 (5H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例67		2.76 (2H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.4-5.5 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例68		1.12 (6H, s), 2.69 (2H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=9.6Hz), 5.4-5.55 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 7.36 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例69		1.21 (6H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例70		2.27 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.5Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.85-7.1 (6H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例71		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.9Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)

表6-11

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
实施例72		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=9.6Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例73		3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.3Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例74		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.5Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.5-6.65 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例75		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0Hz), 4.48 (1H, d, J=9.9Hz), 5.74 (2H, s), 6.5-6.65 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例76		1.27 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.6 (2H, m), 5.65-5.8 (2H, m), 6.5-6.7 (3H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
实施例77		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.5Hz), 5.7-5.85 (2H, m), 6.55-6.9 (1H, m), 6.95-7.15 (6H, m), 7.38 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)

表6-12

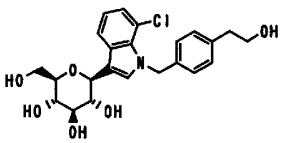
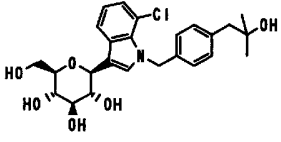
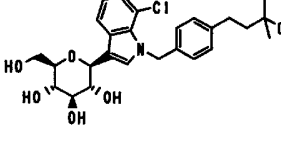
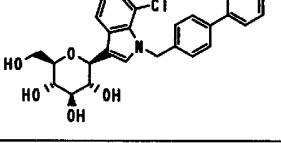
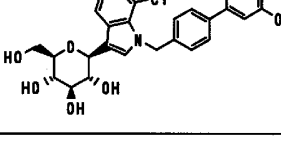
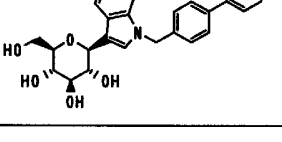
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例78		2.76 (2H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.3Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例79		1.12 (6H, s), 2.69 (2H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.8Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例80		1.21 (6H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.7Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例81		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.7Hz), 5.75-5.9 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.45-7.6 (4H, m), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例82		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.5Hz), 5.75-5.9 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.9-7.25 (7H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例83		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=10.0Hz), 5.75-5.85 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.35-7.5 (5H, m), 7.65-7.75 (1H, m)

表6-13

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例84		1.42 (9H, s), 3.35-3.4 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.48 (1H, d, J=9.6Hz), 5.65-5.75 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例85		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (4H, m), 4.51 (1H, d, J=9.2Hz), 5.8-5.9 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.4 (1H, s), 7.7-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m)
実施例86		2.5 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=10.1Hz), 5.5 (2H, s), 6.6-6.7 (2H, m), 6.7-6.85 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.6 (1H, m)
実施例87		2.48 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.85 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.6Hz), 5.57 (2H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.7-6.75 (1H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例88		1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.48 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.1Hz), 4.48 (1H, d, J=9.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例89		1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 2.49 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.6 (2H, m), 5.56 (2H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)

表6-14

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例90		2.45 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=9.5Hz), 5.59 (2H, s), 6.55-7.0 (5H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例91		1.17 (3H, t, J=7.4Hz), 2.84 (2H, q, J=7.4Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=9.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.6-6.7 (2H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例92		1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=10.0Hz), 5.48 (2H, s), 6.75-7.0 (6H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例93		2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.8Hz), 5.3-5.45 (2H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例94		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.6Hz), 5.39 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例95		2.38 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=9.8Hz), 5.31 (2H, s), 6.6-6.75 (3H, m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m)

表6-15

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例96		2.38 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=9.9Hz), 5.35 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例97		2.38 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=9.6Hz), 5.42 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m)
実施例98		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.6Hz), 5.41 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (4H, m)
実施例99		2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.7Hz), 5.3-5.45 (2H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例100		1.12 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.7Hz), 5.35-5.5 (2H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例101		1.21 (6H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.9Hz), 5.39 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

表6-16

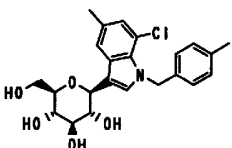
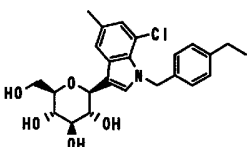
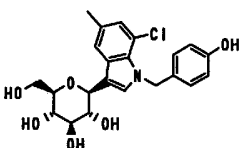
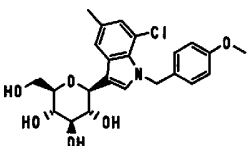
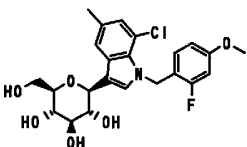
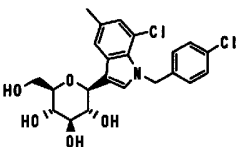
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例102		2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.6Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例103		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.37 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.5Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例104		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.4Hz), 5.55-5.65 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.85-7.0 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
実施例105		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 5.6-5.7 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例106		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.4Hz), 5.69 (2H, s), 6.5-6.65 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例107		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.7Hz), 5.69 (2H, s), 6.9-7.05 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)

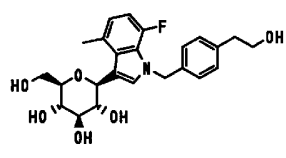
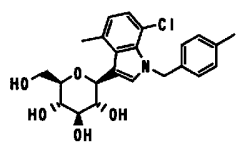
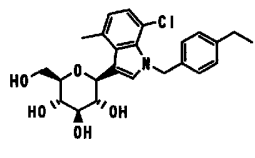
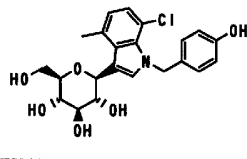
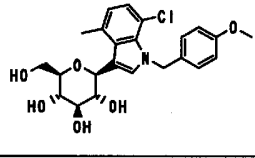
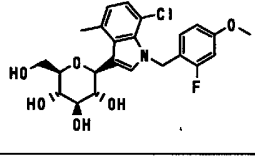
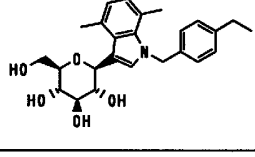
表6-17

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例108		2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.7Hz), 5.71 (2H, s), 6.55-6.9 (1H, m), 6.9-7.1 (5H, m), 7.33 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例109		2.38 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=9.5Hz), 5.8 (2H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.45-7.6 (3H, m)
実施例110		2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.3Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.3 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例111		1.12 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=10.0Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例112		1.21 (6H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.2Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)
実施例113		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=9.7Hz), 5.52 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.3-7.4 (1H, m)

表6-18

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例114		2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.8Hz), 5.49 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.75-6.9 (4H, m), 7.2 (1H, s), 7.3-7.4 (1H, m)
実施例115		2.27 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.0, 5.9Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.0, 2.2Hz), 4.76 (1H, d, J=9.9Hz), 5.38 (1H, d, J=15.7Hz), 5.46 (1H, d, J=15.7Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 6.95-7.1 (4H, m), 7.37 (1H, s)
実施例116		1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 2.67 (3H, s), 3.35-3.6 (3H, m), 3.65 (1H, dd, J=12.2, 5.7Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.2, 2.0Hz), 4.76 (1H, d, J=9.8Hz), 5.39 (1H, d, J=15.8Hz), 5.47 (1H, d, J=15.8Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.37 (1H, s)
実施例117		2.66 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J=12.0, 5.9Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J=12.0, 2.2Hz), 4.76 (1H, d, J=9.7Hz), 5.31 (1H, d, J=15.5Hz), 5.4 (1H, d, J=15.5Hz), 6.6-6.75 (4H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.35 (1H, s)
実施例118		2.66 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J=12.2, 5.8Hz), 3.7-3.8 (4H, m), 3.86 (1H, dd, J=12.2, 2.4Hz), 4.76 (1H, d, J=9.8Hz), 5.35 (1H, d, J=15.3Hz), 5.44 (1H, d, J=15.3Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.37 (1H, s)
実施例119		2.66 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J=12.0, 5.9Hz), 3.65-3.8 (4H, m), 3.86 (1H, dd, J=12.0, 2.2Hz), 4.75 (1H, d, J=9.7Hz), 5.42 (1H, d, J=15.8Hz), 5.5 (1H, d, J=15.8Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.34 (1H, s)

表6-19

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例120		2.67 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=6.8Hz), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.3, 2.4Hz), 4.76 (1H, d, J=9.8Hz), 5.39 (1H, d, J=16.0Hz), 5.48 (1H, d, J=16.0Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.38 (1H, s)
実施例121		2.27 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=9.9Hz), 5.64 (1H, d, J=16.4Hz), 5.81 (1H, d, J=16.4Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-7.0 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.39 (1H, s)
実施例122		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.66 (1H, d, J=16.4Hz), 5.83 (1H, d, J=16.4Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.
実施例123		2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=9.9Hz), 5.58 (1H, d, J=16.1Hz), 5.76 (1H, d, J=16.1Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 6.85-7.0 (3H, m), 7.37 (1H, s)
実施例124		2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J=12.0, 2.3Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=16.3Hz), 5.79 (1H, d, J=16.3Hz), 6.7-6.85 (3H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.38 (1H, s)
実施例125		2.71 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=9.9Hz), 5.67 (1H, d, J=16.5Hz), 5.82 (1H, d, J=16.5Hz), 6.45-6.6 (2H, m), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.38 (1H, s)
実施例126		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 2.42 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 2.7 (3H, s), 3.35-3.6 (3H, m), 3.6-3.95 (3H, m), 4.75-4.9 (1H, m), 5.52 (1H, d, J=15.8Hz), 5.61 (1H, d, J=15.8Hz), 6.6-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.3 (1H, s)

[0126] 実施例127~160

対応する原料物質を用いて、実施例10と同様の方法で合成した。必要に応じて、溶媒としてアセトニトリルの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いた。

[0127] 実施例127~160の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表7に示す。

[0128] [表7]

表7-1

No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例127		1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.48 (1H, d, J=9.5Hz), 5.26 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例128		1.25 (6H, d, J=6.4Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.6 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.3-7.35 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例129		1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=6.9Hz), 4.6 (1H, d, J=9.7Hz), 5.2-5.35 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.36 (1H, s)
実施例130		1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 5.2-5.35 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.36 (1H, s)
実施例131		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.65-3.9 (3H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 5.1 (1H, d, J=9.8Hz), 5.26 (1H, d, J=15.4Hz), 5.32 (1H, d, J=15.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, s)
実施例132		1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.6 (3H, m), 3.65-3.9 (3H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 5.1 (1H, d, J=9.7Hz), 5.26 (1H, d, J=15.5Hz), 5.32 (1H, d, J=15.5Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s)

表7-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例133		1.33 (3H, t, J=7.0Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.0Hz), 4.79 (1H, d, J=9.7Hz), 5.23 (1H, d, J=15.8Hz), 5.28 (1H, d, J=15.8Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.36 (1H, s)
実施例134		1.25 (6H, d, J=6.0Hz), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 4.79 (1H, d, J=9.9Hz), 5.22 (1H, d, J=15.6Hz), 5.28 (1H, d, J=15.6Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.36 (1H, s)
実施例135		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0Hz), 4.44 (1H, d, J=9.4Hz), 5.26 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.3 (1H, d, J=8.7Hz), 7.38 (1H, s), 7.7 (1H, d, J=2.1Hz)
実施例136		1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=9.7Hz), 4.45-4.6 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.3 (1H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1H, s), 7.7 (1H, d, J=1.9Hz)
実施例137		1.0 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.8 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.45 (1H, d, J=9.9Hz), 5.23 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例138		0.99 (6H, d, J=7.0Hz), 1.95-2.1 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.3Hz), 5.23 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)

表7-3

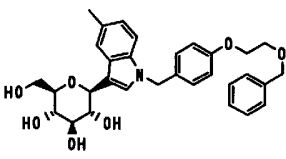
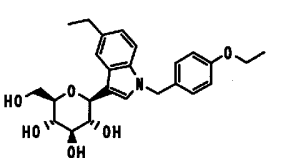
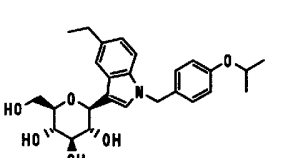
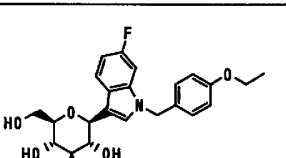
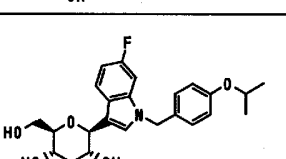
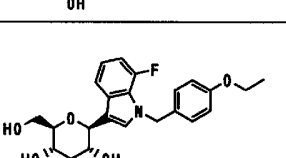
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例139		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.45 (1H, d, J=9.6Hz), 4.58 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.4 (7H, m), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例140		1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 2.7 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 4.46 (1H, d, J=9.7Hz), 5.24 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例141		1.2-1.3 (9H, m), 2.7 (2H, q, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=9.5Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, s), 7.5-7.55 (1H, m)
実施例142		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0Hz), 4.45 (1H, d, J=9.6Hz), 5.22 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 6.95-7.2 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.6-7.7 (1H, m)
実施例143		1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.7Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例144		1.33 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.0Hz), 4.45 (1H, d, J=10.0Hz), 5.38 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)

表7-4

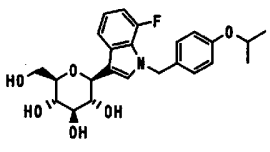
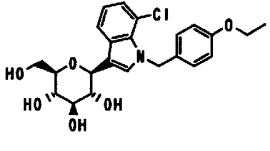
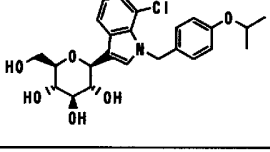
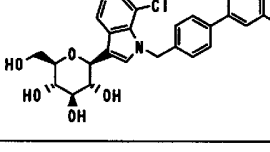
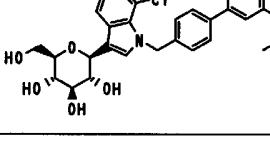
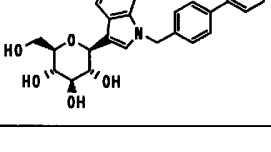
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例145		1.25 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.75-6.9 (3H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例146		1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 4.48 (1H, d, J=9.3Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例147		1.25 (6H, d, J=5.9Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.6-5.75 (2H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例148		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=10.0Hz), 5.75-5.9 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例149		1.3 (6H, d, J=6.3Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.4Hz), 4.55-4.7 (1H, m), 5.75-5.85 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.15 (6H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.4 (1H, s), 7.45-7.5 (2H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
実施例150		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.8 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.8Hz), 5.75-5.85 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.65-7.75 (1H, m)

表7-5

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例151		1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.6Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.75-5.85 (2H, m), 6.9-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.35-7.5 (5H, m), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例152		1.33 (3H, t, J=6.8Hz), 2.48 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.49 (1H, d, J=9.6Hz), 5.45-5.6 (2H, m), 6.75-6.95 (6H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例153		1.25 (6H, d, J=5.9Hz), 2.49 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 5.45-5.6 (2H, m), 6.75-6.95 (6H, m), 7.25 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例154		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=6.9Hz), 4.5 (1H, d, J=9.8Hz), 5.48 (2H, s), 6.75-6.95 (5H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例155		1.17 (3H, t, J=7.5Hz), 1.25 (6H, d, J=6.1Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 5.48 (2H, s), 6.7-6.95 (5H, m), 6.95-7.0 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例156		1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=6.9Hz), 4.42 (1H, d, J=9.7Hz), 5.34 (2H, s), 6.6-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

表7-6

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例157		1.25 (6H, d, J=6.0Hz), 2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=9.4Hz), 4.45-4.6 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.6-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例158		1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=6.9Hz), 4.45 (1H, d, J=9.5Hz), 5.55-5.7 (2H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
実施例159		1.25 (6H, d, J=6.0Hz), 2.37 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.55-5.7 (2H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m)
実施例160		1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.66 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J=12.3, 5.9Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J=12.3, 2.4Hz), 3.97 (2H, q, J=6.9Hz), 4.76 (1H, d, J=9.5Hz), 5.34 (1H, d, J=15.4Hz), 5.43 (1H, d, J=15.4Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.36 (1H, s)

[0129] 実施例161 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]-1H-インドール  
 対応する原料物質を用いて、実施例1と同様の方法で、1-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]ベンジル}-7-クロロ-3-(β-D-グルコピラノシル)-1H-インドールを合成した。

1-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]ベンジル}-7-クロロ-3-(β-D-グルコピラノシル)-1H-インドール(0.30g)及びピリジン(0.30mL)の塩化メチレン(2mL)溶液に室温で無水酢酸(0.36mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(5mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1mol/L塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、0.50mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸中

にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル(5/1)混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、標記化合物(0.23g)を得た。

- [0130] 実施例162 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-1H-インドール
- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1H-インドール(0.48g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(37mg)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温で4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンジルブロミド(0.42g)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、1.07mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル(5/1)混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、標記化合物(0.50g)を得た。

- [0131] 実施例163 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-カルボキシベンジル)-7-メチル-1H-インドール
- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-メチル-1H-インドール(0.28g)のN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(22mg)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温で4-(ブromoメチル)安息香酸メチル(0.12g)を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エ

チル=5/1~3/1)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-(メキシカルボニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール(0.32g)を得た。これをエタノール(5mL)-テトラヒドロフラン(2.5mL)混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム(0.45g)を加え、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸(10mL)中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、標記化合物(0.31g)を得た。

[0132] 実施例164 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-((E)-2-カルボキシビニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-メチル-1H-インドール(1.18g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に氷冷下で5%水素化ナトリウム(87mg)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温で4-ヨードベンジルブロミド(0.62g)を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-ヨードベンジル)-7-メチル-1H-インドール(1.48g)を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-ヨードベンジル)-7-メチル-1H-インドール(1.06g)、アクリル酸(0.18g)、酢酸パラジウム(II)(14mg)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(37mg)、トリエチルアミン(2mL)及びアセトニトリル(2mL)の混合物をアルゴン雰囲気下80°Cで終夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈した後、室温で10分間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3)で精製することにより、標記化合物(0.85g)を得た。

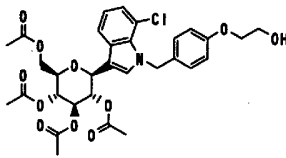
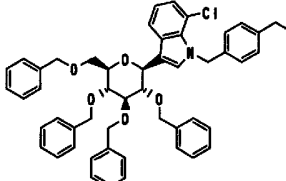
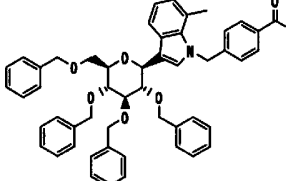
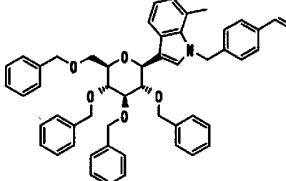
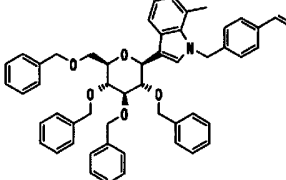
[0133] 実施例165

対応する原料物質を用いて、実施例164と同様の方法で合成した。

[0134] 実施例161～165の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表8に示す。

[0135] [表8]

表8

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:
実施例161		1.69 (3H, s), 1.96 (1H, t, J=6.3Hz), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.85-4.0 (3H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 5.15-5.4 (3H, m), 5.6-5.75 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.2 (3H, m), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例162		2.79 (2H, t, J=6.4Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.7-3.95 (8H, m), 4.35 (1H, d, J=10.7Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.85-4.95 (3H, m), 5.66 (1H, d, J=16.4Hz), 5.72 (1H, d, J=16.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.9-7.35 (25H, m), 7.7-7.8 (1H, m)
実施例163		2.48 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.4 (1H, d, J=10.8Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 5.58 (2H, s), 6.85-6.95 (3H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.05-7.4 (19H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.8-7.9 (2H, m)
実施例164		2.5 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-4.0 (6H, m), 4.39 (1H, d, J=10.7Hz), 4.5-4.75 (4H, m), 4.85-5.0 (3H, m), 5.5-5.6 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=16.3Hz), 6.85-7.4 (27H, m), 7.65 (1H, d, J=16.3Hz), 7.7-7.8 (1H, m)
実施例165		2.52 (3H, s), 3.2-3.3 (2H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.95 (6H, m), 4.36 (1H, d, J=11.0Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.6-4.75 (2H, m), 4.85-4.95 (3H, m), 5.45-5.55 (2H, m), 6.1-6.25 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.8-7.4 (27H, m), 7.7-7.75 (1H, m)

[0136] 実施例166 3-(β-D-グルコピラノシル)-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]-5-メチル-1H-インドール  
 1-{4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]ベンジル}-3-(β-D-グルコピラノシル)-5-メチル-1H-インドール(32mg)をメタノール(1mL)-酢酸エチル(2mL

)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(10mg)を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去することにより、標記化合物(17mg)を得た。

[0137] 実施例167 1-[4-(2-アミノエトキシ)ベンジル]-7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1H-インドール

#### 工程1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル]-1H-インドール(0.23g)及びトリエチルアミン(0.076mL)の塩化メチレン(4mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(0.034mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-{4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エトキシ]ベンジル}-1H-インドール(0.25g)を得た。

#### 工程2

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-{4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エトキシ]ベンジル}-1H-インドール(85mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液にアジ化ナトリウム(12mg)を加え、100°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水中にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をメタノール(2mL)-テトラヒドロフラン(3mL)混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.30mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、水(0.3mL)及びトリフェニルホスフィン(36mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK C18 ODS, UG80, 5 $\mu$ m, 20 $\times$ 50mm, リニアグラジェント 水/メタノール=90/10~10

／90, 流速30mL/min)で精製することにより、標記化合物(12mg)を得た。

[0138] 実施例168 7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-{4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジル}-1H-インドール

実施例167の工程1と同様にして、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-{4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エトキシ]ベンジル}-1H-インドールを合成した。

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-{4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エトキシ]ベンジル}-1H-インドール(85 mg)のエタノール(1mL)-アセトニトリル(1mL)溶液にメチルアミン(40%メタノール溶液、93mg)及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60°Cで3日間攪拌した。反応混合物に室温でナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.092mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK C18 ODS, UG80, 5 $\mu$ m, 20 $\times$ 50mm, リニアグラジェント 水/メタノール=90/10~10/90, 流速30mL/min)で精製することにより、標記化合物(11mg)を得た。

[0139] 実施例169

対応する原料物質を用いて、実施例168と同様の方法で合成した。

[0140] 実施例170 1-(4-カルボキシベンジル)-7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1H-インドール

7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]-1H-インドール(71mg)のエタノール(1mL)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸(1mL)を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより、標記化合物(68mg)を得た。

[0141] 実施例171 7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1H-インドール

1-(4-カルボキシベンジル)-7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1H-インドール(68mg)、ピリジン(0.11mL)及び塩化メチレン(2mL)の混合物に無

水酢酸(0.13mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(2mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル(2/1)混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-カルボキシベンジル)-7-クロロ-1H-インドール(78mg)を得た。これをテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下でボラン・ジメチルスルフィド錯体(0.018mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で20%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をメタノール(3mL)-テトラヒドロフラン(3mL)混合溶媒に溶解し、ナトリウムメキシド(28%メタノール溶液、0.040mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール)及び逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK C18 ODS, UG80, 5μm, 20×50mm, リニアグラジェント 水/メタノール=90/10~10/90, 流速30mL/min)で順次精製することにより、標記化合物(34mg)を得た。

- [0142] 実施例172 7-クロロ-3-(β-D-グルコピラノシル)-1-[4-(2-メトキシエチル)ベンジル]-1H-インドール
- 3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-1H-インドール(0.13g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に氷冷下で55%水素化ナトリウム(9mg)を加え、同温で15分間攪拌した。これに同温でメチルヨージド(0.020mL)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、同温で15分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(2-メトキシエチル)ベンジル]-1H-インドール(0.13g)を得た。これをメタノール(

1mL) - 酢酸エチル(4mL) 混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(60mg)を加え、水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム(200mg)を加え、室温で10分間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK C18 ODS, UG80, 5 $\mu$ m, 20 $\times$ 50mm, リニアグラジェント 水/メタノール=90/10~10/90, 流速30mL/min)で精製することにより、標記化合物(39mg)を得た。

[0143] 実施例173

対応する原料物質を用いて、実施例172と同様の方法で合成した。

[0144] 実施例174 7-クロロ-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-1H-インドール

対応する原料物質を用いて、実施例162と同様の方法で、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-7-クロロ-1-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-1H-インドールを合成した後、これを1-{4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]ベンジル}-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-メチル-1H-インドールの代わりに用いて、実施例166と同様の方法で標記化合物を合成した。

[0145] 実施例175~178

対応する原料物質を用いて、実施例174と同様の方法で合成した。

[0146] 実施例166~178の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表9に示す。

[0147] [表9]

表9-1

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例166		2.39 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.95 (5H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.45 (1H, d, J=10.0Hz), 5.23 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例167		2.97 (2H, t, J=5.3Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=5.3Hz), 4.48 (1H, d, J=9.7Hz), 5.65-5.75 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例168		2.41 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=5.1Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=5.1Hz), 4.48 (1H, d, J=9.3Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例169		2.3 (6H, s), 2.71 (2H, t, J=5.4Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=5.4Hz), 4.48 (1H, d, J=9.9Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例170		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.3Hz), 5.84 (2H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.4 (1H, s), 7.7-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m)
実施例171		3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.7Hz), 4.54 (2H, s), 5.7-5.85 (2H, m), 6.95-7.1 (4H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例172		2.8 (2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.6 (8H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.3Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)

表9-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例173		1.13 (3H, t, J=6.9Hz), 2.8 (2H, t, J=6.9Hz), 3.4-3.55 (5H, m), 3.59 (2H, t, J=6.9Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.4Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例174		1.7-1.85 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.7Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.3Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.15 (6H, m), 7.35 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例175		1.45-1.7 (4H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=9.8Hz), 5.65-5.8 (2H, m), 6.9-7.15 (6H, m), 7.34 (1H, s), 7.65-7.75 (1H, m)
実施例176		1.7-1.85 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.7Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=9.9Hz), 5.44 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m)
実施例177		1.7-1.85 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.8Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=9.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.25-7.35 (2H, m)
実施例178		1.7-1.85 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=9.3Hz), 5.6-5.75 (2H, m), 6.9-7.0 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.3 (1H, s), 7.45-7.5 (1H, m)

[0148] 実施例179~180

対応する原料物質を用いて、実施例166と同様の方法で合成した。

[0149] 実施例181 3-(β-D-グルコピラノシル)-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシカルボニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-カルボキシベンジル)-7-メチル-1H-インドール(90mg)、ベンジル 2-ブロモエチルエーテル(37mg)、炭酸セシウム(74mg)及びヨウ化ナトリウム(3mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)懸濁液を室温で1日間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に入れ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-{4-[2-(ベンジルオキシ)エトキシカルボニル]ベンジル}-7-メチル-1H-インドール(0.10g)を得た。これをメタノール(2mL)-テトラヒドロフラン(2mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1~5/1)で精製することにより、標記化合物(42mg)を得た。

[0150] 実施例182~184

対応する原料物質を用いて、実施例181と同様の方法で合成した。

[0151] 実施例185 3-(β-D-グルコピラノシル)-1-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシカルボニル)プロピル]ベンジル}-7-メチル-1H-インドール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-((1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール(0.10g)、2-(ベンジルオキシ)エタノール(22mg)、4-ジメチルアミノピリジン(7mg)及び塩化メチレン(0.5mL)の混合物にジシクロヘキシルカルボジイミド(37mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-{(1E)-3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシカルボニル]プロパ-1-エニル}ベンジル)-7-メチル-1H-インドール(48mg)を得た。これをメタノール(1mL)-テトラヒドロフラン(1mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=12/1~8/1)で精製することにより、標記化合物(14mg)を得た。

[0152] 実施例186 3-(β-D-グルコピラノシル)-1-{4-[3-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシカルボニル)プロピル]ベンジル}-7-メチル-1H-インドール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-((1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール(0.30g)、(R)-(-)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール(62mg)、4-ジメチルアミノピリジン(22mg)及び塩化メチレン(1mL)の混合物にジシクロヘキシルカルボジイミド(0.11g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-(4-{(1E)-3-[(S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシカルボニル]プロパ-1-エニル}ベンジル)-7-メチル-1H-インドール(0.23g)を得た。これを塩化メチレン(2mL)-メタノール(4mL)懸濁液にAmberlyst15(0.40g)を加え、50°Cで4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~1/4)で精製することにより、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-{4-[(1E)-3-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシカルボニル)プロパ-1-エニル]ベンジル}-7-メチル-1H-インドール(0.12g)を得た。これをメタノール(2mL)-テトラヒドロフラン(2mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.10g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1~5/1)で精製することにより、標記化合物(58mg)を得た。

[0153] 実施例187

対応する原料物質を用いて、実施例186と同様の方法で合成した。

[0154] 実施例188 3-(β-D-グルコピラノシル)-1-[4-(3-{1-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-((1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール(0.10g)、1-(2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-イソプロピルピペラジン(3

1mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(18mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(35mg)及びトリエチルアミン(0.034mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)懸濁液を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1~12/1)で精製することにより、3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)-1-[4-((1E)-3-{1-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロパ-1-エニル)ベンジル]-7-メチル-1H-インドール(0.11g)を得た。これをメタノール(3mL)-テトラヒドロフラン(3mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.50g)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1~3/1)で精製することにより、標記化合物(19mg)を得た。

[0155] 実施例179~188の化合物の構造及びNMRスペクトルデータを表10に示す。

[0156] [表10]

表10-1

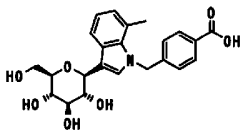
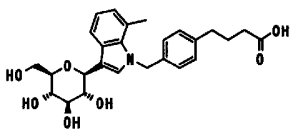
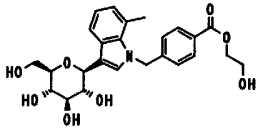
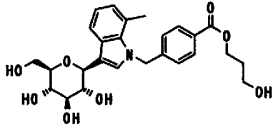
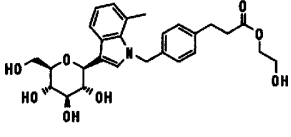
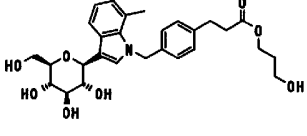
No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例179		2.43 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=9.7Hz), 5.68 (2H, s), 6.8-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.3 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m)
実施例180		1.8-1.9 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7.3Hz), 2.46 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=9.8Hz), 5.58 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例181		2.42 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.95 (5H, m), 4.34 (2H, t, J=4.8Hz), 4.51 (1H, d, J=9.5Hz), 5.7 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m), 7.9-8.0 (2H, m)
実施例182		1.9-2.0 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.37 (2H, t, J=6.2Hz), 4.51 (1H, d, J=9.6Hz), 5.69 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (3H, m), 7.3 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m)
実施例183		2.46 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.7Hz), 2.88 (2H, t, J=7.7Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.5 (1H, d, J=9.7Hz), 5.58 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例184		1.7-1.8 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.86 (2H, t, J=7.4Hz), 3.4-3.6 (5H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.1 (2H, t, J=6.3Hz), 4.5 (1H, d, J=9.5Hz), 5.58 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)

表10-2

No.	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例185		1.8-1.95 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.3Hz), 2.47 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 3.4-3.55 (3H, m), 3.65-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.5 (1H, d, J=9.6Hz), 5.57 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例186		1.8-1.95 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.4Hz), 2.47 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=7.3Hz), 3.4-3.55 (5H, m), 3.6-3.85 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J=11.4, 6.0Hz), 4.11 (1H, dd, J=11.4, 4.6Hz), 4.5 (1H, d, J=9.8Hz), 5.58 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例187		1.8-1.95 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.3Hz), 2.47 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=7.6Hz), 3.4-3.55 (5H, m), 3.6-3.85 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J=11.5, 6.0Hz), 4.11 (1H, dd, J=11.5, 4.0Hz), 4.5 (1H, d, J=10.0Hz), 5.58 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)
実施例188		1.02 (6H, d, J=6.9Hz), 1.41 (6H, s), 1.75-1.9 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz), 2.4-2.7 (10H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.55-3.8 (6H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5 (1H, d, J=9.6Hz), 5.57 (2H, s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m)

[0157] 上述した方法に準じて、以下の化合物を得ることができる。

[0158] [表11]

表 11-1


表11-2


## [0159] (試験例1)

## ヒトSGLT活性阻害作用確認試験

## 1) ヒトSGLT1のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番まで

の塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3. 1(-) (Invitrogen)のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

[0160] 2) ヒトSGLT2のクローニング及び発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA (Origene)を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、R. G. Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (ACCESSION: M95549, M95299)の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3. 1(-) (Invitrogen)のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

[0161] 3) ヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現細胞の作製

ヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現ベクターをCOS-7細胞にリポフェクション法 (Lipofectamine 2000: Invitrogen)にて導入した。まず、96穴プレートにCOS-7細胞を $5 \times 10^4$ 個/100  $\mu$ L/穴で播種し、37°Cで2時間静置した。これとは別に、培地50  $\mu$ L当たり0. 3  $\mu$ gのヒトSGLT1若しくはヒトSGLT2発現ベクターと0. 5  $\mu$ LのLipofectamine 2000を混合し、複合体溶液を調製した。この複合体溶液を先述のCOS-7細胞に50  $\mu$ L/穴ずつ添加して緩やかに攪拌し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。

[0162] 4) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液 (140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液 pH 7. 4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と<sup>14</sup>Cラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したヒトSGLT1

若しくはヒトSGLT2発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180  $\mu$ L加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液及び基礎取り込み用緩衝液を1穴あたり75  $\mu$ Lずつ加え37°Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴あたり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴あたり75  $\mu$ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出し、試験化合物がメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害した濃度(IC<sub>50</sub>値)を、ロジットプロットにより算出した。結果を表12に示す。なお、特許文献7の実施例188として記載されているピロール化合物では、有効なIC<sub>50</sub>値が得られなかった。すなわち、ピロール化合物は、10<sup>-4</sup>M濃度では、ヒトSGLT1を阻害せず、ヒトSGLT2を7%阻害したにすぎなかった。

[0163] [表12]

表 12

試験化合物	hSGLT1 IC <sub>50</sub> (nM)	試験化合物	hSGLT2 IC <sub>50</sub> (nM)
実施例6	83	実施例8	6

[0164] 表12に示したとおり、本発明に係る1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)は、優れたヒトSGLT1及び/又はヒトSGLT2阻害活性を有している。一方、特許文献7に記載されている1位にフェニル基を有する置換基が結合し、かつ2位に $\beta$ -D-グリコピラノシル基が結合した単環式のピロール化合物は、同じ測定条件で、ほとんど阻害活性を示さなかった。したがって、1位に(ヘテロ)アリール基を有する置換基が結合し、かつ3位に $\beta$ -D-グリコピラノシル基が結合した二環式ヘテロ環化合物は、ヒトSGLT1及び/又はヒトSGLT2阻害剤として極めて

優れた化合物であるといえる。

[0165] (試験例2)

尿糖排泄作用

実験動物として一晩絶食したSDラット(日本チャールス・リバー(株)、系統:Crj:CD (SD)IGS、性別:雄性、7~8週齢、体重 180g~300g)を用いた。

試験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、これを投与液として用いた。

薬物投与前日にラットを代謝ケージに移し、夕方から絶食した。ただし、試験期間中を通じて自由摂水とした。試験化合物を1mg/kgの用量で経口投与し、薬物投与直後から24時間採尿した。また、薬物投与4時間後からは自由摂餌とした。回収した尿は、体積を測定し、その一部をグルコース濃度測定用サンプルとした。サンプルは、必要に応じて蒸留水で希釈し、グルコースCII-テストワコー(和光純薬)を用いて、グルコース濃度を測定し、体重200gあたりの尿糖排泄量算出した。

[0166] 結果を表13に示す。

[0167] [表13]

表13

試験化合物	24時間での尿糖排泄量(mg/200g体重)
実施例1	182
実施例2	27
実施例3	15
実施例5	76
実施例7	122
実施例11	33
実施例28	36
実施例61	98
実施例63	213
実施例66	24
実施例67	17
実施例70	173
実施例71	517
実施例73	532
実施例74	629
実施例75	18
実施例78	54
実施例93	275
実施例94	945
実施例95	40
実施例96	588
実施例97	507
実施例99	47
実施例102	933
実施例104	349
実施例105	1693
実施例106	1910
実施例108	1229
実施例114	520
実施例116	24
実施例118	12
実施例124	37
実施例125	50
実施例144	251
実施例145	11
実施例146	733
実施例147	295
実施例156	784
実施例158	1708

[0168] 表13に示したとおり、本発明に係る1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)は、優れた尿等排泄作用を有している。

#### 産業上の利用可能性

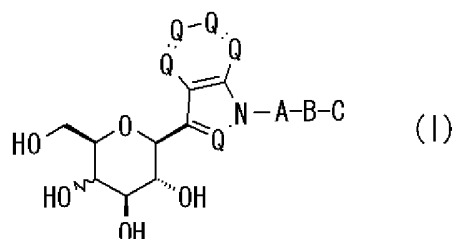
[0169] 本発明に係る1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物(I)

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

## 請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)で表される1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。

[化1]



(式中、Aはアルキレン基又はアルケニレン基を表し;Bは単結合、-O-、-S-又は-NH-を表し;Cは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を表し;Qは、独立して、水素原子若しくは置換基が結合した炭素原子又は窒素原子を表す。)

- [2] 含窒素ヘテロ環化合物が、インドール化合物であることを特徴とする請求項1記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [3] Aがアルキレン基であることを特徴とする請求項1又は2記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [4] Bが単結合であることを特徴とする請求項1乃至3のいずれかに記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [5] Cが置換基を有していてもよいアリール基であることを特徴とする請求項1乃至4のいずれかに記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物。
- [6] 請求項1乃至5のいずれかに記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又は

その水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とするSGLT活性阻害剤。

- [7] 請求項1乃至5のいずれかに記載の1-置換-3-( $\beta$ -D-グリコピラノシル)含窒素ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を含有することを特徴とする医薬。
- [8] グルコース又はガラクトース吸収抑制薬であることを特徴とする請求項7記載の医薬。
- [9] グルコース再吸収抑制薬であることを特徴とする請求項7記載の医薬。
- [10] 食後高血糖抑制薬、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、ガラクトース血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、メタボリック症候群、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症及び痛風よりなる群から選択された疾患の予防薬又は治療薬であることを特徴とする請求項7記載の医薬。
- [11] 耐糖能異常の糖尿病への移行を抑制するために用いられるものであることを特徴とする請求項10記載の医薬。
- [12] インスリン感受性増強薬、アミラーゼ阻害薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン化合物、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモク

ロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクソソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸化合物、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬及び尿アルカリ化薬よりなる群から選択された少なくとも1種の薬剤と、請求項7乃至11のいずれかに記載の医薬との組み合わせ製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/04(2006.01), A61K31/404(2006.01), A61K31/4166(2006.01), A61K38/00(2006.01), A61K38/28(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P1/10(2006.01), A61P1/12(2006.01), A61P3/04(2006.01), A61P3/10(2006.01), A61P7/10(2006.01),		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D405/04(2006.01), A61K31/404(2006.01), A61K31/4166(2006.01), A61K38/00(2006.01), A61K38/28(2006.01), A61K45/00(2006.01), A61P1/10(2006.01), A61P1/12(2006.01), A61P3/04(2006.01), A61P3/10(2006.01), A61P7/10(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/085267 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 September, 2005 (15.09.05), Full text (Family: none)	1-12
A	WO 2002/036602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1 & US 2004/006025 A1 & US 6815428 B2 & US 2005/043249 A1	1-12
A	WO 2003/020737 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 13 March, 2003 (13.03.03), Full text & US 2003/087843 A1 & EP 1432720 A1	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 January, 2006 (18.01.06)		Date of mailing of the international search report 24 January, 2006 (24.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021104

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/080990 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Full text (Family: none)	1-12
A	WO 2004/014932 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text & CA 2494179 A1                      & EP 1544208 A1 & BR 20003013290 A                      & NO 2005001209 A	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021104

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

**A61P9/04**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P9/12**(2006.01), **A61P19/06**  
(2006.01), **A61P43/00**(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

**A61P9/04**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P9/12**(2006.01), **A61P19/06**  
(2006.01), **A61P43/00**(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021104

<Scope of search>

Since it is not apparent what compounds the wording "prodrugs" set forth in claims 1-7 includes, claims 1-7 and claims 8-12 referring to claims 1-7 do not satisfy the requirement of clarity as provided for in PCT Article 6.

Consequently, this search does not cover "prodrugs".

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D405/04 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K38/00 (2006.01), A61K38/28 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P1/10 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P7/10 (2006.01), A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), (続きあり)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D405/04 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K38/00 (2006.01), A61K38/28 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P1/10 (2006.01), A61P1/12 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P7/10 (2006.01), A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), (続きあり)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 2005/085267 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.) 2005.09.15, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2002/036602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.) 2002.05.10, 全文 & AU 2002010990 A & EP 1338603 A1 & US 2004/006025 A1 & US 6815428 B2 & US 2005/043249 A1	1-12
A	WO 2003/020737 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) 2003.03.13,	1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.01.2006

国際調査報告の発送日

24.01.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

4P 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	全文 & US 2003/087843 A1 & EP 1432720 A1	
A	WO 2004/080990 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004. 09. 23, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2004/014932 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004. 02. 19, 全文 & CA 2494179 A1 & EP 1544208 A1 & BR 2003013290 A & NO 2005001209 A	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *A61P9/12* (2006.01), *A61P19/06* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. *A61P9/12* (2006.01), *A61P19/06* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01)

<調査の範囲>

請求項1-7に記載された「プロドラッグ」がどのような化合物を包含するものか明らかでないから、請求項1-7及びこれらの請求項を引用する請求項8-12は、PCT6条における明確性の要件を欠いている。

よって、「プロドラッグ」については、調査を行っていない。