

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年2月7日 (07.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/016132 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 15/203 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 A61K 31/7034 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
 A61K 31/7036 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61P 3/06 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
 A61P 7/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61P 9/04 (2006.01) C07H 17/02 (2006.01)

恒暉 (OGATA, Tsuneaki). 阿部 学 (ABE, Manabu). 上
 田 健二郎 (UEDA, Kenjiro). 大隅 潤 (OHSUMI, Jun).
 泉 正憲 (IZUMI, Masanori).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒
 1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号
 第一三共株式会社内 Tokyo (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, BH,
 BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
 DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
 GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
 KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
 MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
 OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
 SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
 UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, MT, 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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065231

(22) 国際出願日: 2007年8月3日 (03.08.2007)

(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2006-213600 2006年8月4日 (04.08.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一
 三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIM-
 ITED) [JP/JP]; 〒1030023 東京都中央区日本橋本町三
 丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本田 雄 (HONDA,
 Takeshi). 小口 実 (OGUCHI, Minoru). 吉田 昌生
 (YOSHIDA, Masao). 奥山 亮 (OKUYAMA, Ryo). 緒方

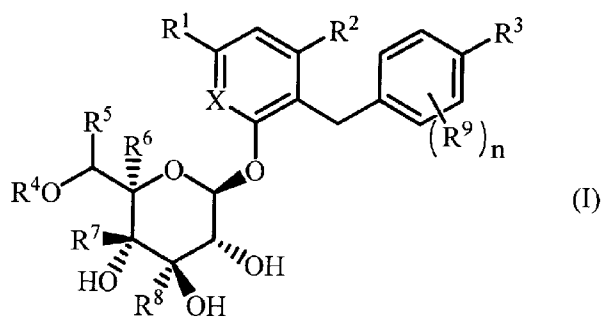
添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部
分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) Title: BENZYL PHENYL GLUCOPYRANOSIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンジルフェニルグルコピラノシド誘導体



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a benzyl phenyl glucopyranoside derivative having excellent inhibitory effect on human SGLT1 and/or SGLT2 activity. Specifically disclosed is a compound represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. (I) wherein R¹ represents a hydrogen atom, an amino group, a hydroxy C₁-C₆ alkyl group, or the like; R² represents a hydrogen atom, or the like; R³ represents a C₁-C₆ alkyl group, a hydroxy C₁-C₆ alkyl group, or the like; R⁴ represents a hydrogen atom, a C₂-C₇ acyl group, or the like; R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ independently represent a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, or the like (provided that all of R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ do not represent a hydrogen atom in a molecule); R⁹ represents a halogen atom; n represents a number ranging from 0 to 4; and X represents CH or N.

(57) 要約: 本発明は、優れたヒトSGLT1及び/又はSGLT2活性阻害作用を有するベンジルフェニルグルコピラノシド誘導体に関する。一般式 (I): [式中、R¹: 水素原子、アミノ基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基等; R²: 水素原子等; R³: C₁-C₆アルキル基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基等; R⁴: 水素原子、C₂-C₇アシル基等; R⁵, R⁶, R⁷及びR⁸: 同一又は異なって、水素原子、C₁-C₆アルキル基等 (但し、R⁵, R⁶, R⁷及びR⁸は、同一に水素原子を示さない); R⁹: ハロゲン原子; n: 0乃至4; X: CH又はN] で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 2008/016132 A1

明 細 書

ベンジルフェニルグルコピラノシド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ヒトSGLT1及び／又はSGLT2活性阻害作用を有する化合物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主たる特徴とする代謝疾患群である。糖尿病治療には、食事療法、運動療法と共に薬物療法が施され、糖尿病治療薬としては、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド剤やチアゾリジンジオン剤、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌を促進するスルホニルウレア剤やグリニド系薬剤、糖吸収を阻害する α -グルコシダーゼ阻害剤等が使用されている。しかし、ビグアナイド剤は乳酸アシドーシス、チアゾリジンジオン剤は体重増加と浮腫、スルホニルウレア剤やグリニド系薬剤は低血糖や長期使用による2次無効、 α -グルコシダーゼ阻害剤には下痢といった副作用があることが報告されており、このような問題を解決した新しい作用機序の抗糖尿病薬の開発が望まれている。

[0003] 近年、腎臓において糖再吸収を阻害することによって、尿中への糖排泄を増加させ、血糖値を低下させる新しい機序の薬剤の研究開発が進められている(J. Clin. Invest., Vol.79, pp. 1510-1515(1987))。本薬剤は、腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2(Sodium-dependent glucose cotransporter 2:以下、SGLT2という。)を阻害することで、原尿からの糖の再吸収を抑制し、体外への糖排泄を増加させることで血糖値を低下させることが示されている(J. Clin. Invest., Vol.93, pp. 397-404(1994))。こうした背景から、ヒトSGLT2を阻害する化合物は、尿中糖排泄量を増加させることで血糖値を正常化させることが期待され、1型及び2型糖尿病、また高血糖に付随して起こる各種関連疾患に有効な薬剤となる。また、糖の排出を増すことで、体内の糖蓄積を減らすことによる抗肥満効果も期待される。

[0004] 一方、SGLTの別のサブタイプであるSGLT1(Sodium-dependent glucose cotransporter 1:以下、SGLT1という。)は、主に小腸に発現し、食物から糖(グルコース、ガラクトース)を体内に吸収するトランスポーターとして働いている(Am J Clin Nutr. Vol.59(3

Suppl) pp.690S-698S(1994))。SGLT1が先天的に欠損しているヒトでは糖吸収不良が起こることが知られている(Nature, Vol.350, pp.354-356(1991))。こうした知見から、SGLT1を阻害する薬剤は、小腸からの糖の吸収を阻害・遅延させることで、食後過血糖抑制作用を示すと考えられる。また、体内への糖の流入を抑制することで抗肥満効果も期待出来る。

[0005] 以上から、ヒトSGLT1及び／又はSGLT2活性を抑制する薬剤は、尿中への糖排泄増加作用と小腸からの糖吸収阻害作用を併せ持つ強力な1型及び2型糖尿病治療薬、抗肥満薬、高血糖に付随して起こる各種関連疾患に有効な薬剤となることが期待される。

[0006] オーアリールグルコシド化合物がヒトSGLT2阻害作用を有することは知られている(例えば、国際公開01/68660号明細書、国際公開02/28872号明細書、国際公開02/44192号明細書、国際公開02/64606号明細書などを参照のこと)。しかしながら、いずれの上記特許文献には、糖部分に置換基を有する本発明の化合物については全く記載されておらず、更にそのような化合物がヒトSGLT1阻害作用を有することは記載も示唆もされていない。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

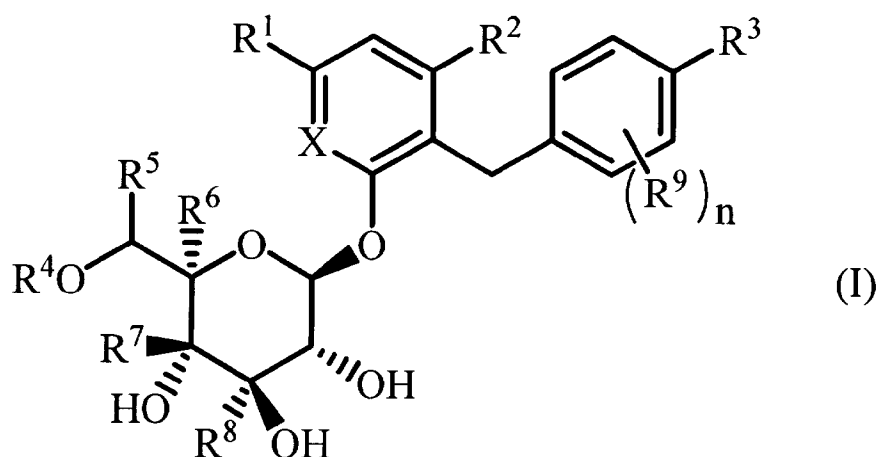
[0007] 本発明者らは、ヒトSGLT1及び／又はSGLT2活性を阻害する化合物について鋭意研究を行った結果、本発明の化合物は、副作用が低く優れたヒトSGLT阻害活性を示し、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風)、又は糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosis)の治療薬または予防薬として有用である。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、

(1)一般式(I):

[0009] [化1]



[0010] [式中、

R^1 は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシルアミノ基であり、

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^3 は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^4 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し(但し、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一に水素原子ではない)、

R^9 は、ハロゲン原子であり、

n は、0乃至4であり、

X は、 CH 又は N である]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩；

(2) R^1 が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(1)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(3) R^1 が、アミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(1)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(4) R^1 が、アミノ基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基又はヒドロキシアセチルオキシメチル基である、前記(1)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(5) R^2 が、水素原子、フッ素原子又はメチル基である、前記(1)乃至(4)のいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(6) R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基である、前記(1)乃至(5)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(7) R^3 が、 C_1-C_3 アルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基である、前記(1)乃至(5)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(8) R^3 が、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又はシクロプロピルオキシ基である、前記(1)乃至(5)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(9) R^4 が、水素原子、 C_2-C_7 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基である、前記(1)乃至(8)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(10) R^4 が、水素原子、 C_2-C_3 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_3 アシル基である、前記(1)乃至(8)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(11) R^4 が、水素原子である、前記(1)乃至(8)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(12) R^5 及び R^7 が、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である、前記(1)乃至(11)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(13) R^5 及び R^7 が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、前記(1)乃至(11)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(14) R^6 及び R^8 が、水素原子である、前記(1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(15) n が、1である、前記(1)乃至(14)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

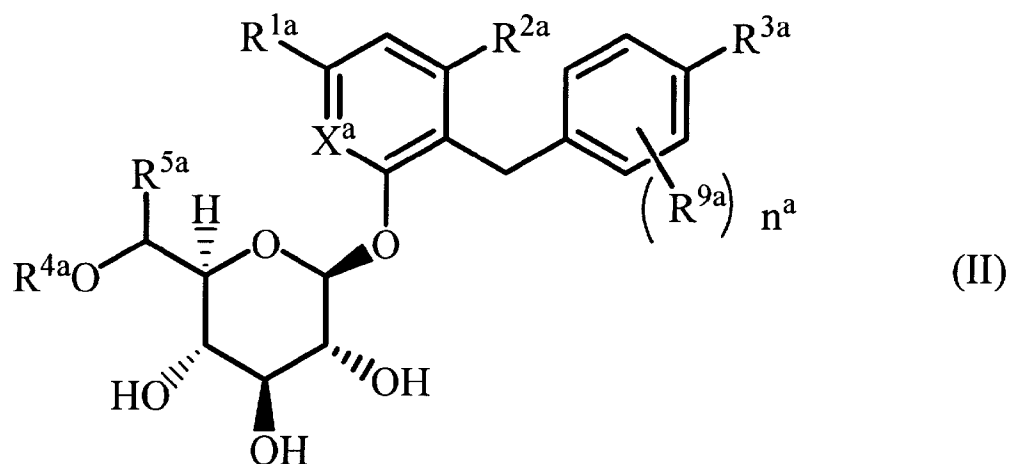
(16) R^9 が、フッ素原子である、前記(1)乃至(15)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(17) n が、0である、前記(1)乃至(14)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(18) X が、CHである、前記(1)乃至(17)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(19) 一般式(II)：

[0011] [化2]



[0012] [式中、

R^{1a} は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 ア

ルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシルアミノ基であり、

R^{2a} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^{4a} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基であり、

R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキル基であり

R^{9a} は、ハロゲン原子であり、

n^a は、0乃至4であり、

X^a は、CH又はNである]

で表される、化合物又はその薬理上許容される塩；

(20) R^{1a} が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(19)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(21) R^{1a} が、アミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(19)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(22) R^{1a} が、アミノ基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基又はヒドロシアセチルオキシメチル基である、前記(19)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(23) R^{2a} が、水素原子、フッ素原子又はメチル基である、前記(19)乃至(22)のいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(24) R^{3a} が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基である、前記(19)乃至(23)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(25) R^{3a} が、 C_1-C_3 アルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基である、前記(19)乃至(23)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(26) R^{3a} が、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又はシクロプロピルオキシ基である、前記(19)乃至(23)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(27) R^{4a} が、水素原子、 C_2-C_7 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基である、前記(19)乃至(26)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(28) R^{4a} が、水素原子、 C_2-C_3 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_3 アシル基である、前記(19)乃至(26)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(29) R^{4a} が、水素原子である、前記(19)乃至(26)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(30) R^{5a} が、メチル基である、前記(19)乃至(29)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(31) n^a が、1である、前記(19)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

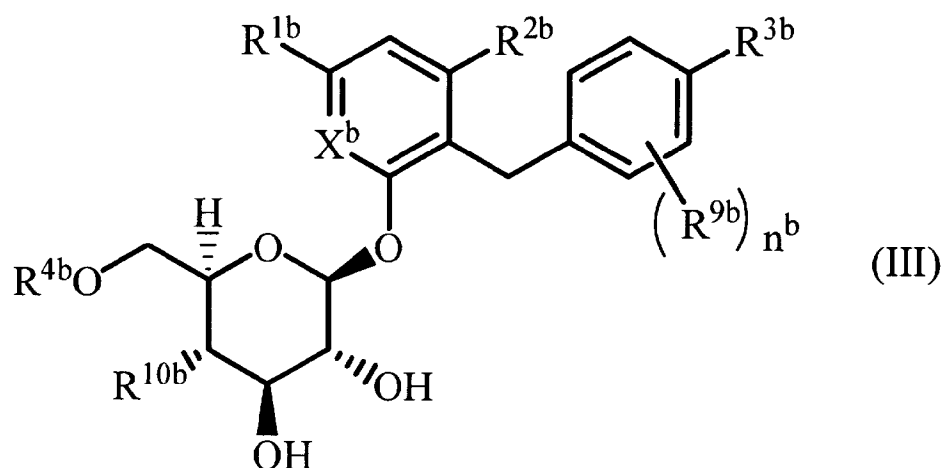
(32) R^{9a} が、フッ素原子である、前記(19)乃至(31)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(33) n^a が、0である、前記(19)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(34) X^a が、CHである、前記(19)乃至(33)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(35) 一般式(III)：

[0013] [化3]



[0014] [式中、

R^{1b} は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシルアミノ基であり、

R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^{4b} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基であり、

R^{9b} は、ハロゲン原子であり、

n^b は、0乃至4であり、

R^{10b} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、

X^b は、CH又はNであり、

但し、 R^{10b} がヒドロキシ基である場合、 R^{4b} は C_1-C_6 アルキル基である]

で表される、化合物又はその薬理上許容される塩；

(36) R^{1b} が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_3 アシルオキシ C_1-C_2 アルキル基、ヒドロキシ C_2-C_3 アシルオキシ C_1-C_2 アルキル基又はアミノ C_2-C_3 アシルアミノ基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(37) R^{1b} が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(38) R^{1b} が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、 C_1-C_2 アルキル基又はヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(39) R^{1b} が、アミノ基又はヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(40) R^{1b} が、アミノ基又はヒドロキシ C_1-C_2 アルキル基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(41) R^{1b} が、アミノ基又はヒドロキシメチル基である、前記(35)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(42) R^{2b} が、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である、前記(35)乃至(41)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(43) R^{2b} が、水素原子である、前記(35)乃至(41)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(44) R^{3b} が、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_2 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基である、前記(35)乃至(43)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(45) R^{3b} が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アル

コキシ基である、前記(35)乃至(43)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(46) R^{3b} が、 C_1-C_2 アルキル基、 C_1-C_2 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_2 アルコキシ基である、前記(35)乃至(43)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(47) R^{3b} が、エチル基又はメキシ基である、前記(35)乃至(43)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(48) R^{4b} が、水素原子、 C_1-C_2 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_2 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_3 アシル基、 C_1-C_2 アルコキシ C_2-C_3 アシル基、 C_1-C_2 アルコキシ C_1-C_3 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_2 アルコキシカルボニル C_2-C_3 アシル基である、前記(35)乃至(47)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(49) R^{4b} が、水素原子、 C_2-C_7 アシル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシル基である、前記(35)乃至(47)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(50) R^{4b} が、水素原子、 C_2-C_3 アシル基又はヒドロキシ C_2-C_3 アシル基である、前記(35)乃至(47)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(51) R^{4b} が、水素原子又はヒドロキシアセチル基である、前記(35)乃至(47)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(52) n^b が、1である、前記(35)乃至(51)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(53) R^{9b} が、フッ素原子である、前記(35)乃至(52)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(54) n^b が、0である、前記(35)乃至(51)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(55) X^b が、CHである、前記(35)乃至(54)から選択されるいずれか一項に記載さ

れた化合物又はその薬理上許容される塩；

(56) R^{10b} が、水素原子、 C_1-C_2 アルキル基、 C_1-C_2 アルコキシ基又はヒドロキシ基である、前記(35)乃至(55)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(57) R^{10b} が、水素原子又はメキシ基である、前記(35)乃至(55)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩；

(58) 下記から選択される1つの化合物又はその薬理上許容される塩：

2-(4-メキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-C-メチル- β -D-グルコピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-メキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-メキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(2-フルオロ-4-メキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-ヒドロキシメチル-2-(4-メキシベンジル)-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、

2-(4-エトキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロピルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド及び2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド；

(59)前記(1)乃至(58)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

(60)ヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害するための前記(59)に記載された医薬組成物；

(61)1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症若しくは耐糖能不全の治療又は予防のための前記(60)に記載された医薬組成物；

(62)1型糖尿病、2型糖尿病若しくは耐糖能不全の治療又は予防のための前記(60)に記載された医薬組成物；

(63)糖尿病関連疾患の治療又は予防のための前記(60)に記載された医薬組成物；

(64)糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動

- 脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である前記(63)に記載された医薬組成物；
- (65)糖尿病関連疾患が、肥満である前記(63)に記載された医薬組成物；
- (66)糖尿病合併症の治療又は予防のための前記(60)に記載された医薬組成物；
- (67)糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトーシスである前記(66)に記載された医薬組成物；
- (68)医薬組成物を製造するための、前記(1)乃至(58)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用；
- (69)医薬組成物が、ヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害するための組成物である前記(68)に記載された使用；
- (70)医薬組成物が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症又は耐糖能不全の治療若しくは予防のための組成物である前記(68)に記載された使用；
- (71)医薬組成物が、1型糖尿病、2型糖尿病又は耐糖能不全の治療若しくは予防のための組成物である前記(68)に記載された使用；
- (72)医薬組成物が、糖尿病関連疾患の治療若しくは予防のための組成物である前記(68)に記載された使用；
- (73)糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である前記(72)に記載された使用；
- (74)糖尿病関連疾患が、肥満である前記(72)に記載された使用；
- (75)医薬組成物が、糖尿病合併症の治療若しくは予防のための組成物である前記(68)に記載された使用；
- (76)糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトーシスである前記(75)に記載された使用；
- (77)前記(1)乃至(58)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害する方法；
- (78)前記(1)乃至(58)から選択されるいずれか一つに記載された化合物又はその

薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療若しくは予防方法;

(79) 疾病が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症又は耐糖能不全である前記(78)に記載された方法;

(80) 疾病が、1型糖尿病、2型糖尿病又は耐糖能不全である前記(78)に記載された方法;

(81) 疾病が、糖尿病関連疾患である前記(78)に記載された方法;

(82) 糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である前記(81)に記載された方法;

(83) 糖尿病関連疾患が、肥満である前記(81)に記載された方法;

(84) 疾病が、糖尿病合併症である前記(78)に記載された方法;

(85) 糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトーシスである前記(84)に記載された方法;並びに

(86) 温血動物がヒトである前記(77)乃至(85)から選択されるいずれか一つに記載された方法、
である。

[0015] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^{10b} の定義における「 C_1-C_6 アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖、分枝鎖又は環状アルキル基である。 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} において好適には C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には C_1-C_3 アルキル基であり、最も好適にはメチル基又はエチル基である。 R^3 、 R^{3a} 及び R^{3b} において好適には C_1-C_4 アルキル基であり、更に

好適には C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはエチル基である。 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 及び R^{10b} において好適には C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

[0016] 上記式中、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^9 、 R^{9a} 及び R^{9b} の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0017] 上記式中、 R^9 の置換位置は2、3、5又は6位のいずれでもよい。 n は R^9 の数を示し、 n が0である場合、2、3、5及び6位に置換基はないことを示す。 n が2以上4以下である場合、 R^9 は同一のハロゲン原子でも、異なるハロゲン原子でもよい。

[0018] 上記式中、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{10b} の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基、あるいは、シクロプロピルオキシ基のような炭素数3乃至6個の環状アルコキシ基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適には C_1-C_3 アルコキシ基であり、最も好適にはメキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又はシクロプロピルオキシ基である。

[0019] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「 C_2-C_7 アシル基」は、前記 C_1-C_6 アルキル基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、*s*-ブチリル、*t*-ブチリル、ペンタノイル、イソペンタノイル、2-メチルブチリル、ネオペンタノイル、1-エチルプロピオニル、ヘキサノイル、4-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、2-メチルペンタノイル、1-メチルペンタノイル基であり、好適には C_2-C_5 アシル基であり、更に好適には C_2-C_3 アシル基であり、最も好適にはアセチル基である。

[0020] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 及び R^{1b} の定義における「モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基」は、1個又は2個の前記「低級アルキル基」がアミノ基に結合した基を示し、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*t*-ブチルア

ミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ基であり、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基である。好適にはモノ若しくはジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基であり、更に好適にはモノ若しくはジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基であり、最も好適にはメチルアミノ基である。

[0021] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^{3a} 及び R^{3b} の定義における「ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基」は、ヒドロキシ基が前記 C_1-C_6 アルキル基に置換した基を示し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基であり、好適にはヒドロキシ C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適にはヒドロキシ C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基である。

[0022] 上記式中、 R^3 、 R^{3a} 及び R^{3b} の定義における「ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基」は、ヒドロキシ基が前記 C_1-C_6 アルコキシ基に置換した基を示し、例えば、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、5-ヒドロキシペントキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ基であり、好適にはヒドロキシ C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適にはヒドロキシ C_1-C_2 アルコキシ基であり、最も好適には2-ヒドロキシエトキシ基である。

[0023] 上記式中、 R^3 、 R^{3a} 及び R^{3b} の定義における「 C_1-C_6 アルキルチオ基」は、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適には C_1-C_4 アルキルチオ基であり、更に好適には C_1-C_2 アルキルチオ基であり、最も好適にはメチルチオ基である。

[0024] 上記式中、 R^3 、 R^{3a} 及び R^{3b} の定義における「ハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」に前記「ハロゲン原子」が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、フルオロメトキシ、2、2、2-トリフルオロエトキシ、2、2、2-トリクロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-ヨードエトキシ、3-クロロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、6-ヨードヘキシルオキシ、2、2-ジブロモエトキシ基であり、好適にはハロゲノ C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適にはハロゲノ C_1-C_2 アルコキシ基であり、最も好適にはトリフルオロメトキシ基である。

[0025] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 及び R^{1b} の定義における「 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基」は、前記「 C_2-C_7 アシル基」が酸素原子に結合した「 C_2-C_7 アシルオキシ基」が、前記「 C_1-C_6 アルキル基」に置換した基を示し、例えば、アセチルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、プロピオニルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシメチル基であり、好適には C_2-C_5 アシルオキシ C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には C_2-C_3 アシルオキシ C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはアセチルオキシメチル基である。

[0026] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 及び R^{1b} の定義における「ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基」は、ヒドロキシ基が前記「 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基」に置換した基を示し、例えば、(ヒドロキシアセチルオキシ)メチル、2-(ヒドロキシアセチルオキシ)エチル、3-(ヒドロキシアセチルオキシ)プロピル、4-(ヒドロキシアセチルオキシ)ブチル、(ヒドロキシプロピオニルオキシ)メチル、2-(3-ヒドロキシプロピオニルオキシ)エチル、(4-ヒドロキシブチリルオキシ)メチル基であり、好適にはヒドロキシ C_2-C_5 アシルオキシ C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適にはヒドロキシ C_2-C_3 アシルオキシ C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適には(ヒドロキシアセチルオキシ)メチル基である。

[0027] 上記式中、 R^1 、 R^{1a} 及び R^{1b} の定義における「アミノ C_2-C_7 アシルアミノ基」は、アミノ基が前記「 C_2-C_7 アシル基」に置換した「アミノ C_2-C_7 アシル基」がアミノ基に置換した基を示し、例えば、アミノアセチルアミノ、3-アミノプロピオニルアミノ、4-アミノブ

チリルアミノ、5-アミノペンタノイルアミノ、6-アミノヘキサノイルアミノ基であり、好適にはアミノ C_2-C_5 アシルアミノ基であり、更に好適にはアミノ C_2-C_3 アシルアミノ基であり、最も好適にはアミノアセチルアミノ基である。

[0028] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」は、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシカルボニル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシカルボニル基であり、最も好適にはエトキシカルボニル基である。

[0029] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基」は、ヒドロキシ基が前記「 C_2-C_7 アシル基」に置換した基を示し、例えば、ヒドロキシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、4-ヒドロキシブチリル、5-ヒドロキシペンタノイル、6-ヒドロキシヘキサノイル基であり、好適にはヒドロキシ C_2-C_5 アシル基であり、更に好適にはヒドロキシ C_2-C_3 アシル基であり、最も好適にはヒドロキシアセチル基である。

[0030] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」は、ヒドロキシ基が前記「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」に置換した基を示し、例えば、ヒドロキシメトキシカルボニル、2-ヒドロキシエトキシカルボニル、3-ヒドロキシプロポキシカルボニル、4-ヒドロキシブトキシカルボニル、5-ヒドロキシペントキシカルボニル、6-ヒドロキシヘキシルオキシカルボニル基であり、好適にはヒドロキシ C_1-C_4 アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはヒドロキシ C_1-C_2 アルコキシカルボニル基であり、最も好適にはヒドロキシメトキシカルボニル基である。

[0031] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基」は、例えば、ヒドロキシカルボニルアセチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピオニル、4-ヒドロキシカルボニルブチリル、5-ヒドロキシカルボニルペンタノイル、6-ヒドロキシカルボニルヘキサノイル基であり、好適にはヒドロキシカルボニル C_2-C_5 アシル

基であり、更に好適にはヒドロキシカルボニル C_2-C_3 アシル基であり、最も好適にはヒドロキシカルボニルアセチル基である。

[0032] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が前記「 C_2-C_7 アシル基」に置換した基を示し、例えば、メトキシアセチル、エトキシアセチル、プロポキシアセチル、ブトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、3-エトキシプロピオニル、4-メトキシブチリル、5-メトキシペンタノイル、6-メトキシヘキサノイル基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシ C_2-C_5 アシル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシ C_2-C_3 アシル基であり、最も好適にはメトキシアセチル基である。

[0033] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」に置換した基を示し、例えば、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、プロポキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、3-メトキシプロポキシカルボニル、4-メトキシブトキシカルボニル、5-メトキシペントキシカルボニル、6-メトキシヘキシルオキシカルボニル基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルコキシカルボニル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシ C_1-C_2 アルコキシカルボニル基であり、最も好適にはメトキシメトキシカルボニル基である。

[0034] 上記式中、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{4b} の定義における「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル」基が前記「 C_2-C_7 アシル基」に置換した基を示し、例えば、メトキシカルボニルアセチル、エトキシカルボニルアセチル、3-メトキシカルボニルプロピオニル、4-メトキシカルボニルブチリル、5-メトキシカルボニルペンタノイル、6-メトキシカルボニルヘキサノイル基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシカルボニル C_2-C_5 アシル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシカルボニル C_2-C_3 アシル基であり、最も好適にはメトキシカルボニルアセチル基である。

[0035] 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)、(II)又は(III)で表される化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩に

することができるので、その塩を示す。

[0036] 塩基性基に基づく塩としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

[0037] 一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

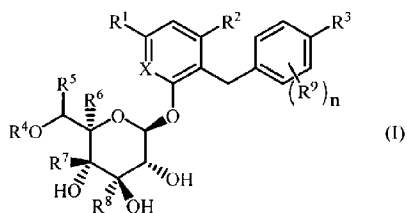
[0038] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0039] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在するこれらの異性体、及びこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)、(II)又は(III)で表されている。従って、本発明は光学異性体および光学異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0040] 本発明の一般式(I)で表される化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載

の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

[0041] [表1]



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	n	X
1-1	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-2	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-3	NH ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-4	NH ₂	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-5	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-6	NH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-7	NH ₂	Cl	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-8	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-9	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-10	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-11	NH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-12	NH ₂	Cl	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-13	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	N
1-14	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	—	0	CH
1-15	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	C(O)CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-16	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-17	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-18	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-19	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-20	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-21	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-22	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-23	NH ₂	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-24	NH ₂	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-25	NH ₂	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-26	NH ₂	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-27	NH ₂	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-28	NH ₂	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-29	NH ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-30	NH ₂	Cl	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-31	NH ₂	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	N
1-32	NH ₂	H	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	—	0	CH
1-33	NH ₂	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-34	NH ₂	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-35	NH ₂	H	OCH ₃	COCH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-36	NH ₂	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-37	NH ₂	H	OCH ₃	COCH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-38	NH ₂	H	OCH ₃	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-39	NH ₂	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-40	NH ₂	H	OCH ₃	COCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-41	NH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-42	NH ₂	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-43	NH ₂	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH

[0042]

表 1 の続き

1-44	NH ₂	H	SCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-45	NH ₂	H	OCF ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-46	NHCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-47	NHCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-48	N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-49	N(CH ₃) ₂	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-50	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-51	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-52	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-53	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-54	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-55	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-56	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-57	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-58	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-59	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-60	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-61	CH ₂ OH	Cl	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-62	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-63	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-64	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-65	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-66	CH ₂ OH	Cl	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-67	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	N
1-68	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	—	0	CH
1-69	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	C(O)CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-70	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	C(O)CH ₃	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-71	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	N
1-72	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-73	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	C(O)CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-74	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	C(O)CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-75	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-76	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-77	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-78	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-79	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-80	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-81	CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-82	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-83	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-84	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-85	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-86	CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-87	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-88	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	N
1-89	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	—	0	CH
1-90	CH ₂ OH	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-91	CH ₂ OH	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-92	CH ₂ OH	H	OCH ₃	COCH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-93	CH ₂ OH	H	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	H	H	OCH ₃	H	—	0	CH
1-94	CH ₂ OH	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-95	CH ₂ OH	H	OCH ₃	COCH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH

[0043]

表 1 の続き

1-96	CH ₂ OH	H	OCH ₃	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-97	CH ₂ OH	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-98	CH ₂ OH	H	OCH ₃	COCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-99	CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-100	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-101	CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-102	CH ₂ OH	H	SCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-103	CH ₂ OH	H	OCF ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-104	CH ₂ CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-105	CH ₂ OC(O)CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-106	CH ₂ OC(O)CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-107	NHCH ₂ C(O)NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-108	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-109	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	N
1-110	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-111	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-112	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-113	H	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-114	CH ₃	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-115	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-116	CH ₂ OH	Cl	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-117	CH ₂ OH	F	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-118	CH ₂ OH	F	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-119	CH ₂ OH	F	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-120	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-121	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-122	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-123	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-124	H	H	ヒ ⁺ ア ⁻ リゾ ⁺ ソ ⁻ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-125	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	—	0	CH
1-126	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-127	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-128	CH ₂ OH	H	-OCF ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-129	CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-130	CH ₂ OH	H	O-シクロア ⁺ ロビ ⁻ ル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-131	CH ₂ OH	H	C(O)CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-132	CH ₂ OH	H	シクロア ⁺ ロビ ⁻ ル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-133	CH ₂ OH	-F	O-シクロア ⁺ ロビ ⁻ ル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-134	NH ₂	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-135	CH ₂ OH	H	SCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-136	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-137	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-138	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	F	1	CH
1-139	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-140	CH ₂ CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-141	C=N-OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-142	CH(CH ₃)OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-143	CH ₂ OH	F	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-144	CH ₂ OH	F	OCH(CH ₃)CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-145	CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-146	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-147	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	F	1	CH

[0044]

表1の続き

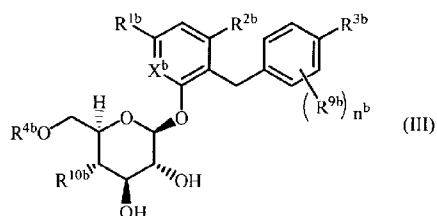
1-148	CH ₂ OH	H	F	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-149	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-150	CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃)CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-151	CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	F	1	CH
1-152	CH ₂ OH	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-153	CH ₂ OH	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-154	CH ₂ OC(O)CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃)CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-155	CH ₂ OH	F	シクロプロピル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-156	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-157	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-158	CH ₂ OH	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-159	CH ₂ OC(O)CH ₂ OH	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	—	0	CH
1-160	CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-161	CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-162	CH ₂ OH	Cl	O-シクロプロピル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-163	CH ₂ OH	CH ₃	O-シクロプロピル	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-164	CH ₂ OH	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-165	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-166	CH ₂ OC(O)CH ₂ OH	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH
1-167	CH ₂ OC(O)CH ₂ OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	F	1	CH
1-168	CH ₂ OH	CH=CH ₂	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H	—	0	CH

[0045] 上記例示化合物のうち、一般式(II)でも表される化合物は、1-1~3、5~8、15~26、33~57、59~62、69、72、75~83、90~92、94~109、113~118、122~124、127~133、135~156及び160~168である。

[0046] 上記表1において、好適には、例示化合物番号:1-2、5、9、10、23、27、46、50~54、59、63、64、70、73、74、80、93、103、105~119、122~124、127~133及び135~168であり、最も好適には、例示化合物番号1-5、10、23、80、115、117、118、130、136、144、151、153、160、161及び166である。

[0047] 本発明の一般式(III)で表される化合物の具体例としては、例えば、下記表2に記載の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

[0048] [表2]



Compd.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{9b}	n ^b	R ^{10b}	X ^b
2-1	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	H	CH
2-2	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	CH ₃	CH
2-3	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	OCH ₃	CH
2-4	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	-	0	OH	CH
2-5	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	H	CH
2-6	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	CH
2-7	CH ₂ OH	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	N
2-8	CH ₂ OH	H	OCH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	CH
2-9	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	H	CH
2-10	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	CH ₃	CH
2-11	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	-	0	OCH ₃	CH
2-12	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	-	0	OH	CH
2-13	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	H	CH
2-14	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	CH
2-15	NH ₂	H	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	N
2-16	NH ₂	H	OCH ₃	COCH ₂ OH	-	0	OCH ₃	CH
2-17	H	H	OCH ₃	H	-	0	H	CH
2-18	NH ₂	H	OCH ₃	H	-	0	H	CH
2-19	CH ₂ OH	F	OCH ₃	H	-	0	H	CH
2-20	CH ₂ OH	Cl	OCH ₃	H	-	0	H	CH

[0049] 上記表2において、好適には、例示化合物番号:2-1, 2, 4~6、9及び17~20であり、最も好適には、例示化合物番号2-1、6及び17~20である。

発明の効果

[0050] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、副作用が低く優れたヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を示し、疾病[好適には、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風であり、好適には肥満)又は糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosis)であり、最も好適には、1型糖尿病、2型糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全又は肥満]の治療薬または予防薬として有用であり、温血動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ又はブタ、好適にはヒト)の予防若しくは治療のた

めの医薬組成物として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0051] 本発明の一般式(I)、(II)又は(III)で表される化合物は、以下の記載によって製造することができる。

[0052] 下記A法乃至D法各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される：

ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、メチレンクロリド、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；水；および、これらの混合物からなる。

[0053] 下記A法乃至D法各工程の反応において使用される塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジ

メチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類;である。

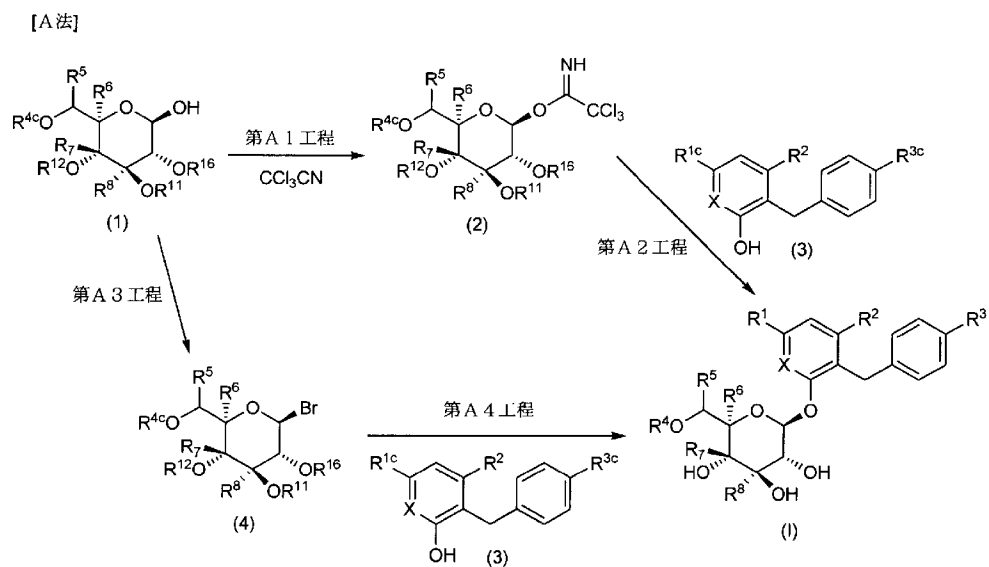
[0054] 下記A法乃至D法各工程の反応において使用される酸触媒は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂である。

[0055] 下記A法乃至D法の各工程の反応において、反応基質となる化合物が、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基等の目的の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて適宜、それらの基への保護基の導入および導入した保護基の除去を行なってもよい。そのような保護基は、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入反応、および、当該保護基の除去反応は、上記文献に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

[A法]

一般式(I)で表される化合物は、A法に従って製造することができ、置換基R⁹は当該分野で周知の方法によりアグリコン部分に挿入することができる。

[0056] [化4]



[0057] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及びXは、前記と同意義を示し、 R^{1c} 、 R^{3c} 及び R^{4c} は、各々の基において置換基として含まれるアミノ及び／又はヒドロキシ基が、保護されてもよいアミノ及び／又はヒドロキシ基である他 R^{1c} 、 R^{3c} 及び R^{4c} の基の定義における基と同様の基を示し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{16} は、同一又は異なって、水素原子又はヒドロキシ基の保護基を示す。]

第A1工程は、化合物(2)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)をトリクロロアセトニトリルと反応させることにより行われる。

[0058] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類であり、好適にはハロゲン化炭化水素(最も好適にはメチレンクロリド)である。

[0059] 上記反応に使用される塩基は、例えば、有機アミン類であり、好適には1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンである。

[0060] 反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至還流温度 $^{\circ}\text{C}$ (好適には 0°C 乃至室温)である。

[0061] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間(好適には30分間乃至5時間)である。

[0062] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有

機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

- [0063] 第A2工程は、化合物(1)を製造する工程であり、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下、化合物(2)を化合物(3)と反応させた後、所望により、 R^{1c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{16} におけるアミノ基及び／又はヒドロキシ基の保護基を除去することにより行われる。
- [0064] 化合物(2)を化合物(3)と反応させる際に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類であり、好適にはハロゲン化炭化水素(最も好適にはメチレンクロリド)である。
- [0065] 上記反応に使用されるルイス酸は、例えば、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルであり、好適には、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体である。
- [0066] 反応温度は、原料化合物、ルイス酸、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -30°C 乃至還流温度(好適には 0°C 乃至室温)である。
- [0067] 反応時間は、原料化合物、ルイス酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間(好適には10分間乃至12時間)である。
- [0068] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。
- [0069] アミノ基及び／又はヒドロキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。
- [0070] 第A3工程は、化合物(4)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(1)を臭化水素酢酸と反応させることにより行われる。

- [0071] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類であり、好適にはメチレンクロリドである。
- [0072] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至還流温度(好適には室温)である。
- [0073] 反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5時間乃至50時間(好適には15時間乃至35時間)である。
- [0074] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0075] 第A4工程は、化合物(I)を製造する工程であり、不活性溶媒中、炭酸銀の存在下、化合物(4)を化合物(3)と反応させた後、所望により、 R^{1c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{16} におけるアミノ基及び／又はヒドロキシ基の保護基を除去することにより行われる。
- [0076] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ニトリル類であり、好適にはハロゲン化炭化水素(最も好適にはメチレンクロリド)である。
- [0077] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至還流温度(好適には室温)である。
- [0078] 反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5時間乃至150時間(好適には10時間乃至50時間)である。
- [0079] アミノ基及び／又はヒドロキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。
- [0080] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去

した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。

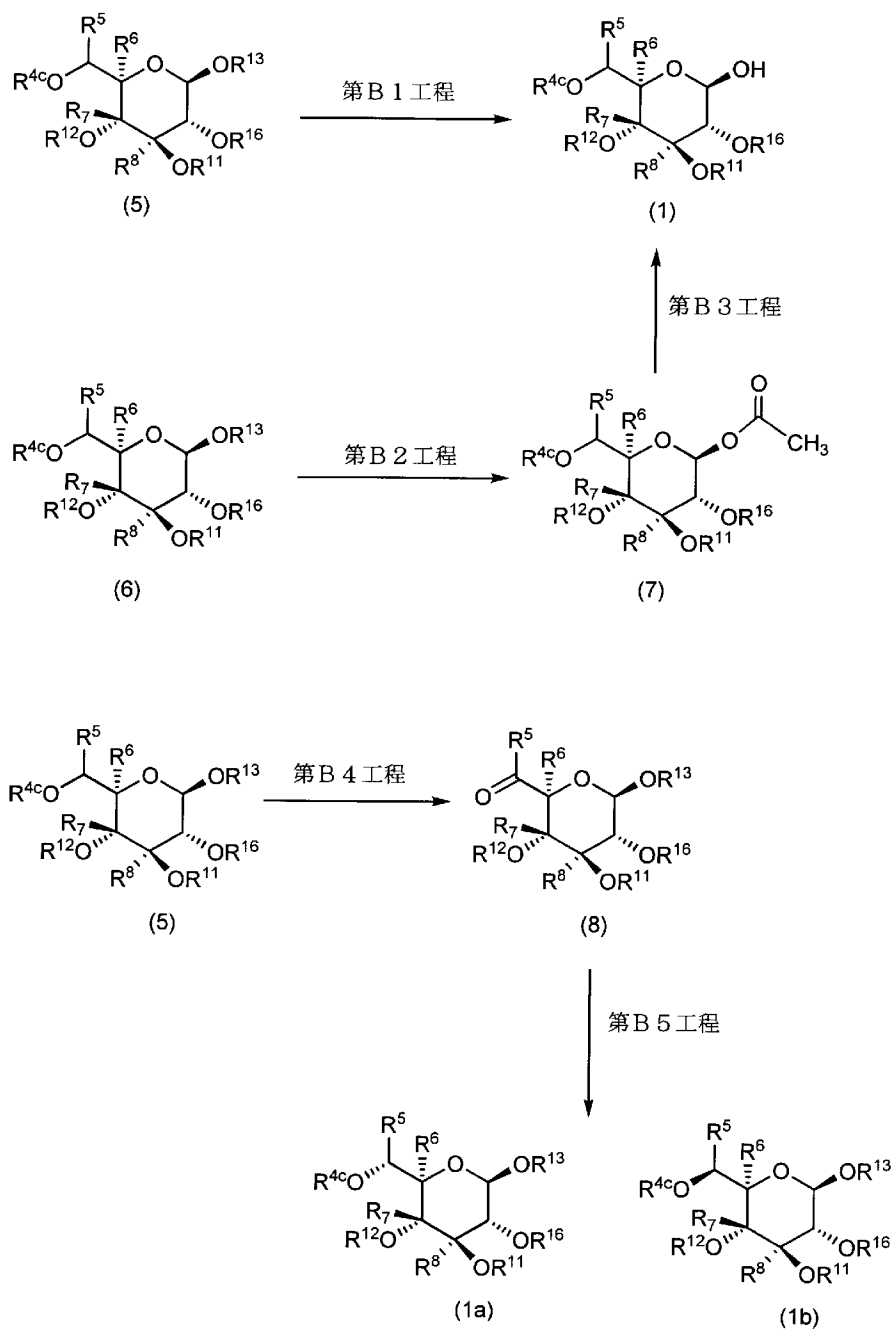
[0081] 例えば、A法の原料化合物である化合物(1)及び(3)は、下記B法及びC法によって製造することができる。

[B法]

A法の原料化合物である化合物(1)は、B法に従って製造することができる。

[0082] [化5]

[B法]



[0083] [式中、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{16} は、前記と同意義を示し、 R^{13} は、ヒドロキシ基の保護基を示す。]

第B1工程は、化合物(1)を製造する工程であり、 R^{13} のヒドロキシ基の保護基を除去することにより行われる。

[0084] ヒドロキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Pro

protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc .等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

[0085] 例えば、ヒドロキシ基の保護基がベンゾイル基である場合、不活性溶媒中、ヒドラジン酢酸塩を作用させることにより行われる。

[0086] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、アミド類であり、好適には最も好適にはジメチルホルムアミドである。

[0087] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至50℃（好適には室温）である。

[0088] 反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至35時間（好適には1時間乃至24時間）である。

[0089] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。

[0090] 第B2工程は、化合物(7)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸触媒の存在下、化合物(6)のR¹³基をアセチル化することにより行われる。

[0091] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、カルボン酸類であり、好適には酢酸である。

[0092] 上記反応にしようされる酸触媒は、好適には無機酸（最も好適には硫酸）である。

[0093] 反応温度は、原料化合物、酸触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至50℃（好適には室温）である。

[0094] 反応時間は、原料化合物、酸触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、3時間乃至48時間（好適には6時間乃至24時間）である。

[0095] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有

機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0096] 第B3工程は、化合物(1)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(7)にヒドラジン酢酸塩を作用させることにより行われ、本工程は、第B1工程の化合物(1)のR¹₃がベンゾイル基である場合の保護基を除去する方法と同様に行われる。

[0097] 第B4工程は、化合物(8)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(5)を酸化剤と反応させることにより行われる。

[0098] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類であり、好適にはメチレンクロリドである。

[0099] 上記反応に使用される酸化剤は、例えば、ジメチルスルホキシド、クロム酸、Dess-Martin試薬であり、好適にはジメチルスルホキシドである。

[0100] 反応温度は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-100℃乃至0℃(好適には-70℃乃至0℃)である。

[0101] 反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至10時間(好適には1時間乃至5時間)である。

[0102] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。

[0103] 第B5工程は、化合物(1a)及び(1b)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(VIII)を還元剤と反応させることにより行われる。

[0104] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類、アルコール類又は前記溶媒の混合溶媒であり、好適にはエーテル類及びアルコール類の混合溶媒(最も好適にはテトラヒドロフラン及びエタノールの混合溶媒)である。

[0105] 上記反応に使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウ

ムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物、水素化テルルナトリウムのようなヒドリド試薬であり、好適には水素化ホウ素アルカリ金属(最も好適には水素化ホウ素ナトリウム)である。

[0106] 反応温度は、原料化合物、溶媒、還元剤の種類等によって異なるが、通常、 -50°C 乃至 50°C (好適には -20°C 乃至室温)である。

[0107] 反応時間は、原料化合物、溶媒、還元剤、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至20時間(好適には30分間乃至5時間)である。

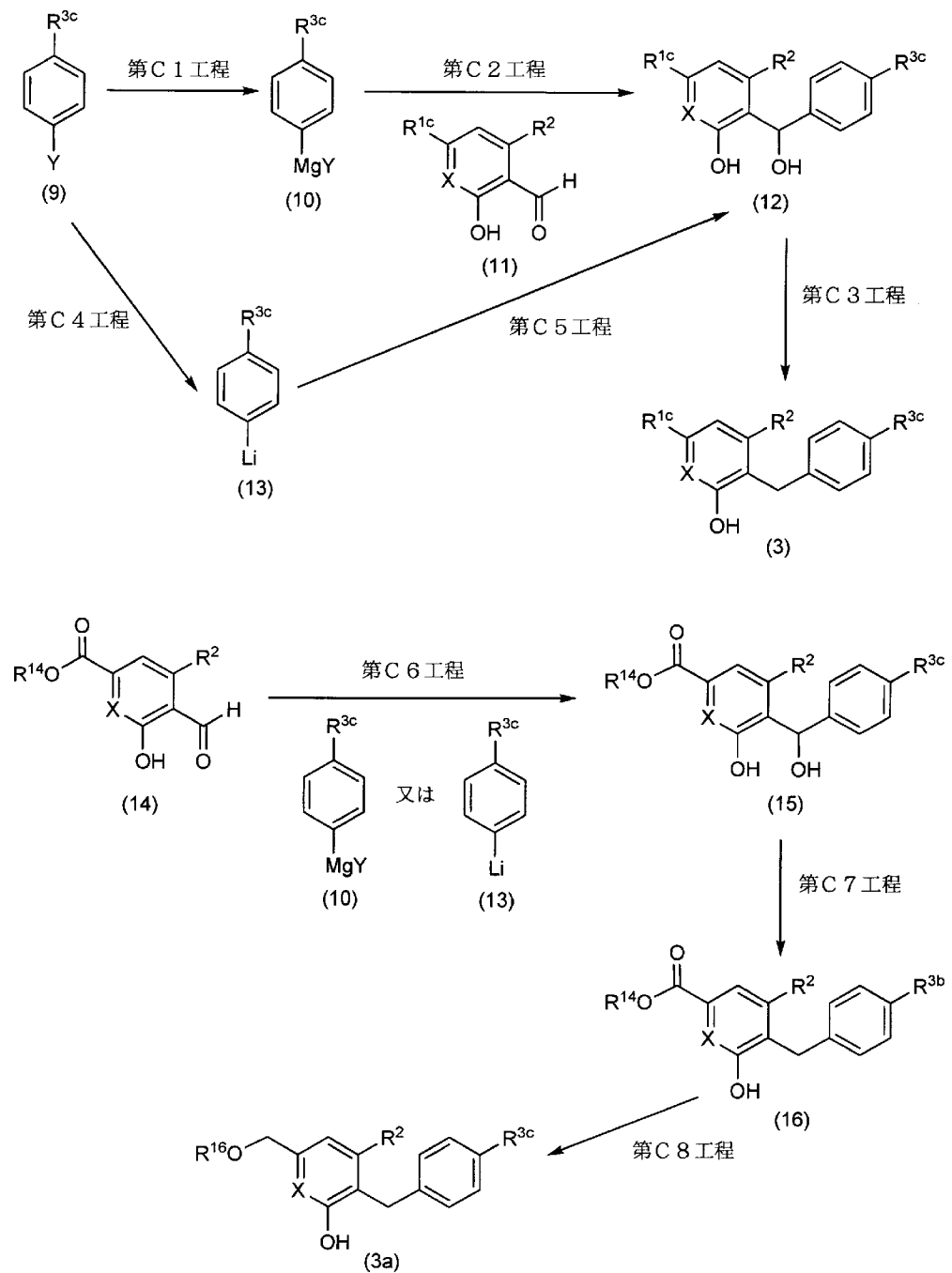
[0108] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[C法]

A法の原料化合物である化合物(3)は、C法に従って製造することができる。

[0109] [化6]

[C法]



[0110] [式中、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3c} 、 R^{16} 及び X は前記と同意義を示し、 R^{14} は C_1-C_6 アルキル基であり、 Y はハロゲン原子を示す。]

第C1工程は、化合物(10)を製造する工程であり、不活性溶媒中、活性化剤(好適には触媒量のヨウ素)の存在下、化合物(9)に金属マグネシウムを反応させ、グリニャ

ール試薬を調整することにより行われる。

[0111] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類であり、好適にはテトラヒドロフランである。

[0112] 反応温度は、原料化合物、活性化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至還流温度（好適には室温乃至還流温度）である。

[0113] 反応時間は、原料化合物、活性化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至10時間（好適には30分間乃至5時間）である。

[0114] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0115] 第C2工程は、化合物(12)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(10)を化合物(11)と縮合させることにより行われる。

[0116] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類であり、好適にはテトラヒドロフランである。

[0117] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-100℃乃至20℃（好適には-70℃乃至0℃）である。

[0118] 反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至12時間（好適には10分間乃至6時間）である。

[0119] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0120] 第C3工程は、化合物(3)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(12)を還元する（好適には、水素雰囲気下、酸触媒の存在下、常温にて接触還元）ことにより行われる。

- [0121] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、アルコール類、エーテル類であり、好適にはアルコール類(最も好適にはメタノール)である。
- [0122] 接触還元による除去に使用される使用される酸触媒は、例えば、無機酸であり、好適には塩酸である。
- [0123] 接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適にはパラジウム炭素である。
- [0124] 反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至50℃(好適には室温)である。
- [0125] 反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間(好適には15分間乃至12時間)である。
- [0126] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0127] 第C4工程は、化合物(13)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(9)をアルキルリチウム化合物と反応させることにより行われる。
- [0128] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類、脂肪族炭化水素類であり、好適にはエーテル類(最も好適にはテトラヒドロフラン)である。
- [0129] 上記反応に使用されるアルキルリチウム化合物は、例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムであり、好適にはt-ブチルリチウムである。
- [0130] 反応温度は、原料化合物、アルキルリチウム化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-120℃乃至20℃(好適には-90℃乃至0℃)である。
- [0131] 反応時間は、原料化合物、アルキルリチウム化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至12時間(好適には10分間乃至6時間)である。

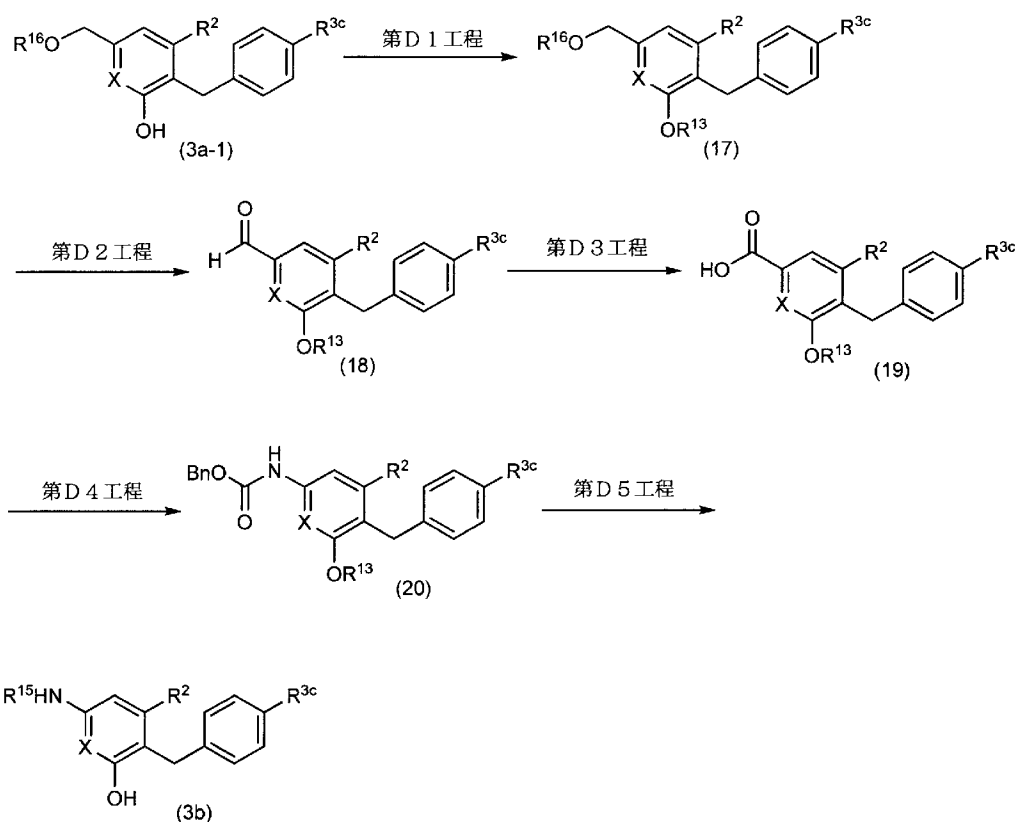
- [0132] 第C5工程は、化合物(12)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(13)を化合物(11)と縮合させることにより行われ、本工程は前記第C2工程と同様に行われる。
- [0133] 第C6工程は、化合物(15)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(14)を化合物(10)又は化合物(13)と縮合させることにより行われ、本工程は前記第C2工程と同様に行われる。
- [0134] 第C7工程は、化合物(16)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(15)を還元する(好適には、水素雰囲気下、酸触媒の存在下、常温にて接触還元)ことにより行われ、本工程は前記第C3工程と同様に行われる。
- [0135] 第C8工程は、化合物(3)において R^{1c} が、 $-OR^{16}$ 基である化合物(3a)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(16)の $-CO_2R^{14}$ 基(C_1-C_6 アルコキシカルボニル基)をヒドロキシメチル基にした後、所望により、ヒドロキシ基に保護基を導入することにより行われる。
- [0136] 上記還元反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類であり、好適にはテトラヒドロフランである。
- [0137] 上記還元反応に使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物、水素化テルルナトリウムのようなヒドリド試薬であり、好適には水素化アルミニウム化合物(最も好適には水素化アルミニウムリチウム)である。
- [0138] 上記還元反応における反応温度は、原料化合物、還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $0^{\circ}C$ 乃至 $50^{\circ}C$ (好適には室温)である。
- [0139] 上記還元反応における反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至10時間(好適には20分間乃至5時間)である。
- [0140] ヒドロキシ基の保護基の導入はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

[D法]

化合物(3)において R^{1c} がアミノ基である化合物(3b)及び NHR^{15} 基(R^{15} は、アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシル基である。)である化合物(3c)は、D法に従って製造することができる。

[0141] [化7]

[D法]



[0142] [式中、 R^2 、 R^{3c} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 及びXは、前記と同意義を示し、 R^{15} は、水素原子若しくはアミノ基の保護基を示し、Bnはベンジル基を示す。]

第D1工程は、化合物(17)を製造する工程であり、化合物(3a-1)のヒドロキシ基を保護することにより行われる。

[0143] ヒドロキシ基の保護基の導入はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc. 等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

- [0144] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製することができる。
- [0145] 第D2工程は、化合物(18)を製造する工程であり、所望により化合物(17)のR¹⁶基のヒドロキシ基の保護基を除去した後、不活性溶媒中、化合物(17)を酸化剤と反応させることにより行われる。
- [0146] ヒドロキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc. 等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。
- [0147] 化合物(17)を酸化剤と反応させる際に使用される不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素類あり、好適にはメチレンクロリドである。
- [0148] 化合物(17)と反応させる酸化剤は、例えば、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガンのような酸化マンガン類であり、好適には二酸化マンガンである。
- [0149] 反応温度は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至還流温度(好適には室温)である。
- [0150] 反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至48時間(好適には1時間乃至10時間)である。
- [0151] 例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。
- [0152] 第D3工程は、化合物(19)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(18)を酸化剤と反応させることにより行われる。
- [0153] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類、アルコール類、水、上

記溶媒の混合溶媒であり、好適にはエーテル類、アルコール類及び水の混合溶媒（最も好適にはテトラヒドロフラン、*t*-ブタノール及び水の混合溶媒）である。

[0154] 上記反応に使用される酸化剤は、例えば、亜塩素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムのような亜塩素酸化合物であり、好適には亜塩素酸ナトリウムである。

[0155] 反応温度は、原料化合物、酸化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至50℃（好適には室温）である。

[0156] 反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至12時間（好適には15分間乃至6時間）である。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0157] 第D4工程は、化合物(20)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(19)をアジド化試薬と反応させた後、ベンジルアルコールと反応させることにより行われる。

[0158] 上記反応に使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類であり、好適にはエーテル類（最も好適にはジオキサン）である。

[0159] 上記反応に使用される塩基は、例えば、有機アミン類であり、好適にはトリエチルアミンである。

[0160] 上記反応に使用されるアジド化試薬は、例えば、ジフェニル麟酸アジドのようなジアリール麟酸アジド誘導体；トリメチルシリルアジド、トリエチルシリルアジドのようなトリアルキルシリルアジド類又はアジ化ナトリウム、アジ化カリウムのようなアジ化アルカリ金属塩類であり、好適にはジアリール麟酸アジド誘導体（ジフェニル麟酸アジド）である。

[0161] 反応温度は、原料化合物、塩基、アジド化試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-10℃乃至150℃（好適には50℃乃至100℃）である。

[0162] 反応時間は、原料化合物、塩基、アジド化試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至15時間（好適には1時間乃至10時間）である。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢

酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0163] 第D5工程は、化合物(3b)を製造する工程であり、化合物(20)を還元し(好適には、水素雰囲気下、常温にて接触還元)、ヒドロキシ基の保護基を除去した後、所望によりアミノ基を保護することにより行われる。

[0164] 接触還元反応に使用される不活性溶媒は、例えば、アルコール類、エーテル類、上記溶媒の混合溶媒であり、好適にはアルコール類及びエーテル類の混合溶媒(最も好適にはメタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒)である。

[0165] 接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適にはパラジウム炭素である。

[0166] 反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至50℃(好適には室温)である。

[0167] 反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間(好適には15分間乃至12時間)である。

[0168] ヒドロキシ基の保護基の除去及びアミノ基の保護基の導入はその種類によって異なるが、上述したように、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999年, John Wiley & Sons, Inc.等に記載された方法のような常法に従って行うことができる。

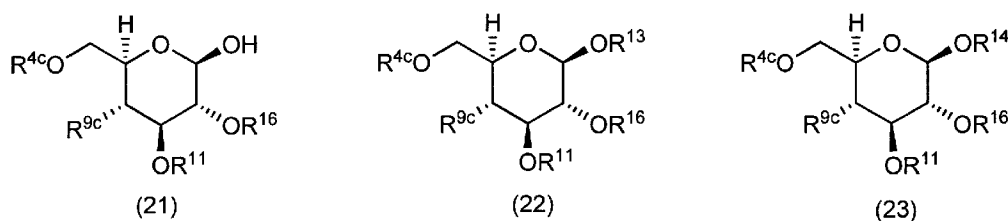
[0169] 反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えばシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーで分離・精製することができる。

[0170] 一般式(II)で表される化合物は、上記A法乃至D法と同様にして製造することができる。

[0171] なお、上記A法乃至D法において、原料化合物(1)、(5)及び(6)の代わりに下記化合物(21)、(22)及び(23)

[0172] [化8]



[0173] [式中、 R^{4c} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{16} は、前記と同意義を示し、 R^{9c} は、ヒドロキシ基が保護されてもよいヒドロキシ基である他 R^{10b} の基の定義における基と同様の基を示す。]を各々使用することにより、一般式(III)で表される化合物を製造することができる。

[0174] 上記A法乃至D法における原料化合物(1)、(3)、(5)、(6)、(9)、(11)、(14)、(21)、(22)及び(23)は、公知の化合物から後述する実施例又は公知の方法(例えば、以下に列挙する文献)に従って、容易に製造することができる。

Chem. Ber., 71, 1938, 1843-1849; Carbohydr. Res. 1995, 273, 249-254; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 938-942; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, 49, 788-790; Org. Lett., 2003, 5, 3419-3421; Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 767-771; J. Chem. Soc., 1956, 2124-2126; 国際公開02/064606号明細書; 及び Liebigs Ann. Chem., 1992, 7, 747-758。

[0175] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、副作用が低く優れたヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を示し、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance: IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風)、又は糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosis)の治療薬また

は予防薬として有用であり、温血動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ又はブタ、好適にはヒト)に投与することができる。その投与形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

- [0176] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;燐酸水素カルシウムのような燐酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0177] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)で表される化合物又はその薬理上許容される塩の使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り1日下限1mg(好適には、10mg)、上限2000mg(好適には、400mg)を、静脈内投与の場合には、1回当り1日下限0.1mg(好適には、1mg)、上限500mg(好適には、300mg)を成人に対して、1日当り1乃至数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0178] 以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

(実施例1) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-4)

(1a) 6-O-メチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンゾイル-D-グルコピラノシド

6-O-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ-O-ベンゾイル-D-グルコース(Chem. Ber., 71, 1938, 1843-1849) (13.6g, 22.3mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、室温下、ヒドラジン酢酸塩(3.10g, 33.5mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水(200mL)に注ぎ、酢酸エチル(計350mL)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(9.36g, 収率83%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.35 (3H, s), 3.62-3.53 (2H, m), 4.55-4.50 (1H, m), 5.29 (1H, dd, $J=10.0$ and 3.6 Hz), 5.52 (1H, t, $J=10.0$ Hz), 5.75 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.23 (1H, t, $J=10.0$ Hz), 8.00-7.27 (15H, m)

MS(FAB) m/z : 507 ($M + H$) $^+$.

(1b) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 6-O-メチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

(1a)で合成した化合物(200mg, 0.39mmol)をメチレンクロリド(5mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(0.20mL, 1.98mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]

]ー7ーウンデセン(6 μ L、0. 04mmol)を加え、氷冷下1時間攪拌した。酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。トルエン(2mL)を加え、減圧下共沸を行い、イミダート(250mg)を黄色アモルファスとして得た。得られたイミダートは精製せずに次に用いた。

[0179] 5ーアセトキシメチルー2ー(4ーエチルベンジル)フェノール(WO2002/064606)(100mg、0. 35mmol)とイミダート(250mg、0. 39mmol)、メチレンクロリド(5mL)に溶解し、MS4Aを加え、三フッ化ホウ素ージエチルエーテル錯体(50 μ L、0. 39mmol)を氷冷下滴下し、氷冷下15分室温で15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(3mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1~5:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(200mg、収率63%)を無色アモルファスとして単離した。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.16 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.52 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.61-3.70 (2H, m), 3.69(1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.12-4.16 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.63 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J=9.8$ and 7.8 Hz), 5.99 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 6.92-6.97 (5H, m), 7.15 (1H, s), 7.28-7.56 (10H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(1c) 2ー(4ーエチルベンジル)ー5ーヒドロキシメチルフェニル 6ーOーメチルー β ーDーグルコピラノシド

(1b)で合成した化合物(200mg、0. 24mmol)をメタノール/メチレンクロリド(8mL/2mL)に溶解し、炭酸カリウム(338mg、2. 4mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。セライトろ過を行い過剰の炭酸カリウムを除去した後、適量の酢酸を加え中和し、減圧下メタノールを除去した。残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化し

、標記目的化合物(79mg、収率77%)を無色固体として得た。

^1H NMR(500MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.38–3.61 (5H, m), 3.73 (1H, dd, $J=10.8$ and 2.0 Hz), 3.94 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.15 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(実施例2) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-メチル- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-3)

(2a) 4-O-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル- α , β -D-グルコピラノシド

メチル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-O-メチル- α -D-グルコピラノシド(Carbohydr.Res.1995,273,249-254.) (139g、0. 267mol)を、無水酢酸(505mL)、酢酸(250mL)に溶解し、氷冷下、濃硫酸(1. 6mL、30mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に濃硫酸(3. 2mL、60mmol)を加え、室温でさらに18時間攪拌した後、氷冷下、酢酸ナトリウム(43. 8g、0. 534mol)、飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。メチレンクロリド(1L)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水(150mL)、10%食塩水(150mL $\times$ 2)にて洗浄した。減圧下溶媒を濃縮し、アセチル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-O-メチル- α , β -D-グルコピラノシド(160g)を黄色油状物質として得た。この黄色油状残渣(160g)をN, N-ジメチルホルムアミド(750mL)に溶解し、酢酸ヒドラジン(29. 0g、0. 315mol)を加え、室温で7時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチル(1L)で希釈し、10%食塩水(1. 2L $\times$ 1, 800mL $\times$ 1)、水(800mL $\times$ 3)で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:2 $\sim$ 1:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(119g、87. 7%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.13 (0.8H, d, $J=3.5$ Hz), 3.45 (0.6H, s), 3.47 (2.4H, s), 3.68 (0.8H, t, $J=9.6$ Hz), 3.69 (0.2H, t, $J=9.4$ Hz), 3.84–3.89 (0.4H, m), 4.37–4.

41 (0.8H, m), 4.59–4.72 (2H, m), 4.95 (0.2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.18–5.22 (1H, m), 5.65 (0.8H, t, $J=3.5$ Hz), 5.76 (0.2H, t, $J=9.6$ Hz), 6.06 (0.8H, t, $J=9.8$ Hz), 7.35–7.42 (4H, m), 7.48–7.54 (4H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.96–8.04 (4H, m), 8.11–8.13 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 507 (M+H)⁺.

(2b) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-O-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

(2a)で合成した化合物(235mg、0.74mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.23mL、2.28mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7μL、0.05mmol)、メチレンクロリド(5mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(56mg、0.20mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(26μL、0.21mmol)、メチレンクロリド(7mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて標記目的化合物の粗生成物(150mg)を得た。

(2c) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-メチル-β-D-グルコピラノシド

(2b)で合成した化合物(250mg、0.27mmol)、炭酸カリウム(14mg、0.10mmol)、メタノール(5mL)、メチレンクロリド(5mL)を用い、(1c)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(42mg、収率31%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、40:1~10:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.20 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 3.40–3.44 (1H, m), 3.49–3.55 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J=12.2$ and 4.7 Hz), 3.85 (1H, dd, $J=12.2$ and 2.4 Hz), 3.93 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (1H, s)
MS (FAB) m/z : 457 (M+K)⁺.

(実施例3) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル

— β —D—グルコピラノシド (例示化合物番号1-64)

(3a) メチル 2, 3, 6-トリ- O -ベンゾイル-4- C -メチル- α -D-グルコピラノシド

メチル 2, 3-ジ- O -ベンジル-4- C -メチル-6- O -トリフェニルメチル- α -D-グルコピラノシド (Bull.Chem.Soc.Jpn., 1982, 55, 938-942.) (40. 0g, 63. 4mmol) をメタノール (300mL) に溶解し、36%塩酸 (1. 6mL) 及び10%パラジウム炭素 (12g) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。その後、反応系中へ酢酸エチル (30mL)、36%塩酸 (0. 5mL) 及び10%パラジウム炭素 (4. 0g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。トリエチルアミン (7. 0mL) を加えた後セライト濾過を行い、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣へジクロロメタン (300mL) 及びトリエチルアミン (180mL) を加えた後、攪拌氷冷下、塩化ベンゾイル (74mL、0. 63mol) を加え、40°Cで16時間攪拌した。氷冷下、メタノール (30mL) を加え反応を終了させた後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1、V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (24. 1g、73%) を黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.27 (1H, dd, $J=8.6$ and 2.0 Hz), 4.54 (1H, dd, $J=11.8$ and 8.6 Hz), 4.76 (1H, dd, $J=11.8$ and 2.0 Hz), 5.16 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J=10.6$ and 3.9 Hz), 5.70 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.61-7.33 (9H, m), 8.03-7.94 (4H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

MS (FAB) m/z : 521 ($M + H$) $^+$.

(3b) メチル 4- O -アセチル-2, 3, 6-トリ- O -ベンゾイル-4- C -メチル- α -D-グルコピラノシド

(3a) で合成した化合物 (24. 1g, 46. 3mmol) を、ピリジン (100mL) に溶解し、無水酢酸 (34mL、0. 46mmol) 及びN, N-ジメチルアミノピリジン (570mg, 4. 63mmol) を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、6：1～4：1、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（21.7g、収率79%）を黄白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.66(3H, s), 1.97 (3H, s), 3.47(3H, s), 4.49 (1H, dd, $J=11.7$ and 8.2 Hz), 4.60 (1H, dd, $J=11.7$ and 2.7 Hz), 5.16 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J=10.1$ and 4.3 Hz), 5.37 (1H, dd, $J=8.2$ and 2.7 Hz), 6.58 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 7.61–7.33 (9H, m), 8.02–7.93 (4H, m), 8.06 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.4 Hz)

MS(FAB) m/z : 585 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(3c) 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル- α , β -D-グルコピラノシド

(3b)で合成した化合物（21.7g、38.6mmol）を酢酸（66mL）及び無水酢酸（110mL）に溶解し、室温下、97%濃硫酸（10.6mL、0.19mol）を滴下して加え、室温で18時間攪拌した。氷冷下、酢酸アンモニウム（47g、0.58mol）を加え反応を終了させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（180mL）に溶解し、ヒドラジン酢酸塩（5.33g、57.9mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、4：1～3：1、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（18.9g、収率89%）を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.66(3H, s), 1.96(3H, s), 3.00(2/3H, brd, $J=4.3$ Hz), 3.72(1/3H, d, $J=7.8$ Hz), 4.51–4.41 (1H, m), 4.68–4.61 (1H, m), 5.09 (1/3H, t like, $J=7.8$ Hz), 5.36–5.23 (4/3H, m), 5.69–5.62 (4/3H, m), 6.51 (1/3H, d, $J=10.2$ Hz), 6.67 (2/3H, d, $J=10.6$ Hz), 7.61–7.32 (9H, m), 8.02–7.93 (4H, m), 8.07 (2H, brd, $J=7.0$ Hz)

MS(FAB) m/z : 587 ($M + \text{K}$) $^+$.

(3d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド

(3c)で合成した化合物(233mg、0.42mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.21mL、2.08mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6μL、0.05mmol)、メチレンクロリド(5mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(110mg、0.39mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(53μL、0.42mmol)、メチレンクロリド(5mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて、標記目的化合物の粗生成物(227mg)を得た。

(3e) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(3d)で合成した化合物(227mg、0.28mmol)、炭酸カリウム(385mg、2.79mmol)、メタノール(10mL)、メチレンクロリド(2mL)を用い、(1c)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(79mg、収率68%)を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.13 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.35(1H, s), 3.44-3.47 (2H, m), 3.62 (1H, dd, J=11.8 and 8.2 Hz), 3.91 (1H, dd, J=11.8 and 2.4 Hz), 3.94 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.05 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, dd, J=5.5 and 1.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.19 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 419 (M+H)⁺.

(実施例4) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-63)

(4a) ベンゾイル 3-O-ベンジル-2, 4, 6-トリ-O-ベンゾイル-5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

3-O-ベンジル-1, 2-O-イソプロピリデン-5-C-メチル-6-O-トリチル-α-D-グルコフラノース(Bull.Chem.Soc.Jpn.,1976,49,788-790.)(47.0g、82.9mmol)を、1,4-ジオキサン(375mL)及び水(125mL)に溶解し、97%濃硫酸(2.25mL、41.2mmol)を加え、80℃で17時間攪拌した。氷冷下、トリエチルアミン

(34mL)を加えた後、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣ヘジクロロメタン(400mL)及びトリエチルアミン(170mL)を加えた後、攪拌氷冷下、塩化ベンゾイル(76mL、0.66mol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(1.0g、8.2mmol)を加え、40°Cで18時間攪拌した。氷冷下、メタノール(30mL)を加え反応を終了させ、減圧下溶媒を留去したのち酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣をピリジン(200mL)に溶解し、氷冷下、塩化ベンゾイル(38mL、0.33mol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(1.0g、8.2mmol)を加え、60°Cで18時間攪拌した。氷冷下、メタノール(30mL)を加え反応を終了させ、減圧下溶媒を留去したのち酢酸エチルで希釈し、水、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~2:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(40.2g、69%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.66(3H, s), 4.26(1H, dd, $J=8.2$ and 7.3Hz), 4.33(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.51(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.67(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 4.71(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 5.67(1H, dd, $J=7.3$ and 6.6Hz), 5.87(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.14-7.03(5H, m), 7.63-7.32(12H, m), 8.04-7.96(8H, m)

MS(FAB) m/z : 723 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(4b) ベンゾイル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(4a)で合成した化合物(40.2g、57.4mmol)をテトラヒドロフラン(150mL)及びメタノール(150mL)に溶解し、2規定塩酸(5.7mL、11.5mmol)及び20%水酸化パラジウム(6.0g)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、トリエチルアミン(5.0mL)を加え、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣をピリジン(200mL)に溶解し、氷冷下、塩化ベンゾイル(13mL、0.12mol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(700mg、5.74mmol)を加え、60°Cで20時間攪拌した。氷冷下、メタノール(5.0mL)を加え反応を終了させ、

減圧下溶媒を留去したのちジクロロメタンで希釈し、水、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去、得られた残渣をヘキサン:酢酸エチル混合溶媒で洗浄することで精製し、標記目的化合物(34.4g、84%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.83(3H, s), 4.33(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.49(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 5.83(1H, dd, $J=9.0$ and 7.8Hz), 6.01(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.13(1H, dd, $J=9.8$ and 9.0Hz), 6.51(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58–7.28(15H, m), 7.98–7.85(6H, m), 8.03(4H, t, $J=6.9\text{Hz}$)

MS(FAB) m/z : 737 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(4c) 2, 3, 4, 6-テトラ- O -ベンゾイル-5- C -メチル- α , β -D-グルコピラノシド

(4b)で合成した化合物(7.56g、10.6mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、ヒドラジン酢酸塩(1.46g、15.9mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~2:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.96g、収率30%)を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.69(2H, s), 1.80(1H, s), 3.03(1/4H, brd, $J=3.5\text{Hz}$), 3.57(3/4H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14(1/4H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.32(3/4H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.47(3/4H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.50(1/4H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.36–5.25(7/4H, m), 5.83(1/4H, t like, $J=3.5\text{Hz}$), 5.93(1H, t like, $J=9.2\text{Hz}$), 6.07(3/4H, t like, $J=9.8\text{Hz}$), 6.37(1/4H, t like, $J=10.2\text{Hz}$), 7.60–7.25(12H, m), 8.12–7.81(8H, m)

MS(FAB) m/z : 611 ($M + \text{H}$) $^+$.

(4d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 5- C -メチル-2, 3, 4, 6-テトラ- O -ベンゾイル- β -D-グルコピラノシド

(4c)で合成した化合物(100mg、0.16mmol)、トリクロロアセトニトリル(97 μL 、0.96mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3 μL 、0.03mmol

)、メチレンクロリド(4mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(41mg、0.14mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(20 μ L、0.16mmol)、メチレンクロリド(4mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(100mg、収率70%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.83 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.51 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.82 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.35 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 5.00 (2H, s), 5.73 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.80-5.84 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 6.18-6.13 (1H, m), 6.88-6.94 (5H, m), 7.21 (1H, s), 7.28-7.55 (12H, m), 7.85-8.05 (9H, m)

MS (FAB) m/z : 877 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(4e) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(4d)で合成した化合物(100mg、0.11mmol)、炭酸カリウム(158mg、1.14mmol)、メタノール(6mL)、メチレンクロリド(1.5mL)を用い、(1c)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(28mg、収率59%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.28 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.47 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.53 (2H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.56-3.67 (2H, m), 3.93 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(実施例5) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-デオキシ-4-C-メチル- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-2)

(5a) メチル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-4-C-メチル- α -D-グルコピラノシド

メチル 2, 3, 6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-C-メチル- α -D-グルコピラノシド(Org. Lett., 2003, 5, 3419-3421.) (266mg、0.575mmol)

をメタノール(4.0mL)及び酢酸エチル(1.0mL)に溶解し、2規定塩酸(85 μ L、0.17mmol)及び20%水酸化パラジウム(110mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、トリエチルアミン(240 μ L)を加え、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣へジクロロメタン(7.0mL)及びトリエチルアミン(640 μ L)を加えた後、攪拌氷冷下、塩化ベンゾイル(400 μ L、3.45mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(7.0mg、0.058mmol)を加え、40°Cで3時間攪拌した。反応溶液へトリエチルアミン(320 μ L)を加えた後、塩化ベンゾイル(200 μ L、1.73mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(触媒量、約3mg)を加え、40°Cで16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1~2:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(272mg、94%)を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.08 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.31-2.19 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.05-3.98 (1H, m), 4.62-4.48 (2H, m), 5.24-5.18 (2H, m), 5.72 (1H, dd, $J=10.5$ and 9.4 Hz), 7.41-7.32 (4H, m), 7.53-7.46 (4H, m), 7.64-7.56 (1H, m), 8.02-7.93 (4H, m), 8.13-8.08 (2H, m)

MS(FAB) m/z : 505 ($M + H$) $^+$.

(5b) 2, 3, 6-トリ- O -ベンゾイル-4-デオキシ-4- C -メチル- α , β -D-グルコピラノシド

(5a)で合成した化合物(268mg、0.531mmol)を酢酸(1.3mL)及び無水酢酸(2.6mL)に溶解し、室温下、95%濃硫酸(15 μ L、0.27mmol)を滴下して加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、酢酸アンモニウム(218mg、2.66mmol)を加え反応を終了させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0mL)に溶解し、ヒドラジン酢酸塩(63mg、0.68mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素

ナトリウム水、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、5.5:1～1.5:1、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（218mg、84%）を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.08(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.09(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.36-2.23(1H, m), 2.91(2/3H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 3.78-3.72(1/3H, m), 3.80(1/3H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.29(2/3H, dt, $J=10.6$ and 3.3Hz), 4.68-4.50(2H, m), 4.91(1/3H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 5.17(1/3H, dd, $J=9.8$ and 8.2Hz), 5.24(2/3H, dd, $J=10.6$ and 3.3Hz), 5.47(1/3H, dd, $J=10.5$ and 9.8Hz), 5.72(2/3H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 5.79(2/3H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 7.42-7.34(4H, m), 7.54-7.47(4H, m), 7.65-7.59(1H, m), 8.03-7.93(4H, m), 8.15-8.10(2H, m)

MS(FAB) m/z : 491 ($M + H$) $^+$.

(5c) 5-アセトキシ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル- β -D-グルコピラノシド

(5b)で合成した化合物(214mg、0.44mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.22mL、2.18mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μ L、0.05mmol)、メチレンクロリド(4mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(110mg、0.39mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(50 μ L、0.39mmol)、メチレンクロリド(4mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(290mg、収率91%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.11-1.16 (6H, m), 2.04 (3H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.50 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.93-3.97 (1H, m), 4.54 (1H, dd, $J=12.1$ and 6.3Hz), 4.71(1H, dd, $J=12.1$ and 2.0Hz), 4.82(1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=10.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=9.6$ and 7.7Hz), 6.89-6.93 (6H, m), 7.07 (1H, s), 7.32 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.39 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.46-7.54 (4H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

MS (FAB) m/z : 795 ($M+K$) $^+$.

(5d) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-デオキシ-4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(5c)で合成した化合物(290mg、0.38mmol)、炭酸カリウム(530mg、3.83mmol)、メタノール(8mL)、メチレンクロリド(2mL)を用い、(1c)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(110mg、収率71%)を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.04 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.67-1.73 (1H, m), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.21 (1H, dd, J=10.2 and 9.0 Hz), 3.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 3.65 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.80 (1H, dd, J=12.1 and 2.3 Hz), 3.94 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.05 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.54 (2H, s), 4.89 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, s)

MS (FAB) m/z: 457 (M+K)⁺.

(実施例6) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-L-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド(例示化合物番号1-59)

(6a) ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-7-デオキシ-L-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド

オキサリルクロリド(6.05mL、70.5mmol)のメチレンクロリド溶液(200mL)に、ジメチルスルホキシド(9.80mL、138mmol)のメチレンクロリド溶液(50mL)を-70℃で滴下した。同じ温度で10分間攪拌した後、ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシド(Org.Biomol.Chem., 2003, 1, 767-771)(25.0g、46.2mmol)のメチレンクロリド溶液(200mL)を、-70℃で1時間かけて滴下した。-45℃まで昇温させた後、トリエチルアミン(38.7mL、278mmol)を滴下し、室温まで昇温させた。水(200mL)を加えて反応を停止し、有機層を塩酸(1M、200mL)、水(200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(100mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、アルデヒドを黄色油状物として得た。得られたアルデヒド粗生成物をテトラヒドロフラン(250mL)に溶解し、臭化メチルマグネシウム(100mL、0.96Mテトラヒドロフラン溶液)を-70℃で滴下した。室温まで昇温させた後、塩化アンモニウム水溶液(100mL)で反応を停止し、酢酸エチル

ル(250mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ジアステレオマー混合物を含む残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~2:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(8.23g、32.1%)を無色油状物として単離した。また、ジアステレオマー混合物(~1:1、17.4g)を白色固体として得た。

Rf 0.56(ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.76 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J=9.0$ and 1.5 Hz), 3.47–3.51 (1H, m), 3.66 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.73 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 4.02–4.10 (1H, m), 4.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.69–4.75 (3H, m), 4.82 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.89–4.97 (4H, m), 7.27–7.40 (20H, m);

MS (FAB) m/z : 577 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(6b) ベンゾイル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロール- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(6a)で合成したアルコールの低極性ジアステレオマー化合物(8.70g、15.7mmol)を酢酸エチル(17mL)、メタノール(174mL)に溶解し、氷冷下、希塩酸(2M、0.40mL、0.80mmol)、水酸化パラジウム炭素(20wt%Pd, wet、1.74g)を順次加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。トリエチルアミン(0.30mL、2.1mmol)を加えた後セライト濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にピリジン(87mL)を加えて溶解し、室温で塩化ベンゾイル(10.9mL、93.8mmol)を加え室温で終夜攪拌した。氷冷下、水(0.57mL、32mmol)を加えて室温で2時間攪拌した後、酢酸エチル(100mL)で希釈し、生じた不溶物を濾別した。母液を減圧下濃縮した後、水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を塩酸(1M、20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)、飽和食塩水(20mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル、2:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(9.07g、81.0%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (1.5H, d, $J=6.7$ Hz), 1.52 (1.5H, d, $J=6.7$ Hz), 4.17 (0.5H, dd, $J=10.0$ and 2.0 Hz), 4.39 (0.5H, dd, $J=10.0$ and 2.0 Hz), 5.33–5.37 (1

H, m), 5.68 (0.5H, dd, $J=10.0$ and 3.5 Hz), 5.79–5.89 (1.5H, m), 6.01 (0.5H, t, $J=10.0$ Hz), 6.24 (0.5H, d, $J=7.8$ Hz), 6.30 (0.5H, t, $J=10.0$ Hz), 6.91 (0.5H, d, $J=3.5$ Hz), 7.24–7.70 (15H, m), 7.80–8.20 (10H, m);

MS (FAB) m/z : 737 ($M+Na$)⁺.

(6c) 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(6b)で合成した化合物(13.7g, 19.2mmol)、酢酸ヒドラジン(3.53g, 38.3mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(140mL)を用い、室温で7時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチル(200mL)で希釈し、10%食塩水(150mL×3)、水(100mL×2)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~3:2、V/V)で精製し、標記目的化合物(9.82g, 83.9%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (2.7H, d, $J=6.8$ Hz), 1.54 (0.3H, d, $J=6.8$ Hz), 3.10 (0.9H, brs), 3.94–3.96 (0.1H, m), 4.00 (0.1H, dd, $J=9.8$ and 2.5 Hz), 4.49 (0.9H, dd, $J=10.3$ and 2.0 Hz), 5.04–5.08 (0.1H, m), 5.32–5.38 (2H, m), 5.70–5.76 (1H, m), 5.83–5.84 (0.9H, m), 5.94 (0.1H, t, $J=9.8$ Hz), 6.22 (0.9H, t, $J=9.8$ Hz), 7.24–7.41 (9H, m), 7.45–7.55 (3H, m), 7.80–7.88 (4H, m), 7.98–8.02 (4H, m);

MS (FAB) m/z : 611 ($M+H$)⁺.

(6d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(6c)で合成した化合物(3.00g, 4.91mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.98mL, 9.80mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(75 μ L, 0.50mmol)、メチレンクロリド(30mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(1.40g, 4.92mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.62mL, 4.90mmol)、メチレンクロリド(30mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて得られた標記目的化合物の粗生成物(3.15g)をそのまま次の反応に用いた。

(6e) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-L-

グリセロー β -D-グルコーヘプトピラノシド

(6c)で合成した化合物(2.12g、2.42mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)、メタノール(12mL)に溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液(2M、7.3mL、14.6mmol)を加え、室温で一晩静置した。氷冷下、塩酸(2M、0.85mL)を加えて減圧下溶媒を留去し、水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水(30mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、7:1 $\sim$ 6:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(870mg、86.1%)を白色固体として得た。

^1H NMR(500MHz, MeOH- d_4): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.31 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J=9.4$ and 1.8 Hz), 3.43–3.53 (2H, m), 3.62 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 3.94 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.09–4.13 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.89 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 457 (M+K) $^+$.

(実施例7) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ- β -D-グリセロー β -D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-59)

(7a) ベンジル 2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-7-デオキシ- β -D-グルコーヘプトピラノシド-6-ウロース

オキサリルクロリド(4.60mL、53.6mmol)のメチレンクロリド溶液(180mL)に、ジメチルスルホキシド(7.50mL、106mmol)のメチレンクロリド溶液(20mL)を -70°C で滴下した。同じ温度で20分間攪拌した後、(6a)で得られたジアステレオマー混合物(19.6g、35.3mmol)のメチレンクロリド溶液(190mL)を、 -70°C で滴下した。 -45°C まで昇温させた後、トリエチルアミン(29.6mL、212mmol)を滴下し、室温まで昇温させた。氷冷下、水(200mL)を加えて反応を停止した後、塩酸(1M、200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(100mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1 $\sim$ 4:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化

合物(16.6g、85.1%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.15 (3H, s), 3.50–3.57 (1H, m), 3.66–3.72 (2H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.67 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.76 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.89–4.95 (3H, m), 7.22–7.37 (20H, m);

MS (FAB) m/z : 575 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(7b) ベンジル 2, 3, 4-トリ- O -ベンジルー7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコーヘプトピラノシド

(7a)で合成したケトン(16.6g、30.0mmol)をテトラヒドロフラン(170mL)、エタノール(32mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(1.70g、44.9mmol)を -70°C で加え、室温まで昇温させてから18時間静置した。氷冷下、水(100mL)で反応を停止し、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(32mL)、ヘキサン(170mL)から再結晶し、標記目的化合物(5.83g、35.1%)を白色固体として得た。

Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.55 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J=9.8$ and 4.7 Hz), 3.47–3.51 (2H, m), 3.69 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.94–4.02 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.64 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.92–4.98 (3H, m), 7.24–7.39 (20H, m);

MS (FAB) m/z : 577 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(7c) ベンゾイル 2, 3, 4, 6-テトラ- O -ベンゾイルー7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコーヘプトピラノシド

(7b)で合成した化合物(5.83g、10.5mmol)を酢酸エチル(24mL)、メタノール(116mL)に溶解し、氷冷下、希塩酸(2M、0.26mL、0.52mmol)、水酸化パラジウム炭素(20wt%Pd, wet, 1.20g)を順次加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。トリエチルアミン(0.30mL、2.1mmol)を加えた後セライト濾過し、減圧下

溶媒を留去した。得られた残渣にピリジン(58mL)を加えて溶解し、室温で塩化ベンゾイル(7.30mL、62.8mmol)を加え室温で終夜攪拌した。氷冷下、水(0.57mL、32mmol)を加えて室温で2時間攪拌した後、酢酸エチル(100mL)で希釈し、生じた不溶物を濾別した。母液を減圧下濃縮した後、水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を塩酸(1M、20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)、飽和食塩水(20mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~3:2、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(7.50g、100%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (1.8H, d, $J=6.3$ Hz), 1.52 (1.2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.34 (0.6H, dd, $J=9.8$ and 3.1 Hz), 4.58 (0.4H, dd, $J=10.4$ and 2.5 Hz), 5.32–5.42 (1H, m), 5.64 (0.4H, dd, $J=10.4$ and 3.9 Hz), 5.72–5.77 (1H, m), 5.82 (0.6H, dd, $J=9.8$ and 8.0 Hz), 6.01 (0.6H, t, $J=9.8$ Hz), 6.26 (0.6H, d, $J=8.0$ Hz), 6.28 (0.4H, t, $J=10.4$ Hz), 6.85 (0.4H, d, $J=3.9$ Hz), 7.24–7.63 (15H, m), 7.84–8.10 (10H, m);

MS (FAB) m/z : 737 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(7d) 2, 3, 4, 6-テトラ- O -ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7c)で合成した化合物(5.83g、10.5mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(47mL)に溶解し、酢酸ヒドラジン(1.20g、13.0mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチル(200mL)で希釈し、10%食塩水(150mL $\times$ 3)、水(100mL $\times$ 2)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~3:2、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(3.51g、88.2%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (2.4H, d, $J=6.7$ Hz), 1.55 (0.6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.96 (0.8H, d, $J=4.0$ Hz), 3.83 (0.2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.17 (0.2H, dd, $J=10.0$ and 2.5 Hz), 4.66 (0.8H, dd, $J=10.0$ and 2.6 Hz), 5.04 (0.2H, t, $J=8.6$ Hz), 5.26–5.30 (1H, m), 5.32–5.41 (1H, m), 5.62 (0.2H, t, $J=10.0$ Hz), 5.65 (0.8H, t, $J=10.0$ Hz), 5.77 (0.8H, t, $J=4.0$ Hz), 5.94 (0.2H, t, $J=10.0$ Hz), 6.22 (0.8H, t, $J=10.0$ Hz), 7.24–7.45 (9

H, m), 7.48–7.56 (3H, m), 7.83–7.88 (2H, m), 7.92–8.00 (4H, m), 8.04–8.06 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 611 (M+H)⁺.

(7e) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(2.49g, 4.08mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.82mL、8.18mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(60 μL、0.50mmol)、メチレンクロリド(50mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(1.05g, 3.71mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.52mL、4.10mmol)、メチレンクロリド(25mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて得られた標記目的化合物の粗生成物(2.64g)をそのまま次の反応に用いた。

(7f) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7e)で合成した化合物(2.64g, 3.01mmol)をテトラヒドロフラン(5.2mL)、メタノール(26mL)に溶解し、氷冷下、ナトリウムメトキシド(120mg, 0.621mmol)を加えて、室温で一晩静置した。氷冷下、酢酸(72mg, 1.2mmol)を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、7:1~6:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(850mg, 67.4%)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, J=7.7 Hz), 1.22 (3H, d, J=6.2 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.7 Hz), 3.38–3.36 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.95 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.04–4.07 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 457 (M+K)⁺.

(実施例8) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-L-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-80)

(8a) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

1-ブロモ-4-メトキシベンゼン(2.60mL、20.7mmol)、金属マグネシウム(500mg、20.5mmol)、触媒量のヨウ素、テトラヒドロフラン(12mL)より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル(1.0g、5.15mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に加え、 -50°C で20分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0180] 粗生成物をメタノール(20mL)に溶解し、濃塩酸(0.46mL)、10%パラジウム炭素(320mg)を加え、水素雰囲気下室温で30時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロリド(2mL)を加え、10分攪拌後、ろ過により10%パラジウム炭素を除去し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。粗生成物をテトラヒドロフラン(16mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(490mg)を加え、室温で30分攪拌した。続いて、氷冷下、2mol/L塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、30:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(930mg、収率74%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 3.70 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.37 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.03 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.28 (1H, s)

MS (EI^+) m/z : 244 (M^+).

(8b) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(8a)で合成した化合物(908mg、3.02mmol)、テトラヒドロフラン(9m)、酢酸ビ

ニル(9mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(83mg、0.15mmol)を用い、30℃で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、30:1~5:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(760mg、収率70%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.09 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.5 Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

MS (EI^+) m/z : 286 (M^+).

(8c) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド (6c) で合成した化合物(2.00g、3.28mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.66mL、6.58mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($50\mu\text{L}$ 、0.33mmol)、メチレンクロリド(40mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、(8b)で合成した5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(850mg、2.97mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.42mL、3.31mmol)、メチレンクロリド(20mL)を用い、(1a)と同様の手法を用いて得られた標記目的化合物の粗生成物(1.93g)をそのまま次の反応に用いた。

(8d) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-L-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド

(8c)で合成した(1.93g、2.20mmol)、ナトリウムメトキシド(170mg、0.881mmol)、テトラヒドロフラン(3.8mL)、メタノール(19mL)、酢酸(75mg、1.2mmol)を用いて、(7f)と同様の方法で標記目的化合物(780mg、84.5%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、7:1~6:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J=9.6$ and 1.7 Hz), 3.43-3.54 (2H, m), 3.63 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=6.6$ and 1.7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

, 7.14 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz)

MS (FAB) m/z: 459 (M+K)⁺.

(実施例9) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-80)

(9a) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (7d) で合成した化合物(1. 30g, 2. 13mmol)、トリクロロアセトニトリル(0. 43mL、4. 29mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(30 μL, 0. 20mmol)、メチレンクロリド(26mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、(8b)で合成した5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(550mg, 1. 92mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0. 25mL, 1. 97mmol)、メチレンクロリド(13mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて得られた標記目的化合物の粗生成物(1. 54g)をそのまま次の反応に用いた。

(9b) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(9a)で合成した化合物(1. 54g, 1. 75mmol)、ナトリウムメトキシド(68mg, 0. 35mmol)、テトラヒドロフラン(3mL)、メタノール(26. 5mL)、酢酸(40mg, 0. 67mmol)を用いて、(7f)と同様の方法で標記目的化合物(600mg, 81. 4%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、7:1~6:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, d, J=6.7 Hz), 3.36-3.38 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.00 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.04-4.07 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91(1H, d, J=7.5 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz)

MS (FAB) m/z: 459 (M+K)⁺.

(実施例10) 2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-103)

(10a) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)フェノール

1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンゼン(3.00mL、20.4mmol)、金属マグネシウム(500mg、20.5mmol)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン(12mL)より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル(1.0g、5.15mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に加え、-50℃で20分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0181] 粗生成物をメタノール(34mL)に溶解し、濃塩酸(0.40mL)、10%パラジウム炭素(170mg)を加え、水素雰囲気下室温で30時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロリド(2mL)を加え、10分攪拌後、ろ過により10%パラジウム炭素を除去し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0182] 粗生成物をテトラヒドロフラン(16mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(540mg)を加え、室温で30分攪拌した。続いて、氷冷下、純水(0.54mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.54mL)、純水(1.62mL)を加え、室温で1時間攪拌後、室温で一晩静置した。セライトろ過により固形物を除去し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、30:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(908mg、収率59%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 4.50 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.82 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz)
MS (FAB $^+$) m/z : 298 (M) $^+$.

(10b) 5-アセトキシメチル-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)フェノール

(10a)で合成した化合物(908mg、3.02mmol)をテトラヒドロフラン(9mL)に溶解し、酢酸ビニル(9mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(83mg、0.15mmol)

を加え、30℃で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、30：1～5：1、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（990mg、収率96%）を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.95 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=7.7$ and 1.7 Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

MS (FAB $^+$) m/z : 298 (M) $^+$.

(10c) 5-アセトキシメチル-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(640mg、1.04mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.52mL、3.60mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(16 μ L、0.33mmol)、メチレンクロリド(10mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、(10b)で合成した化合物(340mg、1.00mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.13mL、1.03mmol)、メチレンクロリド(10mL)を用い、(1b)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(250mg、収率26%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.57 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.99 (3H, s), 3.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.84 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J=9.8$ and 2.8 Hz), 4.70 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 5.40 (1H, dd, $J=6.7$ and 2.8 Hz), 5.45 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.70 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=9.8$ and 7.9 Hz), 6.00 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 6.90-7.06 (7H, m), 7.27-7.56 (12H, m), 7.82-8.01 (8H, m)

MS (FAB $^+$) m/z : 955 (M+Na) $^+$.

(10d) 2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(10c)で合成した化合物(250mg、0.27mmol)、炭酸カリウム(370mg、2.68mmol)、メタノール(8mL)、メチレンクロリド(2mL)を用い、(1c)と同様の手法を用いて、標記目的化合物(65mg、収率51%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 3.36–3.37 (2H, m), 3.46–3.47 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J=6.5$ and 3.7 Hz), 4.11 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

MS (FAB) m/z : 513 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(実施例11) 3-(4-エチルベンジル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-53)
(11a) 3-(4-エチルシベンジル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(200mg、0.28mmol)をメチレンクロリド(6mL)に溶解し、氷冷下、30%臭化水素酢酸溶液(0.40mL)を加えた後に、室温で22時間撹拌した。トルエン(6mL)で希釈し、減圧下溶媒を留去した。続いて、残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。トルエン(2mL)を加え、減圧下共沸を行い、ブロモ糖(140mg)を黄色アモルファスとして得た。得られたブロモ糖は精製せずに次に用いた。

[0183] 3-(4-エチルベンジル)-4,6-ジメチル-2-ヒドロキシピリジン(EP1405859A1)(50mg、0.21mmol)とブロモ糖(140mg、0.21mmol)、メチレンクロリド(2mL)に溶解し、炭酸銀(57mg、0.21mmol)を加え、遮光条件下室温で12日間撹拌した。セライトろ過を行うことで反応溶液から固形物を除去し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて原点物質を除去し、得られた標記目的化合物の粗生成物(130mg)をそのまま次の反応に用いた。

(11b) 3-(4-エチルベンジル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(11a)で合成した化合物の組成生物(130mg、0.16mmol)をメタノール/メチレンクロリド(6mL/1.5mL)に溶解し、炭酸カリウム(210mg、1.51mmol)を加え、

室温で一晩攪拌した。セライトろ過を行い過剰の炭酸カリウムを除去した後、適量の酢酸を加え中和し、減圧下溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン／メチレンクロリドから結晶化し、標記目的化合物(18mg、収率18%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.16 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.33–3.39 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.89(1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.96–4.02 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 5.89 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.72 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=7.8$ Hz)

MS (FAB) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例12) 3-(4-エチルベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-50)

(12a) 2-ベンジルオキシ-6-メチルニコチンアルデヒド

2-ベンジルオキシ-6-メチルニコチノニトリル(4.0g、17.8mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させ、氷冷下、1.01mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(44mL、44mmol)に滴下し、氷冷下6時間攪拌した。反応液に、MeOH(2ml)を加え、10分攪拌後に、2N塩酸(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で希釈し、分液後、得られた油層を飽和炭酸水素ナトリウム水(100mL)、飽和食塩水(100mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1、V/V)を用いて精製し、油状の標記目的化合物(2.33g、収率58%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.53 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.33–7.51 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.4 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(12b) 2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-3-イル-4-エチルフェニルメタノール

1-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.54mL、3.90mmol)をテトラヒドロフラン(20

mL)に溶解し、 -78°C に冷却後、 1.42mol/L n -ブチルリチウムの n -ペンタン溶液(5.54mL 、 7.87mmol)を加え30分攪拌した。反応溶液を(12a)で合成した化合物(688mg 、 3.03mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に加え、 0°C に昇温し30分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、水層を酢酸エチル(20mL)で抽出し、油層を飽和食塩水(20mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、 $30:1\sim 10:1$, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(900mg 、収率 89%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz , CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 2.64 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.81 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.38 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.24–7.32 (7H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)

MS (FAB) m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

(12c) 2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-3-イル-4-エチルフェニルメチルアセテート

(12b)で合成した化合物(900mg 、 2.70mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、無水酢酸(0.92mL 、 8.14mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(32mg 、 0.26mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、 $30:1$, V/V)を用いて精製し、油状の標記目的化合物(990mg 、収率 86%)を得た。

^1H NMR(400MHz , CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.62 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 5.37 (2H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.34–7.26 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (FAB) m/z : 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

(12d) 3-(4-エチルベンジル)-6-メチルピリジン-2-オール

(12c)で合成した化合物(990mg 、 2.64mmol)をメタノール/テトラヒドロフラン(

6mL/1.5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(99mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロリド(2mL)を加え、10分攪拌後、ろ過により10%パラジウム炭素を除去し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記目的化合物(520mg、収率88%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.62 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.80 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 11.7 (1H, brs)

MS (EI^+) m/z : 227 (M^+).

(12e) 3-(4-エチルシベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(200mg、0.28mmol)、メチレンクロリド(6mL)、30%臭化水素酢酸溶液(0.40mL)を用いて、(11a)と同様の方法で、ブロモ糖を調製し、続いて、3-(4-エチルベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチルピリジン(58mg、0.26mmol)、メチレンクロリド(2mL)、炭酸銀(74mg、0.27mmol)を用いて(11a)と同様の方法で、標記目的化合物の粗生成物(140mg)を得た。

(12f) 3-(4-エチルベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(12e)で合成した化合物の粗生成物(140mg、0.17mmol)、メタノール(6mL)、メチレンクロリド(1.5mL)、炭酸カリウム(240mg、1.74mmol)を用いて、(11a)と同様の方法で、標記目的化合物(27mg、収率26%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.16 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.36-3.37 (2H, m), 3.49-3.50 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.94 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.97-4.01 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz)

MS (FAB) m/z : 404 (M+H)⁺.

(実施例13) 3-(4-エチルベンジル)ピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-1)

(13a) 2-ベンジルオキシピリジン-3-イル-4-エチルフェニルメタノール

1-ブロモ-4-エチルベンゼン(0.78mL、5.05mmol)、テトラヒドロフラン(25mL)、1.42mol/L t-ブチルリチウムのn-ペンタン溶液(7.90mL、11.2mmol)、2-ベンジルオキシピリジン-3-カルボアルデヒド(1.0g、4.09mmol)を用いて、(12b)と同様の手法により油状の標記目的化合物(520mg、収率35%)を得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J=7.8 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.8 Hz), 2.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 5.38 (2H, s), 5.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.92 (1H, dd, J=7.3 and 4.9 Hz), 7.15 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.24-7.33 (7H, m), 7.67 (1H, dd, J=7.3 and 2.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J=4.9 and 2.0 Hz)

MS (EI⁺) m/z : 319 (M)⁺.

(13b) 2-ベンジルオキシピリジン-3-イル-4-エチルフェニルメチルアセテート

(13a)で合成した化合物(520mg、1.03mmol)、ピリジン(5mL)無水酢酸(0.5mL、4.07mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(19mg、0.16mmol)を用いて、(12c)と同様の手法により油状の標記目的化合物(510mg、収率86%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.10 (3H, s), 2.63 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.37 (2H, d, J=3.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J=7.4 and 5.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.23-7.34 (7H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.4 and 1.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J=5.0 and 1.8 Hz)

MS (FAB) m/z : 362 (M+H)⁺.

(13c) 3-(4-エチルベンジル)ピリジン-2-オール

(12b)で合成した化合物(510mg、1.41mmol)、10%パラジウム炭素(51mg)、メタノール(4mL)テトラヒドロフラン(1mL)を用いて(12d)と同様の手法により標記目的化合物(300mg、収率100%)を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.85 (2

H, s), 6.17 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=6.6 and 1.8 Hz), 7.13–7.19 (4H, m), 7.23 (1H, dd, J=6.6 and 1.8 Hz), 11.9 (1H, brs)

MS (FAB) m/z: 214 (M+H)⁺.

(13d) 3-(4-エチルシベンジル)ピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(200mg、0.28mmol)、メチレンクロリド(6mL)、30%臭化水素酢酸溶液(0.40mL)を用いて、(11a)と同様の方法で、ブロモ糖を調製し、続いて、3-(4-エチルベンジル)-2-ヒドロキシピリジン(60mg、0.26mmol)、メチレンクロリド(2mL)、炭酸銀(92mg、0.33mmol)を用いて(11a)と同様の方法で、標記目的化合物の粗生成物(130mg)を得た。

(13e) 3-(4-エチルベンジル)ピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(13d)で合成した化合物の粗生成物(130mg、0.16mmol)、メタノール(6mL)、メチレンクロリド(1.5mL)、炭酸カリウム(220mg、1.59mmol)を用いて、(11a)と同様の方法で、標記目的化合物(31mg、収率28%)を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ 1.15 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.59 (3H, q, J=7.6 Hz), 3.35–3.43 (2H, m), 3.46–3.53 (1H, m), 3.90 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.00 (1H, d, J=15.2 Hz), 3.99–4.03 (1H, m), 5.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.4 and 5.1 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J=7.4 and 1.9 Hz), 7.98 (1H, dd, J=5.1 and 1.9 Hz)

MS (FAB) m/z: 390 (M+H)⁺.

(実施例14) 3-(4-メトキシベンジル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-54)

(14a) 3-(4-メトキシベンジル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(200mg、0.28mmol)、メチレンクロリド(6mL)、30%臭化水素酢酸溶液(0.40mL)を用いて、(11a)と同様の方法で、ブロモ糖を調製し、

続いて、3-(4-メトキシベンジル)-4,6-ジメチル-2-ヒドロキシピリジン(EP1405859A1)(60mg、0.26mmol)、メチレンクロリド(2mL)、炭酸銀(92mg、0.33mmol)を用いて(11a)と同様の方法で、標記目的化合物の粗生成物(118mg)を得た。
(14b) 3-(4-メトキシベンジル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(14a)で合成した化合物の粗生成物(118mg、0.14mmol)、メタノール(6mL)、メチレンクロリド(1.5mL)、炭酸カリウム(195mg、1.41mmol)を用いて、(11a)と同様の方法で、標記目的化合物(47mg、収率40%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.17 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.87 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

MS (FAB) m/z : 420 ($M+H$) $^+$.

(実施例15) 3-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-52)

(15a) 2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-3-イル-4-メトキシフェニルメタノール

4-ブロモアニソール(0.82mL、4.45mmol)、2.64mol/Ln-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.68mL、4.44mmol)、テトラヒドロフラン(20mL)、(12a)で合成した化合物(720mg、3.17mmol)を用いて、(12b)と同様の手法により標記目的化合物(940mg、収率85%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.44 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.39 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.35 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J=7.5$ Hz)

MS (FAB) m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

(15b) 2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-3-イル-4-メトキシフェニルメチルアセテート

(15a)で合成した化合物(940mg、2.71mmol)、ピリジン(10mL)無水酢酸(0.

92mL、8.14mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(33mg、0.26mmol)を用いて、(12c)と同様の手法により油状の標記目的化合物(1.00g、収率98%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.08 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.36 (2H, d, $J=3.5$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26–7.32 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.4$ Hz)

MS (FAB) m/z : 378 ($M+H$) $^+$.

(15c) 3-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリジン-2-オール

(15b)で合成した化合物(1.00g、2.65mmol)、10%パラジウム炭素(100mg)、メタノール(6mL)テトラヒドロフラン(1.5mL)を用い(12d)と同様の手法により標記目的化合物(600mg、収率98%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.26 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.78 (3H, s), 5.92 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 11.9 (1H, brs)

MS (EI^+) m/z : 229 (M) $^+$.

(15d) 3-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で合成した化合物(200mg、0.28mmol)、メチレンクロリド(6mL)、30%臭化水素酢酸溶液(0.40mL)を用いて、(11a)と同様の方法で、ブロモ糖を調製し、続いて、3-(4-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-4-メチルピリジン(64mg、0.28mmol)、メチレンクロリド(2mL)、炭酸銀(92mg、0.33mmol)を用いて(11a)と同様の方法で、標記目的化合物の粗生成物(120mg)を得た。

(15e) 3-(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(15d)で合成した化合物の粗生成物(120mg、0.15mmol)、メタノール(6mL)、メチレンクロリド(1.5mL)、炭酸カリウム(200mg、1.45mmol)を用いて、(11a)と同様の方法で、標記目的化合物(42mg、収率37%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.16 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.36–3.37 (2H, m)

), 3.49–3.51 (2H, m), 3.75(3H, s), 3.82(1H, d, J=15.3 Hz), 3.91 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.96– 4.01 (1H, m), 5.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.4 Hz)

MS (FAB) m/z: 406 (M+H)⁺.

(実施例16) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-5)

(6c)で合成した化合物(203mg、0.33mmol)をメチレンクロリド(4mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(168 μL、1.66mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(10 μL、0.067mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウムクロリド、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、イミダート(0.25g)を黄色油状物として得た。得られたイミダート(0.25g)及びN-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(WO2002/064606)(0.10g、0.28mmol)をメチレンクロリド(5mL)に溶解し、モレキュラーシーブ(4 Å)を少量加え、氷冷下、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(35 μL、0.28mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1→2:1、V/V)を用いて精製し、5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド(0.30g)を無色油状の粗生成物として得た。得られたグリコシド体(0.30g)をメタノール(3mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.10g)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン(1mL)を加え、さらに室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下留去すると、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド(0.28g)を淡褐色油状の粗生成物として得た。得られたアミノ体(0.28g)をメチレンクロリド(3mL)-メタノール(15mL)の混合溶媒に溶解し、炭

酸カリウム(0.38g、2.75mmol)を加え、水を5滴滴下し、室温で3時間攪拌した。室温で一晩放置した後、不溶物を濾去し、酢酸を用いて中和した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1、V/V)を用いて精製し、得られた淡黄色油状物質に酢酸エチル、ヘキサンを加え結晶化させ、これを濾取すると5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(32mg、収率29%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.18 (1H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.61 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 3.91 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.06-4.12 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J=8.0$ and 2.3 Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 403 (M) $^+$.

(実施例17) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-10)

(3c)で合成した化合物(0.20g、0.36mmol)、メチレンクロリド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.18mL、1.78mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(11μL、0.074mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0.26g)を合成した。得られたイミダート(0.26g)及びN-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(0.11g、0.30mmol)、メチレンクロリド(5mL)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(39μL、0.31mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド(0.30g)を無色油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.30g)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(1mL)、10%パラジウム炭素(0.10g)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル

ル 4-*O*-アセチル-4-*C*-メチル-2, 3, 6-トリ-*O*-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド(0.26g)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(0.26g)、メチレンクロリド(3mL)、メタノール(15mL)、炭酸カリウム(0.42g、3.04mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-*C*-メチル-β-D-グルコピラノシド(44mg、収率36%)を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.12 (3H, s), 1.18 (3H, t, J=7.7 Hz), 2.57 (2H, q, J=7.7 Hz), 3.41-3.44 (3H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.81 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.89-3.94 (2H, m), 4.83 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J=8.1 and 2.2 Hz), 6.64 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 7.04 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.9 Hz); MS (FAB) m/z: 403 (M)⁺.

(実施例18) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 5-*C*-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-9)

(4c)で合成した(203mg、0.33mmol)、メチレンクロリド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(168 μL、1.66mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(10 μL、0.067mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0.28g)を合成した。得られたイミダート(0.28g)及びN-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(0.10g、0.28mmol)、メチレンクロリド(4mL)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(35 μL、0.28mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-5-*C*-メチル-β-D-グルコピラノシド(0.37g)を淡黄色粘性油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.37g)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(3mL)、10%パラジウム炭素(0.10g)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-5-*C*-メチル-β-D-グルコピラノシド(85mg)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(85mg)、メチレンクロリド(2mL)、メタノール(5mL)、炭酸カリウム(143mg、1.03mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 5-*C*-メチル-β-D-グルコピラノシド(18mg、収率16%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.28 (3H, s), 2.57 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.41–3.65 (5H, m), 3.81 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.92 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J=7.9$ and 2.3 Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例19) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-5)

(7d)で合成した2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(600mg、0.98mmol)、メチレンクロリド(12mL)、トリクロロアセトニトリル(496 μL 、4.91mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(29 μL 、0.19mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0.75g)を合成した。得られたイミダート(0.75g)及びN-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(361mg、1.00mmol)、メチレンクロリド(15mL)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(127 μL 、1.00mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.80g)を淡黄色油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.40g)、メタノール(4mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、10%パラジウム炭素(0.10g)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(143mg)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(40mg)、メチレンクロリド(0.5mL)、メタノール(2.5mL)、炭酸カリウム(67mg、0.48mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(5mg、収率9%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.31–3.44 (4H, m), 3.83 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 3.91 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.06–4.09 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J=8.1$ and 2.2 Hz),

6.58 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2 Hz);

MS (FAB) m/z: 404 (M+H)⁺.

(実施例20) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-9)

2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-α, β-D-グルコピラノシド(Liebig's Ann.Chem., GE, 1992, 7, 747-758) (0.52g, 1.09mmol)、メチレンクロリド(10mL)、トリクロロアセトニトリル(0.55mL, 5.45mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(33μL, 0.22mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0.69g)を合成した。得られたイミダート(0.69g)及びN-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(0.39g, 1.08mmol)、メチレンクロリド(10mL)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.28mL, 2.21mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(0.88g)を白色粉末の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.56g)、メタノール(6mL)、テトラヒドロフラン(6mL)、10%パラジウム炭素(0.30g)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(0.46g)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(0.46g)、メチレンクロリド(5mL)、メタノール(25mL)、炭酸カリウム(0.93g, 6.73mmol)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(0.17g、収率66%)を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.41-1.50 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.30-3.36 (2H, m), 3.60 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.66-3.71 (2H, m), 3.82 (1H, d, J=15.1 Hz), 3.92 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.79 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.33 (1H, dd, J=8.2 and 2.3 Hz), 6.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.2 Hz);

MS (FAB) m/z: 374 (M+H)⁺.

(実施例21) 5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコヘプトピラノシド(例示化合物番号1-23)

(21a) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジルアセテート

5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(1.00g、3.49mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、ベンジルブロマイド(0.46mL、3.87mmol)及び炭酸カリウム(0.72g、5.21mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1、V/V)を用いて精製すると、標記目的化合物(1.32g、収率100%)を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.07-7.11 (3H, m), 7.32-7.39 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 376 (M) $^+$.

(21b) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジルアルコール

(21a)で得られた化合物(1.32g、3.51mmol)をメタノール(10mL)-テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、2規定水酸化カリウム水溶液(10mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷水にあげ、2N塩酸で中和した後、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると標記目的化合物(1.25g)を無色油状の粗生成物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.07-7.12 (3H, m), 7.31-7.39 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 334 (M) $^+$.

(21c) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンズアルデヒド

(21b)で得られた化合物(1.25g)をメチレンクロリド(20mL)に溶解し、二酸化マンガラン(3.25g、37.4mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。室温で一晩放置した後、さらに室温で10時間撹拌した。室温で2日間放置した後、不溶物を濾去し、溶媒を

減圧下留去すると、標記目的化合物(1. 23g)を白色粉末の粗生成物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25–7.26 (1H, m), 7.33–7.41 (6H, m), 7.44 (1H, s), 9.93 (1H, s).

(21d) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニルカルボン酸

(21c)で得られた化合物(1. 20g)をターシャルブチルアルコール-テトラヒドロフラン-水(5:2:1)の混合溶媒(32mL)に溶解し、2-メチル-2-ブテン(1. 53mL、14. 4mmol)リン酸二水素ナトリウム二水和物(0. 84g、5. 38mmol)及び亜塩素酸ナトリウム(0. 98g、10. 8mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、2規定塩酸で中和した後、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に酢酸エチル及びヘキサンを加え結晶化させ、不溶物を濾取すると標記目的化合物(1. 07g、収率88%)を白色粉末として単離した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.35–7.38 (5H, m), 7.65–7.67 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 348 (M) $^+$.

(21e) N-{3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル

(21d)で得られた化合物(1. 05g、3. 01mmol)をジオキサン(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(1. 01mL、7. 25mmol)及びジフェニルリン酸アジド(1. 00g、3. 63mmol)のジオキサン溶液(10mL)を加え、1時間加熱還流した。ベンジルアルコール(1. 24mL、12. 0mmol)を加え、さらに1時間加熱還流した後、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製すると標記目的化合物(1. 56g)を無色油状の粗生成物として単離した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

z), 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26–7.40 (11H, m).

(21f) 5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(21e)で得られた化合物(1.56g)、メタノール(20mL)、テトラヒドロフラン(5mL)、10%パラジウム炭素(0.50g)を用いて、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、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1→2:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.43g、収率62%)を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.57 (2H, brs), 3.78 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.52 (1H, s), 6.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.25 (1H, dd, J=8.0 and 2.3 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz);

MS (FAB) m/z: 229 (M) $^+$.

(21g) N-{3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル

(21f)で得られた化合物(0.42g、1.83mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(0.68g、2.73mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩放置した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1→3:1、V/V)を用いて精製すると標記目的化合物(0.62g、収率93%)を淡褐色粉末として単離した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.19 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.12–7.14 (3H, m), 7.34–7.40 (5H, m);

MS (FAB) m/z: 363 (M) $^+$.

(21h) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコピラノシド

(6c)で合成した2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(203mg、0.33mmol)、メチレンクロリド(4 mL)、トリクロロアセトニトリル(168 μ L、1.66mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.

4. 0]ー7ーウンデセン(10 μ L、0. 067mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0. 26g)を合成した。得られたイミダート(0. 26g)及び(21g)で合成したNー{3ーヒドロキシー4ー(4ーメトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル(0. 10g、0. 28mmol)、メチレンクロリド(4mL)、三フッ化ホウ素ージエチルエーテル錯体(35 μ L、0. 28mmol)を用いて(16)と同様の方法で5ーベンジルオキシカルボニルアミノー2ー(4ーメトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6ーテトラーOーベンゾイルー7ーデオキシーLーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド(0. 17g)を無色粘性油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(157mg)、メタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、10%パラジウム炭素(0. 10g)を用いて(16)と同様の方法で5ーアミノー2ー(4ーメトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6ーテトラーOーベンゾイルー7ーデオキシーLーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド(153mg)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(151mg)、メチレンクロリド(1mL)、メタノール(5mL)、炭酸カリウム(0. 23g、1. 66mmol)を用いて(16)と同様の方法で5ーアミノー2ー(4ーメトキシベンジル)フェニル 7ーデオキシーLーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド(28mg、収率27%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.17–3.20 (1H, m), 3.41–3.49 (2H, m), 3.58–3.63 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.88 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.08–4.10 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J=8.0$ and 2.2 Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.77–6.80 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 405 (M) $^+$.

(実施例22) 5ーアミノー2ー(4ーメトキシベンジル)フェニル 5ーCーメチルー β ーDーグルコピラノシド(例示化合物番号1ー27)

(4c)で合成した2, 3, 4, 6ーテトラーOーベンゾイルー5ーCーメチルー α , β ーDーグルコピラノシド(203mg、0. 33mmol)、メチレンクロリド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(168 μ L、1. 66mmol)及び1, 8ージアザビシクロ[5. 4. 0]ー7ーウンデセン(10 μ L、0. 067mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0. 25g)を合成した。得られたイミダート(0. 25g)及び(21g)で合成したNー{3ーヒドロキシー4ー(4ーメトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル(0. 10g、0. 28mmol)、メチ

レンクロリド(4mL)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(35 μ L、0.28mmol)を用いて(16)と同様の方法で5－ベンジルオキシカルボニルアミノ－2－(4－メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－5－C－メチル－ β －D－グルコピラノシド(0.18g)を淡黄色油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.18g)、メタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、10%パラジウム炭素(0.10g)を用いて(16)と同様の方法で5－アミノ－2－(4－メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－5－C－メチル－ β －D－グルコピラノシド(0.15g)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(0.15g)、メチレンクロリド(2mL)、メタノール(5mL)、炭酸カリウム(0.25g、1.80mmol)を用いて(16)と同様の方法で標的化合物(17mg、収率15%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.28 (3H, s), 3.40–3.65 (5H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 3.88 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=7.8$ and 2.4 Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.76–6.79 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz):

MS (FAB) m/z : 405 (M) $^+$.

(実施例23) 5－アミノアセチルアミノ－2－(4－エチルベンジル)フェニル 7－デオキシ－D－グリセロ－ β －D－グルコヘプトピラノシド(例示化合物番号1－107)

(実施例19)の中間体として得られた5－アミノ－2－(4－エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－7－デオキシ－D－グリセロ－ β －D－グルコヘプトピラノシド(60mg、0.073mmol)をメチレンクロリド(1mL)に溶解し、N－(ターシャリブトキシカルボニル)グリシン(15mg、0.086mmol)、トリエチルアミン(20 μ L、0.14mmol)及び1－エチル－3－(3’－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(17mg、0.089mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。室温で一晩放置した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル、3：1→2：1、V/V)を用いて精製し、5－ターシャリブトキシカルボニルアミノアセチルアミノ－2－(4－エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－7－デオキシ－D－グリセロ－ β －

D-グルコーヘプトピラノシド(35mg)を無色油状の粗生成物として合成した。得られた5-ターシャリプトキシカルボニルアミノアセチルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコーヘプトピラノシド(34mg)をジオキサン(1mL)に溶解し、4規定塩酸/ジオキサン(1ml)を加えた。室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下留去すると、5-アミノアセチルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコーヘプトピラノシド(35mg)を無色油状の粗生成物として合成した。得られたアミン塩酸塩(35mg)、メチレンクロリド(0.5mL)、メタノール(2.5mL)を用いて(16)と同様の方法で5-アミノアセチルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコーヘプトピラノシド(7mg、収率21%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.31-3.39 (4H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.06-4.09 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=1.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 460 (M) $^+$.

(実施例24) 5-メチルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-46)

(実施例19)の中間体として得られた5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコーヘプトピラノシド(0.20g, 0.21mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、ヨウ化メチル(26 μL , 0.42mmol)及び水素化ナトリウム(55重量%)(14mg, 0.32mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。ヨウ化メチル(26 μL , 0.42mmol)及び水素化ナトリウム(55重量%)(14mg, 0.32mmol)を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1、V/

V)を用いて精製し、5-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.12g)を淡黄色油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.12g)をメタノール(1mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(60mg)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、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1→2:1、V/V)を用いて精製し、2-(4-エチルベンジル)-5-メチルアミノフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(18mg)を淡黄色油状の粗生成物として合成した。得られたメチルアミノ体(18mg)、メチレンクロリド(0.2mL)、メタノール(1mL)、炭酸カリウム(28mg、0.20mmol)を用いて(16)と同様の方法で2-(4-エチルベンジル)-5-メチルアミノフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(5mg、収率6%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.74 (3H, s), 3.30-3.49 (4H, m), 3.83 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.91 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.02-4.07 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=8.2$ and 2.1 Hz), 6.48 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 417 (M) $^+$.

(実施例25) 5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-23)

(7d)で合成した2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-α, β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(202mg、0.33mmol)、メチレンクロリド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.17mL、1.68mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($10\mu\text{L}$ 、0.067mmol)を用いて(16)と同様の方法でイミダート(0.25g)を合成した。得られたイミダート(0.25g)及び(21g)で合成したN-{3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル(0.10g

、0.28mmol)、メチレンクロリド(4mL)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(35 μ L、0.28mmol)を用いて(16)と同様の方法で5－ベンジルオキシカルボニルアミノ－2－(4－メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－7－デオキシ－D－グリセロ－ β －D－グルコ－ヘプトピラノシド(0.20g)を無色油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.19g)、メタノール(2mL)、テトラヒドロフラン(2mL)、10%パラジウム炭素(0.10g)を用いて(16)と同様の方法で5－アミノ－2－(4－メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－ベンゾイル－7－デオキシ－D－グリセロ－ α , β －D－グルコ－ヘプトピラノシド(0.17g)を粗生成物として合成した。得られたアミノ体(0.16g)、メチレンクロリド(2mL)、メタノール(10mL)、炭酸カリウム(0.27g、1.95mmol)を用いて(16)と同様の方法で5－アミノ－2－(4－メトキシベンジル)フェニル 7－デオキシ－D－グリセロ－ β －D－グルコ－ヘプトピラノシド(26mg、収率25%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.34–3.36 (2H, m), 3.41–3.44 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.88 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.04–4.11 (1H, m), 4.81 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J=7.9$ and 2.2 Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.76–6.79 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 405 (M) $^+$.

(実施例26) 2－(4－エチルベンジル)－5－ヒドロキシメチルフェニル 4－デオキシ－ β －D－グルコピラノシド(例示化合物番号2－1)

(26a) 5－アセトキシメチル－2－(4－エチルベンジル)フェニル 2, 3, 6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－ β －D－グルコピラノシド

2, 3, 6－トリ－4－O－ベンゾイル－4－デオキシ－D－グルコピラノシド(Liebigs Ann.Chem,GE,1992,7,747-758) (1.20g、2.52mmol)をメチレンクロリド(8mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(750 μ L、7.48mmol)及び1, 8－ジアザビスクロ[5.4.0]－7－ウンデセン(40 μ L、0.27mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、イミダート(1.61g、crude)を茶褐色アモルファスとして得

た。5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(W02002/064606) (655mg、2.29mmol)をメチレンクロリド(8mL)に溶解し、イミダート(1.61g、crude)を加え、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(45 μ L、0.36mmol)のメチレンクロリド溶液(2mL)を滴下し、0°Cで2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(95 μ L)を加え、減圧下溶媒を留去したのち酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~3:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.56g、91.2%)を淡黄色アモルファスとして単離した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.99 (1H, dd, $J=24.8, 12.7$ Hz), 2.03 (3H, s), 2.51 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.56 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.81 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.27-4.31 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 4.90 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.49-5.56 (1H, m), 5.80 (1H, dd, $J=9.2, 8.0$ Hz), 6.91 (6H, s), 7.08-7.61 (10H, m), 7.95 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 743 ($M+H$) $^+$.

(26b) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

(26a)で合成した化合物(1.56g、2.10mmol)にメタノール(10mL)、炭酸カリウム(2.91g、21.05mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2-プロパノール:メチレンクロリド、1:15~1:10~1:5、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(666mg、81.6%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.47 (1H, dd, $J=24.3, 11.8$ Hz), 1.99 (1H, ddd, $J=12.7, 5.3, 1.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.39 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 3.59 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.04 (1H,

d, J=14.9 Hz), 4.54 (2H, s), 4.88 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=4.0 Hz);

MS (FAB) m/z: 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺.

(実施例27) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-6)

(27a) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル β-D-グルコピラノシド

(2b)で合成した化合物(35.5g、45.9mmol)を1,4-ジオキサン(175mL)およびメタノール(175mL)に溶解後、氷冷下2M水酸化ナトリウム水溶液(11.4mL、22.8mmol)を滴下し、0°Cで1時間半撹拌した。反応液に2M塩酸(9.1mL、18.3mmol)を加えて中和し、トルエン(100mL)で希釈して減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(450mL)で希釈し、飽和食塩水(50mL)で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~1:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(19.8g、収率59%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=1.14 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.50(2H, q, J=7.6 Hz), 3.48 (3H, s), 3.68(1H, d, J=15.2 Hz), 3.77 (1H, dd, J=10.6 and 7.8 Hz), 3.79 (1H, d, J=15.7 Hz), 4.06-4.00 (1H, m), 4.48 (2H, d, J=3.9 Hz), 4.59 (1H, dd, J=11.9 and 5.7 Hz), 4.78 (1H, dd, J=12.2 and 2.3 Hz), 5.37 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.81-5.72 (2H, m), 6.93-6.87 (7H, m), 7.62-7.09 (12H, m), 7.90 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.0 Hz)

MS(FAB) m/z: 731 (M + H)⁺.

(27b) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-O-メチル-β-D-グルコピラノシド

(27a)で合成した化合物(26.7g、36.6mmol)を、メチレンクロリド(270mL)に溶解後、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.34g、1.8mmol)及び、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(3.97mL、43.9mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、トリエチルアミン(0.5mL、3.59mmol)を加え、反応溶媒を半量程度まで減圧

下留去し、酢酸エチル(300mL)で希釈した。これを飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

[0184] 得られた粗生成物を1, 4-ジオキサン(200mL)およびメタノール(100mL)に溶解後、2M水酸化ナトリウム水溶液(145mL、290mmol)を滴下し、40°Cに加温して1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し残渣を酢酸エチル(400mL)および15%食塩水(100mL)に注ぎ、有機層を飽和食塩水(50mL)で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(17. 2g、収率95%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.88–1.50 (6H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.22 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 3.32–3.31 (1H, m), 3.42–3.39 (1H, m), 3.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 3.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J=12.0$ and 4.6 Hz), 3.83–3.85 (1H, m), 3.92–3.88 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.05 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 4.45 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 4.69 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.70–4.68 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=7.3$ and 4.4 Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.15 (1H, s)

MS(FAB) m/z : 503 ($M + H$) $^+$.

(27c) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-O-メチル-6-O-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシアセチル- β -D-グルコピラノシド

テトラヒドロフラン-2-イルオキシ酢酸 エチルエステル(J.Chem.Soc., 1956, 2124–2126) (11. 7g、62. 0mmol)をエタノール(120mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(31mg、62. 0mmol)を加えた後、40°Cで1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、トルエン(50mL)で2回共沸を行った。得られた残渣に2, 4, 6-トリメチルピリジン(60mL、0. 46mol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(40mL)を加え、(27b)で合成した化合物(12. 5g、24. 9mmol)および、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8. 4g、62. 0mmol)を加えた。この懸濁液を0°Cに冷却し、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(11. 9g、62. 0m

mol)を加え、そのまま4時間攪拌した。反応終了後、水(30mL)を注ぎ、酢酸エチル(300mL)で希釈後、有機層を2M塩酸(230mL、0.46mol)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:3、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(7.54g、収率47%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.86–1.49 (12H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.16 (1H, t, $J=9.4$ Hz), 3.44–3.41 (1H, m), 3.56–3.47 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.65–3.59 (1H, m), 3.83–3.78 (1H, m), 3.93–3.88 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.23–4.21 (2H, m), 4.34–4.28 (1H, m), 4.44 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.72–4.64 (3H, m), 4.91–4.87 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (1H, s)

MS(FAB) m/z : 683 ($M + K$) $^+$.

(27d) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル- β -D-グルコピラノシド

(27c)で合成した化合物(5.98g、9.27mmol)をメタノール(60mL)に溶解し、氷冷下、2M塩酸(9.3mL、18.6mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム(1.56g、18.6mmol)を加えて中和し、溶媒を半量程度まで減圧下留去した。残渣を酢酸エチル(200mL)で希釈し、飽和食塩水(50mL)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2-プロパノール:メチレンクロリド、7:93、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(2.89g、収率65%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.14 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J=9.2$ and 7.6 Hz), 3.57 (3H, s), 3.60–3.55 (1H, m), 3.68–3.64 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.14 (2H, s), 4.32 (1H, dd, $J=11.9$ and 6.1 Hz), 4.45 (1H, dd, $J=11.7$ and 2.3 Hz), 4.55 (2H, s), 4.88 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13–7.05 (5

H, m)

MS(FAB) m/z: 515 (M + K)⁺.

(実施例28) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-デオキシ-6-O-ヒドロキシアセチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-5)

(28a) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

(26a)で合成した化合物(6.42g, 5.91mmol)を、メタノール(30mL)及び1,4-ジオキサン(30mL)に溶解し、氷冷下、2M水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL, 3.0mmol)を加え、0°Cで15分間攪拌した。反応液を2M塩酸水溶液(1.4mL, 2.8mmol)で中和し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~2:1~1:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.30g、収率31.4%)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.54-1.61 (1H, br, d, J=27.0 Hz), 1.96 (1H, dd, J=23.8, 11.8 Hz), 2.50 (2H, q, J=7,8 Hz), 2.54 (1H, m), 3.69 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.80 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.26-4.30 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.50 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.47-5.54 (1H, m), 5.79 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz), 6.90 (6H, s), 7.08-7.61 (10H, m), 7.94 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.99 (2H, d, J=7.1 Hz), 8.08 (2H, d, J=7.0 Hz);

MS (FAB) m/z: 699 (M-H)⁺.

(28b) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

(28a)で合成した化合物(2.53g, 3.61mmol)を、メチレンクロリド(25mL)に溶解し、氷冷下、p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg, 0.18mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(390 μL, 4.31mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下トリエチルアミン(50 μL)で中和後、酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリ

カゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、6：1～4：1、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（2.60g、収率91.9%）を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.48–1.85 (8H, m), 2.96–3.13 (1H, m), 2.51 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.56 (1H, m), 3.42–4.52 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.77–3.89 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.44–4.55 (2H, m), 4.61 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 5.32–5.35 (1H, m), 5.48–5.54 (1H, m), 5.79 (1H, dd, $J=9.8, 7.8$ Hz), 6.90 (6H, s), 7.09 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.32–7.41 (4H, m), 7.44–7.53 (4H, m), 7.56–7.60 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.07 (2H, d, $J=7.1$ Hz);

MS (FAB) m/z : 783 ($\text{M}-\text{H}$)⁺, 807 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

(28c) 2-（4-エチルベンジル）-5-（テトラヒドロフラン-2-イル）オキシメチルフェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

(28b)で合成した化合物（2.60g、3.31mmol）を、メタノール（20mL）及び1,4-ジオキサン（20mL）に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液（16.5mL、33.0mmol）を加え、40℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル（20mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（10mL）、飽和食塩水（10mL）で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、1：1～1：3、V/V）を用いて精製し、標記目的化合物（1.52g、収率97.4%）を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.49–1.93 (9H, m), 2.23 (1H, br, d, $J=23.0$ Hz), 2.54 (1H, br, s), 2.60 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.32 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 3.48–3.58 (1H, m), 3.58–3.73 (4H, m), 3.82–3.92 (2H, m), 4.08 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J=12.1, 3.1$ Hz), 4.65–4.75 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.00–7.01 (1H, m), 7.1 (4H, dd, $J=16.0, 8.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

(28d) 2-（4-エチルベンジル）-5-（テトラヒドロフラン-2-イル）オキシメチルフ

エニル 4-デオキシ-6-O-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシアセチル-β-D-グルコピラノシド

テトラヒドロフラン-2-イルオキシ酢酸 エチルエステル(J.Chem.Soc., 1956, 2124-2126) (704mg, 3.86mmol)に2, 4, 6-トリメチルピリジン(7.6mL)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(566mg, 4.19mmol)を加え、0°Cで10分間攪拌した。そこに(28c)で合成した化合物(1.52mg, 3.22mmol)、及び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(802mg, 4.18mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。氷冷下、蒸留水(5mL)を加えた後、酢酸エチル(30mL)で希釈し、2M塩酸水溶液、(30mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)、飽和食塩水(10mL)にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~1:1~1:2、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.26g、収率63.9%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.42 (1H, br, s), 1.51-1.88 (15H, m), 2.01 (1H, ddd, $J=13.0, 5.0, 1.5$ Hz), 2.50 (1H, br, s), 2.60 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.32 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 3.47-3.56 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.81-3.94 (4H, m), 4.08 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.19-4.28 (3H, m), 4.49 (1H, dd, $J=12.1, 3.1$ Hz), 4.64-4.77 (3H, m), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 645 (M-H)⁺, 669 (M+Na)⁺.

(28e) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-デオキシ-6-O-ヒドロキシアセチル-β-D-グルコピラノシド

(28d)で合成した化合物(1.26g, 2.05mmol)をメタノール(12mL)に溶解し、多孔性ポリスチレン担持型p-トルエンスルホン酸(MP-TsOH、Argonaut社製)(100mg, 0.41mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2-プロパノール:メチレンクロリド、1:20~1:10、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(492mg, 53.8%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.49 (1H, dd, $J=24.3, 11.7$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J=12.8, 5.2, 1.9$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 3.39 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 3.71 (2H, m), 3.90–3.96 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.12 (2H, s), 4.22–4.23 (2H, m), 4.55 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (3H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 469 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例29) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-74)

(29a) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-O-アセチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-C-メチル- α -D-グルコピラノシド

(3c)で合成した化合物(2.5g、4.4mmol)を用い、アグリコン部位として5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール(1.3g、4.4mmol)を用い、(3d)と同様な方法でグリコシル化し、そのグリコシド体を(28a)と同様の工程を経て標記目的化合物(0.47g、収率20%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 1.14 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.02 (3H, s), 2.50 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.67 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.39 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J=11.9$ and 8.0 Hz), 4.68 (1H, dd, $J=12.2$ and 2.5 Hz), 5.46 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.4 Hz), 5.49 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.84 (1H, dd, $J=9.8$ and 7.8 Hz), 6.52 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 6.92–6.87 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.31 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.41 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 7.49 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

(29b) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(29a)で合成した化合物(0.47g、0.60mmol)を用い、(28b)、(28c)と同様の2工程を経て標記目的化合物の粗生成物(0.30g)を得た。

^1H NMR(500MHz, CD_3OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.87–1.51 (6H, m), 2.57 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 3.30 (1H, s), 3.47–3.43 (3H, m), 3.53–3.49 (1H, m), 3.62 (1H, dd, $J=1$

1.7 and 8.3 Hz), 3.90–3.87 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.04 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.44 (1H, dd, J=12.0 and 6.6 Hz), 4.70–4.67 (2H, m), 4.93–4.92 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, s)

MS(FAB) m/z: 525 (M + Na)⁺.

(29c) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシアセチル-β-D-グルコピラノシド

(29b)で合成した化合物(1.0g、2.0mmol)を用い、(28d)と同様の手法により標記目的化合物(0.34g、2工程収率26%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): δ 1.19 (6H, m, J=7.6 Hz), 1.89–1.46 (12H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.47–3.45 (3H, m), 3.54–3.51 (1H, m), 3.60 (1H, d, J=7.4 Hz), 3.78 (1H, dd, J=9.0 and 2.8 Hz), 3.82 (1H, dd, J=9.5 and 3.1 Hz), 3.92–3.88 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.30–4.18 (3H, m), 4.50–4.47 (2H, m), 4.63 (1H, dd, J=6.6 and 3.1 Hz), 4.68–4.66 (1H, m), 4.68 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.72 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.90–4.87 (1H, m), 6.95–6.93 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.07 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, s)

MS(FAB) m/z: 645 (M + H)⁺.

(29d) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル-β-D-グルコピラノシド

(29c)で合成した化合物(0.79g、1.2mmol)をメタノール(8mL)に溶解し、多孔性ポリスチレン担持型p-トルエンスルホン酸(MP-TsOH、Argonaut社製)(90mg、0.37mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾別したうえで減圧下溶媒を留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(エタノール:メチレンクロリド、7:93、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.45g、収率79%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.57 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.47–3.46 (2H, m), 3.64 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.93 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.1

Hz), 4.14 (2H, s), 4.27 (1H, dd, J=11.8 and 8.8 Hz), 4.50 (1H, d, J=11.8 Hz), 4.56 (2H, s), 4.89 (1H, dd, J=4.9 and 2.5 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, s)

MS(FAB) m/z: 515 (M + K)⁺.

(実施例30) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-70)

(30a) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

(29b)で合成した化合物(0.14g, 0.28mmol)を2, 4, 6-トリメチルピリジン(1.4mL, 11mmol)に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド(46 μ mL, 0.64mmol)を加えた後、そのまま4時間攪拌した。反応終了後、メタノール(0.1mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で希釈後、有機層を2M塩酸(5mL, 10mmol)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)、飽和食塩水(5mL)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2-プロパノール:メチレンクロリド、5:95、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(90 mg、収率59%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.18 (3H, s), 1.84-1.48 (6H, m), 2.05 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.31-3.30 (1H, m), 3.61 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.90-3.83 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.17 (1H, t, J=10.3 Hz), 4.47-4.41 (2H, m), 4.70-4.63 (2H, m), 4.90-4.87 (1H, m), 7.16-6.92 (7 H, m)

MS(FAB) m/z: 567 (M + Na)⁺.

(30b) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

(30a)で合成した化合物(0.61g, 1.1mmol)を用い、(28e)と同様の手法を用いて標記目的化合物(0.40g、収率79%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): δ 1.20-1.18 (6H, m), 2.06 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.47-3.46 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.94 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.03 (1H, d,

J=15.1 Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.5 and 8.8 Hz), 4.42 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, dd, J=5.4 and 2.5 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.16 (1H, s)

MS(FAB) m/z: 483 (M + Na)⁺.

(実施例31) 2-(4-(メチルオキシ)ベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-93)

(31a) 2-(4-(メチルオキシ)ベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 2, 3, 6-O-トリベンゾイル-4-O-アセチル-4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(3c)で合成した化合物(10.0g、17.8mmol)、トリクロロアセトニトリル(7.10mL、71.1mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.54mL、3.6mmol)、メチレンクロリド(60mL)を用い、(1b)と同様の手法でイミダートを調製し、続いて、(8b)で合成した5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(5.10g、17.8mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.34mL、2.7mmol)、メチレンクロリド(30mL)を用い、(1b)と同様の変換を行った。得られた粗生成物に対し(28a)と同様の変換を行い、標記目的化合物(3.65g、収率26%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 1.69 (3H, s), 2.02 (3H, s), 3.66 (1H, d, J=15.1 Hz), 3.68 (3H, s), 3.74 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.51 (1H, dd, J=12.0 and 8.0 Hz), 4.68 (1H, dd, J=12.0 and 2.2 Hz), 5.46 (1H, dd, J=9.0 and 3.0 Hz), 5.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.84 (1H, t, J=9.0 Hz), 6.52 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.60 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.31 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.41 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.09 (2H, d, J=7.3 Hz)

MS(FAB) m/z: 797 (M + Na)⁺.

(31b) 2-(4-(メチルオキシ)ベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(31a)で合成した化合物(5.7g、7.4mmol)を用い、(28c)と同様の手法を用い

て標記目的化合物の粗生成物(3.73g)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.14 (3H, s), 1.88–1.51 (6H, m), 3.48–3.44 (2H, m), 3.56–3.50 (1H, m), 3.63 (1H, dd, $J=12.0$ and 8.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91–3.85 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J=12.0$ and 4.9 Hz), 4.71–4.67 (2H, m), 4.94–4.91 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, s)

MS(FAB) m/z : 505 ($M + H$) $^+$.

(31c) 2-(4-(メチルオキシ)ベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシアセチル- β -D-グルコピラノシド

(31b)で合成した化合物(1.1g、2.2mmol)を用い、(28d)と同様の変換を行った。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2-プロパノール:メチレンクロリド、5:95、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(0.54g、2工程収率38%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, s), 1.89–1.46 (12H, m), 3.48–3.42 (3H, m), 3.54–3.50 (1H, m), 3.60 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.82–3.79 (1H, m), 3.92–3.88 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J=15.1$ and 2.2 Hz), 4.01 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.30–4.18 (3H, m), 4.51–4.46 (2H, m), 4.73–4.58 (4H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96–6.93 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.3$ Hz)

MS(FAB) m/z : 647 ($M + H$) $^+$.

(31d) 2-(4-(メチルオキシ)ベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-6-O-ヒドロキシアセチル- β -D-グルコピラノシド

(31c)で合成した化合物(2.1g、3.2mmol)を用い、(28e)と同様の手法を用いて標記目的化合物(0.59g、収率39%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, s), 3.31–3.30 (3H, m), 3.48–3.47 (2H, m), 3.64 (1H, dd, $J=8.8$ and 1.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.14 (2H, s), 4.27 (1H, dd, $J=11.6$ and 8.8 Hz), 4.50 (1H, dd, $J=11.6$ and 8.8 Hz), 4.71–4.67 (2H, m), 4.94–4.91 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, s)

d 2.0 Hz), 4.56 (2H, s), 4.89 (1H, dd, J=5.1 and 2.7 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.01 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, s)
MS(FAB) m/z: 517 (M + K)⁺.

(実施例32) 5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-51)

(32a) 5-(アセチルオキシ)メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(9b)で合成した化合物(670mg、1.59mmol)を2,4,6-トリメチルピリジン(6.7mL)、メチレンクロリド(6.7mL)に溶解し、アセチルクロリド(190mg、2.42mmol)のメチレンクロリド(0.8mL)溶液を-45°Cで加え、徐々に-25°Cまで昇温させた。メタノール(1mL)を加えて反応を停止し、酢酸エチル(30mL)、水(30mL)を加え、室温で攪拌した。濾過して得られた白色固体を、希塩酸(2M、25mL)、水(10mL×2)、メタノール(10mL)、酢酸エチル(10mL)で順次洗浄し、減圧下乾燥して標記目的化合物(406mg、55.2%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.04 (3H, s), 3.15-3.21 (1H, m), 3.25-3.34 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=14.5 Hz), 3.89-3.96 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.67 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.77 (1H, d, J=7.0 Hz), 4.95 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.99 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.12-5.16 (2H, m), 5.33 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.79-6.83 (2H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m);
MS (FAB) m/z: 463 (M+H)⁺.

(32b) 5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(32a)で合成した化合物(100mg、0.216mmol)をメタノール(7mL)、酢酸エチル(3mL)に懸濁させ、パラジウム炭素(10wt%Pd, wet、32mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール、19:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(78.3mg、89.6%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.33–3.40 (2H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.96 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.02–4.08 (1H, m), 4.87–4.88 (1H, m), 6.73–6.76 (1H, m), 6.77–6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.97 (1H, brs), 7.11–7.15 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例33) 5-(アセチルオキシ)メチルー2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロール- β -D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-105)

(6e)で合成した化合物(870mg、2.08mmol)を2, 4, 6-トリメチルピリジン(8.7mL)、メチレンクロリド(8.7mL)に溶解し、アセチルクロリド(240mg、3.06mmol)のメチレンクロリド(0.5mL)溶液を -45°C で加え、徐々に -25°C まで昇温させた。メタノール(1mL)を加えて反応を停止し、希塩酸(2M、33mL)を加え、酢酸エチル(100mL $\times$ 2)で抽出した。有機層を希塩酸(2M、15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(15mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:メタノール、12:1~9:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(820mg、85.6%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J=9.2$ and 1.7 Hz), 3.43–3.54 (2H, m), 3.63 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.05 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.09–4.14 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.92–6.94 (1H, m), 7.03–7.08 (3H, m), 7.13–7.15 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例34) 5-(ヒドロキシアセチルオキシ)メチルー2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-106)

(34a) 5-[(アリルオキシカルボニルオキシ)アセチルオキシ]メチルー2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコーヘプトピラノ

シド

(9b)で合成した化合物(100mg、0.238mmol)を2,4,6-トリメチルピリジン(1.0mL)、メチレンクロリド(1.0mL)に溶解し、2-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセチルクロリド(EP1362856A1)(64.0mg、0.358mmol)のメチレンクロリド(1.0mL)溶液を-45°Cで加え、徐々に-25°Cまで昇温させた。エタノール(1mL)を加えて反応を停止し、希塩酸(2M、3.8mL)を加え、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:エタノール、12:1~9:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(102mg、76.1%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.36-3.42 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.02-4.08 (1H, m), 4.63 (2H, dt, $J=5.6$ and 1.5 Hz), 4.70 (2H, s), 4.90-4.95 (1H, m), 5.14 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 5.17-5.24 (2H, m), 5.31-5.37 (1H, m), 5.87-5.97 (1H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 6.92-6.95 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.13-7.16 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 563 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(34b) 5-(ヒドロキシアセチルオキシ)メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(34a)で合成した化合物(98.1mg、0.174mmol)をメチレンクロリド(3.0mL)、テトラヒドロフラン(1.0mL)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(12mg、0.017mmol)、水素化トリ-n-ブチルすず(50 μL 、0.19mmol)を順次加え、室温で25分間攪拌した。メチレンクロリド(10mL)で希釈し、そのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:エタノール、7:1~6:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(59.3mg、71.2%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.36-3.40 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.03-4.09 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.78-6.82 (2H, m), 6

.94-6.96 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.13-7.17 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 501 ($M+Na$)⁺.

(実施例35) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ヒドロキシアセチル-5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-73)

(35a) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(4d)で合成した化合物(3.46g, 3.95mmol)をメタノール(20mL)及び1, 4-ジオキサン(20mL)に溶解し、氷冷下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(990 μL, 1.97mmol)を加え、氷冷下1時間攪拌した。続けて、その反応溶液へ2規定水酸化ナトリウム水溶液(395 μL, 0.79mmol)を加え氷冷下1時間攪拌した後、2規定塩酸(1.39mL, 2.76mmol)を加え、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~1.5:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.33g, 40%)を白色アモルファスとして得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.15(3H, t, J=7.6Hz), 1.80(3H, s), 2.51(2H, q, J=7.6Hz), 3.80(2H, s), 4.29(1H, d, J=11.7Hz), 4.62-4.54(3H, m), 5.71(1H, d, J=6.6Hz), 5.81-5.75(1H, m), 6.08(2H, d, J=4.3Hz), 6.97-6.82(6H, m), 7.20(1H, s), 7.32-7.24(2H, m), 7.41-7.33(6H, m), 7.56-7.41(4H, m), 7.87(2H, d, J=8.2Hz), 8.02-7.90(6H, m)

MS(FAB) m/z : 941 ($M+H$)⁺.

(35b) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(35a)で合成した化合物(3.85g, 4.61mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、モレキュラーシーブ4A(約1g)、パラトルエンスルホン酸1水和物(44mg, 0.23mmol)を加え攪拌した後、ジヒドロピラン(460 μL, 5.07mmol)を滴下し、室温下40分間攪拌した。続けて、その反応溶液へジヒドロピラン(40 μL, 0.46mmol)を加え、室温下20分間攪拌した。トリエチルアミン(130 μL, 0.92mmol)を加え反応を終

了させた後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルパッドを用いて濾過を行うことで簡易的に精製し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(40mL)及びテトラヒドロフラン(40mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(22.5mL、45.0mmol)を滴下して加え、45°Cで1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥することで、標記目的化合物(2.31g、定量的)を茶白色アモルファスとして得た。これ以上の精製をすることなく次の反応へ用いた。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.20(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.31(3H, s), 1.70–1.49(5H, m), 1.80–1.70(1H, m), 1.92–1.81(1H, m), 2.24–2.15(1H, m), 2.60(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.86(2H, brd, $J=14.1\text{Hz}$), 3.40(1H, brt, $J=8.4\text{Hz}$), 3.71–3.52(4H, m), 3.86–3.77(2H, m), 3.95–3.87(1H, m), 4.05(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.48(1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=6.9$ and 3.3Hz), 4.78(1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 5.02(1H, dd, $J=7.6$ and 4.1Hz), 6.98(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.08–7.04(3H, m), 7.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MS(FAB) m/z : 525 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(35c) 2-(4-エチルベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシメチルフェニル 5-C-メチル-6-O-(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシアセチル- β -D-グルコピラノシド

テトラヒドロピラン-2-イルオキシ酢酸エチルエステル(J.Chem.Soc., 1956, 2124–2126.) (1.13g、6.00mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2.3ml、4.58mmol)を加え、室温下2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し残渣を減圧下乾燥した後、(35b)で合成した化合物(2.30g、4.58mmol)を加え、コリジン(11.5mL、87.3mmol)及びジクロロメタン(4.6mL)に溶解した。氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(928mg、6.87mmol)及び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(966mg、5.04mmol)を加え、室温下3日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸(87mL、87mmol)、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラ

ムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:イソプロピルアルコール、19:1~5.5:1、V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(1.54g、52%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.20(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.33-1.24(1H, m), 1.37(3H, s), 1.44-1.39(1H, m), 1.92-1.49(11H, m), 2.60(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.68(1H, brs), 2.96(1H, dt, $J=25.7$ and 3.5Hz), 3.41(1H, brt, $J=8.4\text{Hz}$), 3.63-3.47(3H, m), 3.68(1H, brt, $J=9.4\text{Hz}$), 3.96-3.78(3H, m), 4.14-4.05(2H, m), 4.28(2H, brt, $J=1.9\text{Hz}$), 4.40-4.32(1H, m), 4.48(1H, dd, $J=12.2$ and 2.4Hz), 4.75-4.69(2H, m), 4.78(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.99(1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.10-7.04(3H, m), 7.13(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

MS(FAB) m/z : 645 ($M + H$) $^+$.

(35d) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ヒドロキシアセチル-5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(35c)で合成した化合物(2.32g、3.60mmol)をメタノール(25mL)に溶解し、多孔製ポリスチレン担持パタールエンスルホン酸(MP-TsOH、Argonaut社製)(4.07mmol/g; 265mg、1.08mmol)を加え、室温下4時間攪拌した。反応液を濾紙で濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:イソプロピルアルコール、13:1~5.5:1、V/V)を用いて精製し、得られた生成物をヘキサン洗浄することで、標記目的化合物(450mg、26%)を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 1.19(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34(3H, s), 2.58(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.47(1H, dd, $J=9.2$ and 7.9Hz), 3.53(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.65(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 3.95(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.01(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 4.14(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.25(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 5.13(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.91(1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20(1H, brs)

MS(FAB) m/z : 499 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(実施例36) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド(例示化合物番号1-2)

(7d)で合成した2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.43g, 0.70mmol)、メチレンクロリド(10mL)、トリクロロアセトニトリル(0.36mL, 3.57mmol)及び1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(22 μ L, 0.15mmol)を用いて(1b)と同様の方法でイミダート(0.67g)を合成した。得られたイミダート(0.67g)及び2-(4-メトキシベンジル)フェノール(0.10g, 0.47mmol)、メチレンクロリド(10mL)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(59 μ L, 0.47mmol)を用いて(1b)と同様の方法で2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.39g)を無色粘性油状の粗生成物として合成した。得られたグリコシド体(0.39g)、メタノール(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を用いて(6e)と同様の方法で2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(100mg、収率55%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.50-3.35 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.06-4.04 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.93-6.89 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16-7.13 (4H, m);

MS (FAB) m/z : 390 (M) $^+$.

(実施例37) 3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-108)

(37a) 2-ベンジルオキシピリジン-3-イル-4-メトキシフェニルメタノール

1-ブロモ-4-メトキシベンゼン(3.40g, 18.5mmol)、テトラヒドロフラン(80mL)、2.64mol/L n -ブチルリチウム含有 n -ヘキサン溶液(6.90mL, 18.2mmol)、および2-ベンジルオキシピリジン-3-カルボアルデヒド(3.0g, 14.1mmol)を用いて、(12b)と同様の方法により標記化合物(3.30g、収率73%)を油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.75 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.38 (2H, s), 5.95 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=7.3$ and

5.0 Hz), 7.24 – 7.33 (7H, m), 7.67 (1H, dd, J = 7.3 and 1.4 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 5.0 and 1.9 Hz);

MS ((FAB)m/z: 322 (M+H)⁺.

(37b) 2-ベンジルオキシピリジン-3-イル-4-メトキシフェニルメチルアセテート

(37a)で合成した化合物(3. 30g、9. 90mmol)、ピリジン(20mL)無水酢酸(2. 80mL、29. 6mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(120mg、0. 98mmol)を用いて、(12c)と同様の方法により標記化合物(3. 50g、収率97%)を油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.10 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.37 (2H, d, J=4.0 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.4 and 5.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.24 – 7.33 (7H, m), 7.69 – 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, dd, J = 5.1 and 2.0 Hz);

MS (FAB)m/z: 364 (M+H)⁺.

(37c) 3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-オール

(37b)で合成した化合物(3. 50g、9. 60mmol)、10%パラジウム炭素(350mg)、メタノール(32mL)テトラヒドロフラン(8mL)を用い(12d)と同様の方法により標記化合物(2. 06g、収率99%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 – 7.09 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 6.2 and 2.0 Hz);

MS (EI)m/z: 215 (M)⁺.

(37d) 3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(200mg、0. 28mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)、および30%臭化水素酢酸溶液(0. 40mL)を用いて、(11a)と同様の方法により、ブロモ糖を調製した。次いで、3-(4-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシピリジン(60mg、0. 26mmol)、およびメチレンクロライド(2mL)、および炭酸銀(92mg、0. 33mmol)を用いて(11a)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(170mg)を得た。

(37e) 3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ-

β -D-グルコーヘプトピラノシド

(37d)で得られた粗生成物(170mg、0.21mmol)、メタノール(6mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)、および炭酸カリウム(290mg、2.10mmol)を用いて、(11b)と同様の方法により、標記化合物(31mg、収率28%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.15 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.36 – 3.44 (2H, m), 3.46 – 3.54 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.00 – 4.02 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 7.6$ and 5.0 Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 5.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 430 (M+K) $^+$.

(実施例38) 3-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-109)

(38a) 5-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

2-ヒドロキシメチル-5-(4-メトキシベンジル)ピリジン(US4109000A1)(880mg、4.05mmol)をクロロホルム(20mL)に溶解し、二酸化マンガン(4.20g、48.3mmol)を加え、50°Cで1時間攪拌した。室温に冷却後、セライトを用いて反応液をろ過した後、減圧下、溶媒を除去し、粗生成物(550mg)を油状物質として得た。

[0185] 得られた粗生成物(550mg、2.56mmol)をメチルアルコール(5mL)に溶解し、0°Cに冷却後、水酸化カリウム(370mg、6.59mmol)を含有するメチルアルコール(3mL)溶液、およびヨウ素(840mg、3.31mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した。次いで、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した後、有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をショートカラムに通し、標記化合物(610mg、収率62%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (3H, s), 4.00 (2H + 3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.1$ and 2.1 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 257 (M)⁺.

(38b) 6-ヒドロキシ-5-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

(38a) で得られた化合物 (610mg, 2.49mmol) をクロロホルム (10mL) に溶解し、75% m -クロロ過安息香酸 (1.14g, 4.95mmol) を加え、室温で30時間攪拌した。さらにクロロホルム (20mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をショートカラムに通し、粗生成物 (590mg) を油状物質として得た。

[0186] 得られた粗生成物 (590mg) を無水酢酸 (6.0mL) に溶解し、7時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧下、溶媒を除去した。さらにメチレンクロライド (20mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をショートカラムに通し、粗生成物 (280mg) を油状物質として得た。

[0187] 得られた粗生成物 (280mg, 0.89mmol) をメチルアルコール (3mL) に溶解し、炭酸カリウム (60mg, 0.43mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。セライトを用いて反応液をろ過した後、減圧下、溶媒を除去した。酢酸エチル (15mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL)、飽和食塩水 (10mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、標記化合物の粗生成物 (240mg, 収率35%) を得た。得られた粗生成物をトルエン共沸し、そのまま次の反応に用いた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.77 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.2 Hz);

MS (EI) m/z : 273 (M)⁺.

(38c) 6-ヒドロキシメチル-3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-オール

(38b) で得られた粗生成物 (240mg, 0.84mmol) をテトラヒドロフラン (4mL) に溶解し、-20°C に冷却後、水素化リチウムアルミニウム (67mg, 1.76mmol) を加え、0°C で10分攪拌した。次いで、2N塩酸 (10mL)、および飽和食塩水 (10mL) を加

え、酢酸エチル(20mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、固体の粗生成物(170mg、収率78%)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(38d) 6-アセトキシメチル-3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-オール

(38c)で得られた粗生成物(170mg、0.69mmol)をテトラヒドロフラン(4.0mL)に溶解し、酢酸ビニル(2.0mL)、およびビス(ジブチルクロロスズ)オキシド(380mg、0.69mmol)を用い、30℃で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メチルアルコール100:0~20:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(150mg、収率75%)を淡黄色色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.13 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 287 (M) $^+$.

(38e) 3-(4-メトキシベンジル)-5-アセトキシメチルピリジン-2-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(11a)と同様の方法により調製したブロモ糖(394mg、0.59mmol)、6-アセトキシメチル-3-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-オール(84mg、0.29mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)、および炭酸銀(160mg、0.58mmol)を用いて、(11a)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(212mg)を得た。

(38f) 3-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(38e)で得られた粗生成物(212mg)、メタノール(8.0mL)、およびメチレンクロライド(2.0mL)、および炭酸カリウム(333mg、2.41mmol)を用いて、(11b)と同様の方法により、標記化合物(67mg、収率66%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.44 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.21 - 4.23 (2H, m), 4.36 - 4.39 (2H, m), 4.68 (3H, s), 4.81 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 15$

.3 Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 6.5$ and 3.7 Hz), 5.67 (2H, s), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.23 (1H, d, $J = 7.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 422 ($M+H$)⁺.

(実施例39) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコヘプタピラノシド(例示化合物番号1-110)

(39a)メチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- α -D-グルコヘプタピラノシド

二塩化オキサリル(1.48mL, 17.3mmol)をメチレンクロライド(55mL)に溶解し、 -78°C に冷却後、ジメチルスルホキシド(2.44mL, 34.4mmol)を含有するメチレンクロライド(23mL)溶液を加え、 -78°C で15分攪拌した。得られた溶液に、メチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-4-C-メチル- α -D-グルコピラノシド(Bull. Chem. Soc. Jpn.; EN; 67; 6; 1994; 1633-1640.) (5.49g, 11.5mmol)を含有するメチレンクロライド(17mL)溶液を加え、 -78°C で30分攪拌した。さらに、トリエチルアミン(9.50mL, 68.6mmol)を加え、1時間かけて 0°C に昇温した。次いで、水(40mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した後に、有機層を1N塩酸(50mL)、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルを用いて残渣をろ過し、粗生成物であるアモルファス状のアルデヒド体(5.49g)を得た。得られたアルデヒド体をトルエン共沸し、そのまま次の反応に用いた。

[0188] アルデヒド体(5.49g, 11.5mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、 -78°C に冷却後、メチルマグネシウムブロミド(34.6mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液(36mL)を10分かけて滴下し、 0°C に昇温し30分攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液(150mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル20:1~3:1, V/V)を用いて残渣を精製し、高極性側の標記化合物(3.65g、収率

64%)と低極性側のC6位エピマー体(1.27g、収率64%)を得た。高極性側の化合物(Rf値:0.19)を次の反応に用いた。

標記化合物

Rf値:0.19(ヘキサン:酢酸エチル3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 – 1.28 (3H, m), 1.46 (3H, s), 2.10 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.50 – 3.54 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.10 – 4.14 (1H, m), 4.59 – 4.79 (6H, m), 5.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.25 – 7.36 (15H, m);

MS (FAB) m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C6位エピマー体

Rf値:0.33(ヘキサン:酢酸エチル3:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 – 3.50 (2H, m), 4.07 – 4.19 (3H, m), 4.53 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.69 – 4.82 (4H, m), 5.14 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.25 – 7.34 (15H, m);

MS (FAB) m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(39b) メチル-4-O-アセチル-4-C-メチル-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシグリセロ- α -D-グルコヘプタピラノシド

(39a)で得られた化合物(4.60g、17.3mmol)をメチルアルコール(55mL)に溶解し、2N塩酸(0.93mL)、および20%wet水酸化パラジウム/炭素(4.2g)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。ろ過により得られた溶液から、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物(約2.0g)をトルエン共沸し、そのまま次の反応に用いた。

[0189] 得られた粗生成物(約2.0g)をメチレンクロライド(70mL)に溶解し、トリエチルアミン(25mL、180mmol)を加え、0°Cに冷却後塩化ベンゾイル(10.5mL、90.4mmol)を加え、40°Cで2時間、室温で10時間攪拌した。0°Cに冷却後、メチルアルコール(5mL)を加え室温で30分攪拌した後に、酢酸エチル(200mL)を加えた。飽和食塩水(50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)の

順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルを用いて残渣をろ過し、得られた粗生成物(約13.0g)をそのまま次の反応に用いた。

[0190] 得られた粗生成物(約13.0g)をピリジン(36mL)に溶解し、無水酢酸(4.3mL、45.5mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(220mg、1.80mmol)を加え60°Cで6時間攪拌した。0°Cに冷却後、酢酸エチル(200mL)、および1N塩酸(100mL)を加えて抽出した後に、有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル19:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(4.62g、収率86%)をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.62 (3H, s), 1.99 (3H, s), 3.43 (3H, s), 5.16 – 5.20 (2H, m), 5.26 (1H, dd, $J = 10.4$ and 4.1 Hz), 5.52 – 5.55 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.33 – 7.61 (9H, m), 7.94 – 8.00 (4H, m), 8.09 – 8.11 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 577($M+H$) $^+$.

(39c) 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39b)で得られた化合物(4.62g、8.01mmol)、酢酸(14mL)、無水酢酸(23mL)、および濃硫酸(2.20mL)を用い、(2a)と同様の方法によりアセチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-O-アセチル-4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ- α -D-グルコピラノシド(4.56g)をアモルファスとして得た。

[0191] このアモルファス状残渣(4.56g)、酢酸ヒドラジン(1.04g、11.3mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて、(2a)と同様の方法により、標記化合物(3.98g、収率88%)をアモルファスとして得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.48 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.00 (2H, s), 2.01 (1H, s), 3.16 (2/3H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.24 (1/3H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.79 (2/3H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.84 (1/3H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.99 (2/3H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.05 (2/3H, t, $J = 8.2$ Hz), 5.13 (1/3H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.18 (1/3H, d, J

= 4.8 Hz), 5.29 – 5.36 (4/3H, m), 5.41 (2/3H, d, J = 3.9 Hz), 5.47 – 5.55 (1H, m), 5.70 (2/3H, t, J = 4.2 Hz), 5.74 (1/3H, t, J = 3.9 Hz), 6.42 (2/3H, d, J = 10.2 Hz), 6.61 (2/3H, d, J = 10.2 Hz), 6.68 (1/3H, d, J = 11.1 Hz), 6.87 (1/3H, d, J = 11.1 Hz), 7.31 – 7.60 (8H, m), 7.86 – 7.99 (4H, m), 8.10 (2H, d, J = 6.8 Hz);

MS (FAB) m/z: 573(M+H)⁺.

(39d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシグリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39c) で得られた化合物 (200mg, 0.36mmol)、トリクロロアセトニトリル (180mL、1.78mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (50 μL、0.03mmol)、およびメチレンクロライド (4mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール (96mg, 0.34mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.044mL、0.35mmol)、およびメチレンクロライド (4mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (120mg) を得た。

(39e) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39d) で得られた粗生成物 (120mg)、炭酸カリウム (200mg, 1.45mmol)、メタノール (6mL)、およびメチレンクロライド (1.5mL) を用い、(1c) と同様の方法により、標記化合物 (25mg、収率17%) を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メチレンクロライド:メタノール、50:1~15:1、V/V) を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.27 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.12 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 9.6 and 7.4 Hz), 3.92 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.03 – 4.08 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.

18 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 471 (M+K)⁺.

(実施例40) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-111)

(40a) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39c)で得られた化合物(200mg、0.36mmol)、トリクロロアセトニトリル(180mL、1.78mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(50μL、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(96mg、0.34mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.044mL、0.35mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(150mg)を得た。

(40b) 2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド

(40a)で得られた粗生成物(150mg)、炭酸カリウム(250mg、1.80mmol)、メタノール(6mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(50mg、収率34%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、50:1~15:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.28 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 9.8 and 7.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.02 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 6.6 and 3.6 Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 473 (M+K)⁺.

(実施例41) 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-112)

(39c)で得られた化合物(1.00g, 1.78mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.89mL, 8.81mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.027mL, 0.18mmol)、およびメチレンクロライド(20mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、N-{4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル}カルバミン酸ベンジル(600mg, 1.66mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.22mL, 1.74mmol)、およびメチレンクロライド(20mL)を用い、(16)と同様の方法により、5-ベンジルオキシカルボアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-O-アセチル-4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-α-D-グルコピラノシド(730mg)をアモルファス状粗成生物として得た。

[0192] 得られたグリコシド体(730mg)、20%wet水酸化パラジウム/炭素(240mg)、メチルアルコール(12mL)、およびテトラヒドロフラン(3mL)を用い、(16)と同様の方法により、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-O-アセチル-4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-α-D-グルコピラノシド(620mg)をアモルファス状粗成生物として得た。

[0193] 得られたアミノ体(620mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム(1.11g, 8.03mmol)、メタノール(20mL)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(220mg、収率32%)を無色アモルファスとして得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、20:1~10:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.24 (3H, s), 2.59 (3H, d, J = 7.5 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.08 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 9.8 and 7.5 Hz), 3.80 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.92 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 7.5 and 4.3 Hz), 4.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 7.9 and 2.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.

9 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz);

MS (ESI) m/z: 440 (M+Na)⁺.

(実施例42) 3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-113)

(42a) 3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-シクロヘキサ-2-エンオン
1, 3-シクロヘキサジオン(4.00g, 35.7mmol)、トリエチルアミン(15.0mL、108mmol)のアセトニトリル(60mL)溶液に、4-メトキシベンゾイルクロライド(6.10g、35.7mmol)を含有するアセトニトリル(15mL)溶液を水浴下に加え、10分攪拌した。次いで、トリメチルシリルシアニド(0.29mL、2.17mmol)を加え、60°Cで4時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下、溶媒を除去した。次いで、水(50mL)、および2N塩酸(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をショートカラムに通し、標記化合物(4.30g)の粗生成物を得た。

(42b) 3-クロロ-2-(4-メトキシベンゾイル)-シクロヘキサ-2-エンオン

(42a)で得られた粗生成物(2.20g、9.16mmol)を含有するメチレンクロライド(20mL)溶液に、氷浴下、二塩化オキサリル(0.86mL、10.0mmol)とジメチルホルムアミド1滴を加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.93g、収率80%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.19 - 2.26 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.88 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J=9.0 Hz);

MS (EI) m/z: 264, 266 (M)⁺.

(42c) (2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタン

(42b)で得られた化合物(460mg、1.74mmol)、ヨウ化ナトリウム(1.30g、8.67mmol)、トリエチルアミン(1.20mL、8.61mmol)、および塩化トリメチルシラン(1.00mL、8.11mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、室温で10時間、50°Cで5時間攪拌した。0°Cに冷却後、トルエン(20mL)を加え、中性リン酸塩pH標準液(40

mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0194] 得られた油状の粗成生物をトルエン(5mL)に溶解し、N-ヨードコハク酸イミド(390mg, 1.74mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン(0.25mL, 1.74mmol)を加え、50℃で10分攪拌した。次いで、2N塩酸(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~1:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(230mg、収率48%)をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (3H, s), 6.94 – 7.00 (3H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.11 (1H, s);

MS (EI) m/z : 262, 264 (M)⁺.

(42d) 3-クロロ-2-{ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル}フェノール

(42c)で得られた化合物(1.90g, 7.23mmol)を含有するメタノール(20mL)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.55g, 14.5mmol)を加え、室温で30分攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水を加え、減圧下、溶媒を除去した。酢酸エチル(50mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水(50mL)、飽和食塩水(50mL)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~1:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.40g、収率74%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.79 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.85 – 6.90 (3H, m), 7.13 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.02 (1H, s);

MS (EI) m/z : 264, 266 (M)⁺.

(42e) 3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(42d)で得られた化合物(1.40g, 5.29mmol)を含有するアセトニトリル(30mL)溶液を-5℃に冷却後、トリエチルシラン(2.50mL, 15.7mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.99mL, 7.88mmol)を加え、-5℃で1時間、次いで、室温で1時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水(60mL)を加え、

酢酸エチル(100mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.27g、収率96%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.71(3H, s), 5.16(2H, s), 6.26(1H, s), 8.39(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.52(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.75–8.83(3H, m), 8.98(2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 248, 250 (M) $^+$.

(42f) 3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(200mg、0.33mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.165mL、1.63mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(40 μ L、0.27mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(42e)で得られた化合物(74mg、0.30mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.041mL、0.33mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(170mg)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(42g) 3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(42f)で得られた粗生成物(170mg)、炭酸カリウム(270mg、1.95mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(49mg、収率39%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、50:1~15:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20(3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.35–3.36(2H, m), 3.44–3.46(2H, m), 3.72(3H, s), 4.04–4.07(1H, m), 4.10(1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.22(1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.91(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.75(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07(1H, dd, $J = 7.0$ and 2.0 Hz), 7.13–7.18(4H, m);

MS (FAB) m/z : 463 (M+K)⁺.

(実施例43) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-114)

(43a) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2-(4-メトキシベンゾイル)シクロヘキサ-2-エンオン

5-メチル-1, 3-シクロヘキサジオン(1.06g, 8.40mmol)、トリエチルアミン(3.51mL, 25.2mmol)、4-メトキシベンゾイルクロライド(1.43g, 8.38mmol)、アセトニトリル(20mL)、およびトリメチルシリルシアニド(0.13mL, 0.97mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物(2.14g)の粗生成物を得た。

(43b) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-メトキシベンゾイル)シクロヘキサ-2-エンオン

(43a)で得られた粗生成物(2.14g, 8.42mmol)、二塩化オキサリル(0.86mL, 10.0mmol)、およびメチレンクロライド(20mL)、およびジメチルホルムアミドを用い、(42b)と同様の方法により、標記化合物(1.63g、収率70%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 16.0 and 12.1 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.84-2.89 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz);

MS (EI) m/z : 278, 280 (M)⁺.

(43c) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノン

(43b)で得られた化合物(2.20g, 7.89mmol)、およびトリエチルアミン(3.30mL, 23.6mmol)をアセトニトリル(30mL)に溶解し、水浴中、ヨウ化トリメチルシラン(2.80mL, 19.7mmol)を加え、50℃で30分攪拌した。0℃に冷却後、トルエン(30mL)を加え、中性リン酸塩pH標準液(60mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0195] 得られた油状の粗生成物をトルエン(30mL)に溶解し、N-ヨードコハク酸イミド(1.78g, 7.91mmol)を加え、室温で15分攪拌した。次いで、トリエチルアミン(1.10

mL、7.89mmol)を加え、室温で15分攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン(45mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、40°Cで1.5時間攪拌した。酢酸エチル(100mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル19:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.23g、収率56%)をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.73 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 277, 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(43d) 3-クロロ-2-{ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル}-5-メチルフェノール

(43c)で得られた化合物(1.23g、4.44mmol)、メタノール(20mL)、および水素化ホウ素ナトリウム(340mg、8.99mmol)を用い、(42d)と同様の方法により、標記化合物(790mg、収率64%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 2.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.79 (3H, s), 6.41 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.68 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.89 (1H, s);

MS (EI) m/z : 278, 280 (M) $^+$.

(43e) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(43d)で得られた化合物(790mg、2.83mmol)、アセトニトリル(16mL)、トリエチルシラン(1.35mL、8.48mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.53mL、4.22mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、標記化合物(598mg、収率76%)を油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.25 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz);

MS (EI) m/z : 262, 264 (M) $^+$.

(43f) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テ

トラ- α -ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(200mg、0.33mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.165mL、1.63mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(40 μ L、0.27mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(43e)で得られた化合物(78mg、0.30mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.041mL、0.33mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(129mg)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(43g) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(43f)で得られた粗生成物(129mg)、炭酸カリウム(200mg、1.45mmol)、メタノール(6mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(42mg、収率32%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.29 (3H, s), 3.35 – 3.38 (2H, m), 3.44 – 3.45 (1H, m), 3.73 (2H, s), 4.02 – 4.06 (2H, m), 4.17 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz);

MS (FAB) m/z : 477 (M+K) $^+$.

(実施例44) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-115)

(44a) (6-アセトキシ-2-クロロ-4-メチルフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタノン

(43c)で得られた化合物(1.86g、6.72mmol)をメチレンクロライド(20mL)に溶解し、ピリジン(1.09mL、13.5mmol)、無水酢酸(0.95mL、10.0mmol)、およびN,N-ジメチルアミノピリジン(250mg、2.05mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、酢酸エチル(30mL)を加え、1N塩酸(10mL)、飽

和水酸化ナトリウム水溶液(20mL)、食塩水(20mL)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.77g、収率83%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 319, 321 ($M+H$) $^+$.

(44b) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタン

(44a)で得られた化合物(1.77g、5.55mmol)を四塩化炭素(25mL)に溶解し、*N*-ブromoコハク酸イミド(1.04g、5.84mmol)、および2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)(90mg、0.55mmol)を加え、4時間還流した。室温に冷却し、セライトを用いて反応液をろ過した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、混合物(1.20g)を得た。

[0196] 得られた混合物(1.20g)をジオキサン/水(24mL/8mL)に溶解し、炭酸カルシウム(1.80g、18.0mmol)を加え24時間還流した。室温に冷却し、セライトを用いて反応液をろ過した後、減圧下、溶媒を除去した。残渣にメチルアルコール(20mL)、および2*N*水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、室温で30分攪拌し、減圧下、溶媒を除去した。酢酸エチル(50mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水(50mL)、飽和食塩水(50mL)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加え、生じた沈殿物をろ過し、標記化合物の粗生成物(750mg、収率83%)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(44c) (4-アセトキシメチル-2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-(4-メトキシフェニル)-メタン

(44b)で得られた粗生成物(750mg、2.56mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、酢酸ビニル(7.5mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(140mg、

0.25mmol)を用い、30℃で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル5:1~1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(680mg、収率79%)をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.36 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 335, 337 ($M+H$) $^+$.

(44d) 5-アセトキシメチルー3-クロロ-2-{ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル}フェノール

(44c)で得られた化合物(680mg、2.03mmol)を含有するメタノール(15mL)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(150mg、3.97mmol)を加え、室温で30分攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水を加え、減圧下、溶媒を除去した。酢酸エチル(30mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水(30mL)、飽和食塩水(30mL)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル5:1~1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(510mg、収率75%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.13 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 375, 377 ($M+K$) $^+$.

(44e) 5-アセトキシメチルー3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(44d)で得られた化合物(510mg、1.51mmol)、アセトニトリル(10mL)、トリエチルシラン(0.72mL、4.52mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.29mL、2.31mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、標記化合物(420mg、収率86%)を白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 320, 322 (M) $^+$.

(44f) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(250mg、0.41mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.210mL、2.08mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(60μL、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(44e)で得られた化合物(100mg、0.31mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.050mL、0.40mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(256mg)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(44g) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(44f) で得られた粗生成物(256mg)、炭酸カリウム(386mg、2.79mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(85mg、収率60%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.36 – 3.47 (4H, m), 3.73 (3H, s), 4.05 – 4.10 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 493 (M+K) $^+$.

(実施例45) 3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-116)

(45a) 2-(4-エトキシベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキサ-2-エンオン

5-メチル-1,3-シクロヘキサジエン(9.69g、76.8mmol)、トリエチルアミン(32.1mL、230mmol)、4-エトキシベンゾイルクロライド(14.2g、76.9mmol)、アセトニトリル(120mL)、およびトリメチルシアノニトリル(1.00mL、7.50mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物(20.6g)の粗生成物を得た。

(45b) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-エトキシベンゾイル)シクロヘキサ-2-エン
オン

(45a)で得られた粗生成物(8.00g、29.8mmol)、二塩化オキサリル(2.68mL、31.2mmol)、およびメチレンクロライド(80mL)、およびジメチルホルムアミドを用い、(42b)と同様の方法により、標記化合物(7.40g、収率85%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (2H, dd, $J = 16.1$ and 12.2 Hz), 2.43 – 2.55 (1H, m), 2.60 – 2.67 (2H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 17.8$ and 4.1 Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 292, 294 (M) $^+$.

(45c) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) – (4-エトキシフェニル) – メタノン

(45b)で得られた化合物(7.40g、25.3mmol)、トリエチルアミン(11.7mL、82.8mmol)、アセトニトリル(100mL)、およびヨウ化トリメチルシラン(9.80mL、69.1mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状のシリルエノールエーテル体を得た。

[0197] (43c)と同様の方法により、得られた油状の粗生成物を、トルエン(70mL)、 N -ヨードこはく酸イミド(6.20g、27.6mmol)、トリエチルアミン(5.00mL、35.4mmol)、テトラヒドロフラン(140mL)、および2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)の順で処理し、ショートカラムに通して標記化合物の粗生成物(5.54g)を得た。

(45d) (6-アセトキシ-2-クロロ-4-メチルフェニル) – (4-エトキシフェニル) – メタノン

(45c)で得られた粗生成物(5.54g、19.1mmol)、およびメチレンクロライド(60mL)、ピリジン(3.00mL、37.1mmol)、無水酢酸(2.70mL、28.6mmol)、および N,N -ジメチルアミノピリジン(700mg、5.23mmol)を用い、(44a)と同様の方法により、標記化合物(3.65g、収率58%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.40 (3H,

s), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 333, 335 (M+H)⁺.

(45e) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-(4-エトキシフェニル)-メタノン

(45d)で得られた化合物(3.65g, 11.0mmol)、四塩化炭素(60mL)、N-ブロモコハク酸イミド(2.05g, 11.5mmol)、および2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)(360mg, 2.19mmol)を用い、(44b)と同様の方法により、混合物(5.36g)を得た。得られた混合物をそのまま次の反応に用いた。

[0198] (44b)と同様の方法により、得られた混合物(5.36g)をジオキサン/水(45mL/15mL)、炭酸カルシウム(6.59g, 65.8mmol)、メチルアルコール(20mL)、および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の順で処理し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メチルアルコール40:1~10:1, V/V)を用いて精製し、標記化合物(1.23g, 収率37%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.58 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.0 Hz);

MS (EI) m/z: 306, 308 (M)⁺.

(45f) (4-アセトキシメチル-2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-(4-エトキシフェニル)-メタノン

(45e)で得られた化合物(1.23g, 4.00mmol)を、テトラヒドロフラン(24mL)に溶解し、酢酸ビニル(12mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(440mg, 0.80mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、標記化合物(1.21g, 収率86%)をアモルファスとして得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 349, 351 (M+H)⁺.

(45g) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-{ヒドロキシ-(4-エトキシフェニル)メチル}フェノール

(45f) で得られた化合物 (1.21g, 3.47mmol)、メタノール (15mL)、および水素化ホウ素ナトリウム (260mg, 6.87mmol) を用い、(44d) と同様の方法により、標記化合物 (800mg, 収率66%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.97 (1H, brs), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.84 – 6.89 (4H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.14 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 389, 391 ($M+K$) $^+$.

(45h) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)フェノール

(45g) で得られた化合物 (800mg, 2.28mmol)、アセトニトリル (12mL)、トリエチルシラン (1.09mL, 6.84mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.43mL, 3.42mmol) を用い、(42e) と同様の方法により、標記化合物 (710mg, 収率93%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.11 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.10 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 334, 336 (M) $^+$.

(45i) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (250mg, 0.41mmol)、トリクロロアセトニトリル (0.210mL, 2.08mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (60 μ L, 0.04mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(45h) で得られた化合物 (100mg, 0.30mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.050mL, 0.40mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (198mg) を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(45j) 3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-

デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコヘプトピラノシド

(45i)で得られた粗生成物(198mg)、炭酸カリウム(295mg、2.13mmol)、メタノール(6mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(65mg、収率65%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.35 – 3.38 (2H, m), 3.44 – 3.47 (2H, m), 3.96 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.05 – 4.09 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); MS (FAB) m/z : 507 (M+K) $^+$.

(実施例46) 2-(4-エトキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル-7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコヘプトピラノシド(例示化合物番号1-117)

(46a) 2-(4-エトキシベンゾイル)-3-フルオロ-5-メチルシクロヘキサ-2-エンオン

(45a)で得られた粗生成物(8.00g、29.8mmol)をメチレンクロライド(80mL)に溶解し、氷冷下、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(11.7mL、89.3mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。0°Cに冷却後、メチルアルコール(8mL)を加え、20分攪拌した。有機層を水(150mL×3)、飽和炭酸水素ナトリウム水(150mL)、および飽和食塩水(50mL)の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル20:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(7.00g、収率85%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J = 16.0$ and 12.1 Hz), 2.45 – 2.53 (2H, m), 2.58 – 2.63 (1H, m), 2.69 – 2.79 (1H, m), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 276 (M) $^+$.

(46b) (2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-(4-エトキシフェニル)

ル)－メタノン

(46a)で得られた化合物(7.00g、25.3mmol)、トリエチルアミン(10.7mL、75.7mmol)、アセトニトリル(100mL)、およびヨウ化トリメチルシラン(9.00mL、63.4mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状のシリルエノールエーテル体を得た。

- [0199] (43c)と同様の方法により、得られた油状の粗生成物を、トルエン(60mL)、N-ヨードこはく酸イミド(5.70g、25.3mmol)、トリエチルアミン(4.70mL、33.3mmol)、テトラヒドロフラン(120mL)、および2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)の順で処理し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル20:1~1:1、V/V)を用いて精製し、標記化合物(4.36g、収率63%)を淡黄色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.36 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 8.8$ and 3.5 Hz), 11.0 (1H, s);
MS (EI) m/z : 274 (M)⁺.

(46c) (6-アセトキシ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-(4-エトキシフェニル)－メタノン

(46b)で得られた化合物(4.36g、15.9mmol)、およびメチレンクロライド(40mL)、ピリジン(2.57mL、31.8mmol)、無水酢酸(2.25mL、23.8mmol)、およびN,N-ジメチルアミノピリジン(580mg、4.75mmol)を用い、(44a)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(4.62g)を淡黄色固体として得た。ただし、得られた粗生成物を精製せず、ヘキサン洗浄を行っただけでそのまま次の反応に用いた。

(46d) (2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-(4-エトキシフェニル)－メタノン

(46c)で得られた組成生物(4.62g)、四塩化炭素(65mL)、N-ブロモこはく酸イミド(2.73g、15.3mmol)、および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(480mg、2.92mmol)を用い、(44b)と同様の方法により混合物(5.77g)を得た。得られた混合物をそのまま次の反応に用いた。

- [0200] (44b)と同様の方法により、得られた混合物(5.77g)をジオキサン/水(60mL/

20mL)、炭酸カルシウム(8.70g、86.9mmol)、メチルアルコール(40mL)、および2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)の順で処理した。最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メチルアルコール40:1~10:1、V/V)を用いて精製し、標記化合物(2.00g、収率47%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.72 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73 (2H, dd, $J=9.0$ and 3.2 Hz), 10.9 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 601 ($M+K$) $^+$.

(46e) (4-アセトキシメチル-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-(4-エトキシフェニル)-メタノン

(46d)で得られた化合物(2.00g、6.89mmol)を、テトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、酢酸ビニル(20mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(760mg、1.37mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、標記化合物(1.76g、収率77%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.74 (2H, dd, $J=8.8$ and 3.5 Hz), 10.8 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 333 ($M+H$) $^+$.

(46f) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-{ヒドロキシ-(4-エトキシフェニル)メチル}フェノール

(46e)で得られた化合物(1.76g、5.30mmol)、メタノール(20mL)、および水素化ホウ素ナトリウム(400mg、10.6mmol)を用い、(44d)と同様の方法により、標記化合物(1.21g、収率69%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 4.02 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.88 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 373 ($M+H$) $^+$.

(46g) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-エトキシベンジル)フェノール
(46f) で得られた化合物(1. 21g、3. 62mmol)、アセトニトリル(16mL)、トリエチルシラン(1. 73mL、10. 9mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0. 68mL、5. 41mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、標記化合物(710mg、収率93%)を白色固体として得た。ただし、ただし、得られた粗生成物はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製をせず、ヘキサン洗浄を行っただけでそのまま次の反応に用いた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (3H, s), 3.95 (2H, s), 3.99 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.03 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 9.8$ and 1.5 Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);
MS (FAB) m/z : 318 (M) $^+$.

(46h) 5-アセトキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)-3-フルオロフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(250mg、0. 41mmol)、トリクロロアセトニトリル(0. 210mL、2. 08mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン($60\ \mu\text{L}$ 、0. 04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(46g) で得られた化合物(100mg、0. 31mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0. 050mL、0. 40mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(298mg)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(46i) 2-(4-エトキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(46h) で得られた粗生成物(298mg)、炭酸カリウム(450mg、3. 26mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(87mg、収率59%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.36 - 3.39 (2H, m), 3.43 - 3.50 (2H, m), 3.91 - 4.07 (5H, m), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.

97 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz);

MS (FAB) m/z: 491 (M+K)⁺.

(実施例47) 2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-118)

(47a) 4-(4-エチルベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

エチル-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エステル (EP1571148A1) (1.83g, 9.94mmol)、トリエチルアミン(4.15mL、29.8mmol)、4-エチルベンゾイルクロライド(1.76g、12.0mmol)、アセトニトリル(10mL)、およびトリメチルシアノニトリル(0.16mL、1.19mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(3.14g)を得た。

(47b) 4-(4-エチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

(47a)で得られた粗生成物(5.40g、17.1mmol)、およびメチレンクロライド(60mL)、およびジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(6.70mL、51.1mmol)を用い、(46a)と同様の方法により、標記化合物(4.28g、収率79%)を油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.79 - 2.82 (2H, m), 2.94 - 3.01 (1H, m), 3.06 - 3.13 (1H, m), 3.25 - 3.33 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz);

MS (EI) m/z: 318 (M)⁺.

(47c) 4-(4-エチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

(47b)で得られた化合物(4.28g、13.4mmol)、トリエチルアミン(5.70mL、40.3mmol)をアセトニトリル(30mL)に溶解し、水浴中、ヨウ化トリメチルシラン(4.77mL、33.6mmol)を加え、室温で30分攪拌した。0℃に冷却後、トルエン(60mL)を加え、中性リン酸塩pH標準液(120mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0201] 得られたアモルファス状粗成生物をトルエン(30mL)に溶解し、シリカゲル(SK-85)(17.1g)を加え、室温で1時間攪拌した。綿線ろ過後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をエチルアルコール(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.37g、2.68mmol)を加え、50°Cで1時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下、溶媒を除去した。残渣に酢酸エチル(60mL)を加え、飽和食塩水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(3.23g、収率76%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.64 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.35 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (1H, s), 8.96 (1H, s);

MS (EI) m/z : 315 (M-H) $^+$.

(47d) 2-{(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル}-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェノール

水素化アルミニウムリチウム(250mg、6.59mmol)を含有するテトラヒドロフラン(12mL)懸濁液に、氷冷下、(47c)で得られた化合物(693mg、2.19mmol)を含有するテトラヒドロフラン(2mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。0°Cに冷却後、水(0.25mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.25mL)、水(0.75mL)を順次加え、室温で30分攪拌した。次いで、2N塩酸(10mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した後に、有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物(606mg)をそのまま次の反応に用いた。

(47e) 5-アセトキシメチル-2-{(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル}-3-フルオロフェノール

(47d)で得られた粗生成物(606mg)、テトラヒドロフラン(6.0mL)に溶解し、酢酸ビニル(6.0mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(242mg、0.44mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、標記化合物(595mg、収率85%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.63 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 10.1$ and 1.5 Hz), 6.70 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.84 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(47f) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-エチルベンジル)フェノール

(47e) で得られた化合物 (590mg, 1.85mmol)、アセトニトリル (8mL)、トリエチルシラン (0.89mL, 5.59mmol)、およびフッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.35mL, 2.79mmol) を用い、(42e) と同様の方法により、標記化合物 (440mg、収率79%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.98 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.02 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 341 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(47g) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (1.80g, 2.95mmol)、トリクロロアセトニトリル (1.49mL, 15.8mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.044mL, 0.27mmol)、およびメチレンクロライド (35mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(47f) で得られた化合物 (636mg, 2.10mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.37mL, 2.95mmol)、およびメチレンクロライド (35mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (1.88g) を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(47h) 2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(47g) で得られた粗生成物 (1.88g)、炭酸カリウム (2.90g, 21.0mmol)、メタノール (40mL)、およびメチレンクロライド (10mL) を用い、(1c) と同様の方法により、標記化合物 (687mg、収率75%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.36 – 3.38 (2H, m), 3.45 – 3.50 (2H, m), 3.95 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.03 – 4.07 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 475 ($M+K$) $^+$.

(実施例48) 2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-119)

(48a) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロフェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39c)で得られた化合物(200mg、0.36mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.20mL、1.98mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($60\mu\text{L}$ 、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(47f)で得られた化合物(80mg、0.26mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.045mL、0.36mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(166mg)を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

(48b) 2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド

(48a)で得られた粗生成物(166mg)、炭酸カリウム(260mg、1.88mmol)、メタノール(6mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(45mg、収率52%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 9.8$ and 7.8 Hz), 3.96 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.03 – 4.07 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)

z), 7.02 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 451 (M+H)⁺.

(実施例49) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (例示化合物2-17)

(49a) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-D-グルコピラノシド (Liebigs Ann. Chem., GE, 1992, 7, 747-758) (248mg, 0.52mmol)、トリクロロアセトニトリル (0.26mL, 2.60mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (8 μL, 0.05mmol)、およびメチレンクロライド (6mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、2-(4-メトキシベンジル)フェノール (100mg, 0.47mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (66 μL, 0.52mmol)、およびメチレンクロライド (6mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (306 mg) を得た。

(49b) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド

(49a) で得られた粗生成物 (306mg, 0.46mmol)、炭酸カリウム (630mg, 4.55mmol)、メタノール (8mL)、およびメチレンクロライド (4mL) を用い、(1c) と同様の方法により、標記化合物 (121mg, 収率72%、2段階) を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メチレンクロライド:メタノール、100:0~85:15、V/V) を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.48 (1H, dd, J=24.2 and 11.7 Hz), 1.98 (1H, d, J=12.9, 5.2 and 1.9 Hz), 3.39 (1H, dd, J=9.0 and 7.5 Hz), 3.59 (2H, d, J=4.7 Hz), 3.73-3.66 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.92-4.84 (1H, m), 6.80 (2H, d like, J=8.6 Hz), 6.94-6.88 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.19-7.13 (4H, m);

MS(FAB) m/z: 383 (M + Na)⁺.

(実施例50) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド (例示化合物番号1-120)

(50a) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(3c)で得られた化合物(285mg、0.52mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.26mL、2.60mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(8 μL、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、2-(4-メトキシベンジル)フェノール(100mg、0.47mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(66 μL、0.52mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(243mg)を得た。

(50b) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(50a)で得られた粗生成物(243mg、0.33mmol)、炭酸カリウム(451mg、3.26mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(88mg、収率48%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、100:0~85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (3H, s), 3.50-3.42 (3H, m), 3.62 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.96-3.88 (2H, m), 4.03 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.93-4.86 (1H, m), 6.80 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 6.91 (1H, dt like, $J=10.2$ and 3.7 Hz), 7.04 (1H, dd, $J=7.4$ and 1.6 Hz), 7.16 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.12 (2H, m);

MS(FAB)m/z: 413 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

(実施例51) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-121)

(51a) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-5-C-メチル-β-D-グルコピラノシド

(4c)で得られた化合物(318mg、0.52mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.26mL、2.60mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(8 μL、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを

調製した。次いで、2-(4-メトキシベンジル)フェノール(100mg、0.47mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(66 μ L、0.52mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(335mg)を得た。

(51b) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(51a)で得られた化合物(327mg、0.41mmol)、炭酸カリウム(560mg、4.05mmol)、メタノール(10mL)、およびメチレンクロライド(1mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(126mg、収率69%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、100:0~85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26 (3H, s), 3.50–3.45 (1H, m), 3.52 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.67–3.55 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.80 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 6.93–6.87 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.17–7.12 (4H, m);

MS(FAB) m/z : 413 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(実施例52) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-122)

(52a) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(6c)で得られた化合物(318mg、0.52mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.26mL、2.60mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(8 μ L、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、2-(4-メトキシベンジル)フェノール(100mg、0.47mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(66 μ L、0.52mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(337mg)を得た。

(52b) 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-

グルコーヘプトピラノシド

(52a)で得られた化合物(333mg、0.41mmol)、炭酸カリウム(560mg、4.05mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(82mg、収率45%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~88:12、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.29 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=9.5$ and 1.7 Hz), 3.54–3.42 (2H, m), 3.62 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.14–4.07 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.80 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 6.91 (1H, dt like, $J=10.2$ and 3.7 Hz), 7.10–7.02 (2H, m), 7.15 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 7.17–7.11 (1H, m);

MS(FAB) m/z : 413 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(実施例53) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1-123)

(53a) 2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]-5-アセトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコーヘプトピラノシド)

(7d)で得られた化合物(165mg、0.27mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.14mL、1.36mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4 μ L、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]-5-アセトキシメチルフェニル[EP1270584A1(2003/01/02)](84mg、0.24mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(34 μ L、0.27mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(53b) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコーヘプトピラノシド

(53a)で得られた粗生成物を、メタノール(2mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の

混合溶液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(1.6mL、3.25mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和重曹水、および飽和食塩水の順で洗浄した。硫酸ナトリウムを用いて有機層を乾燥した後、濾過、濃縮、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、93:7~85:15、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(17mg、収率16%、2段階)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.38-3.35 (2H, m), 3.49-3.42 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.08-4.01 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 4.92-4.81 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.10 (2H, d like, $J=7.9$ Hz), 7.18-7.12 (3H, m);

MS(FAB) m/z : 457 ($M + \text{Na}$) $^+$.

(実施例54) 2-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-124)

(54a) 2-[4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

2-[4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)ベンジル]フェノール(WO2003/011880)(313mg、0.51mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.26mL、2.56mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($8\mu\text{L}$ 、0.51mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製し、酢酸1-[4-(2-ヒドロキシベンジル)フェニル]ピペリジン-4-イルエステル(129mg、0.40mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体($162\mu\text{L}$ 、1.28mmol)、およびメチレンクロライド(7mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(54b) 2-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(54a)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.00mmol)

、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(3mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(60mg、収率33%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、93:7~85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.68–1.59 (2H, m), 1.98–1.90 (2H, m), 2.81 (2H, ddd, $J=12.7, 10.0$ and 2.7 Hz), 3.40–3.30 (2H, m), 3.51–3.42 (4H, m), 3.75–3.67 (1H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.07–4.02 (1H, m), 4.91–4.84 (1H, m), 6.90 (2H, d like, $J=8.8$ Hz), 6.93–6.87 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.16–7.08 (4H, m);

MS(FAB)m/z: 498 ($\text{M} + \text{K}$) $^+$.

(実施例55) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-125)

(55a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(4c)で得られた化合物(168mg、0.28mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.14mL、1.38mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4 μ L、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(44e)で得られた化合物(75mg、0.23mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(35 μ L、0.28mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(55b) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 5-C-メチル- β -D-グルコピラノシド

(55a)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.1mL、4.13mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(2mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(54mg、収率51%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~87:13、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.28 (3H, s), 3.47 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 3.52 (2H, d, J

=2.3 Hz), 3.68-3.54 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.07 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.20 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.56 (2H, s), 5.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.75 (2H, d like, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, brs), 7.17 (2H, d like, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, brs);

MS(FAB)m/z: 493, 495 (M + K)⁺.

(実施例56) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル
4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-126)

(56a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-
アセチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-4-C-メチル-β-D-グルコピラ
ノシド

(3c)で得られた化合物(151mg、0.28mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.14mL、1.38mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4μL、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(44e)で得られた化合物(75mg、0.23mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(35μL、0.28mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(56b) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-
メチル-β-D-グルコピラノシド

(56a)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.1mL、4.13mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(2mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(44mg、収率41%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~87:13、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.11 (3H, s), 3.49-3.43 (3H, m), 3.61 (1H, dd, J=11.8 and 8.6 Hz), 3.72 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J=11.8 and 2.4 Hz), 4.08 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.20 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, dd, J=5.5 and 2.0 Hz), 6.75 (2H, d like, J=8.6 Hz), 7.10 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.18 (2H, d like, J=8.6 Hz);
MS(FAB)m/z: 493, 495 (M + K)⁺.

(実施例57) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル

7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-127)

(57a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(6c)で得られた化合物(168mg、0.28mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.14mL、1.38mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4 μ L、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(44e)で得られた化合物(75mg、0.23mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(35 μ L、0.28mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(57b) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(57a)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.1mL、4.13mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(2mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(60mg、収率56%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~87:13、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.31 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J=9.6$ and 1.8 Hz), 3.54-3.41 (2H, m), 3.62 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.09 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.75 (2H, d like, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, brs), 7.12 (1H, brs), 7.18 (2H, d like, $J=8.8$ Hz);

MS(FAB)m/z: 493, 495 ($\text{M} + \text{K}$) $^+$.

(実施例58) 2-(4-ジフルオロメトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-128)

(58a) 4-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-3-メトキシメトキシ安息香酸メチル

エステル

4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(5.2g、28.9mmol)を含有するN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、炭酸カリウム(9.9g、71.6mmol)、およびクロロメチルメチルエーテル(4.3g、53.4mmol)を氷水浴下、順次加え、室温で1時間攪拌した。セライトを用いて反応液をろ過した後、ろ液を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて残渣を精製し、粗生成物(5.99g、収率92%)を得た。

[0202] 得られた粗生成物(2.05g、9.14mmol)をメタノール(20mL)、およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合溶液に溶解した後、氷水浴下、水素化ホウ素ナトリウム(346mg、9.14mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を水、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、粗生成物(2.03g、収率98%)を得た。

[0203] 得られた粗生成物(2.03g、8.97mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、トリエチルアミン(5.6mL、40.4mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(329mg、2.69mmol)を加えた後、氷水浴下、クロロりん酸ジエチル(4.3mL、29.6mmol)をゆっくり加えた。室温で4時間攪拌した後、テトラヒドロフラン(5.0mL)、トリエチルアミン(3.8mL、26.9mmol)、およびクロロりん酸ジエチル(2.8mL、19.7mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~1:4、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(2.69g、収率83%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.33 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.19-4.09 (4H, m), 5.19 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 5.27 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.74 (1H, s).

(58b) 4-(4-ジフルオロメトキシベンジル)-3-メトキシ安息香酸メチルエ

ステル

(58a)で得られた化合物(890mg、2.46mmol)をトルエン(15mL)に溶解し、2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(862mg、3.19mmol)、りん酸カリウム(730mg、3.44mmol)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(284mg、0.25mmol)を順次加え、窒素雰囲気下90℃で3時間攪拌した。次いで、2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(300mg、1.11mmol)、りん酸カリウム(208mg、0.98mmol)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(284mg、0.25mmol)を順次加え、窒素雰囲気下90℃で18時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、95:5~75:25、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(215mg、収率25%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.36 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.47 (1H, t, $J=74.1$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.65 (1H, brd, $J=7.9$ Hz), 7.72 (1H, brs);

MS(FAB)m/z: 353 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(58c) 5-アセトキシメチル-2-(4-ジフルオロメトキシベンジル)フェノール

(58b)で得られた化合物(215mg、0.61mmol)をメタノール(3.0mL)、およびテトラヒドロフラン(1.0mL)に溶解し、塩酸-メタノール(ca. 2.2M; 6.2mL)を加え室温で15時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、95:5~75:25、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(160mg、収率85%)を得た。

[0204] 得られた粗生成物(157mg、0.51mmol)をテトラヒドロフラン(3.0mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(157mg)を含有するテトラヒドロフラン(3.0mL)懸濁液へ滴下し、室温で1時間攪拌した。後処理として、氷冷下、水(0.06mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.06mL)、および水(0.18mL)を順次加え攪拌し、セライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下、溶媒除去した。シリカゲルフラッシュカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~1:3、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(103mg、収率72%)を得た。

[0205] 得られた粗生成物(100mg、0.36mmol)、テトラヒドロフラン(1.5mL)、酢酸ビニル(1.5mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(40mg、0.07mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(104mg、収率90%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、88:12~55:45、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.84 (1H, s), 5.06 (2H, s), 6.49 (1H, t, $J=74.1$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS(FAB)m/z: 322 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(58d) 5-アセトキシメチル-2-(4-ジフルオロメトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(223mg、0.37mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.18mL、1.83mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($5.5 \mu\text{L}$ 、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(58c)で得られた化合物(100mg、0.31mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体($46 \mu\text{L}$ 、0.37mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(58e) 2-(4-ジフルオロメトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(58d)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.7mL、5.5mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(3mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(84mg、収率41%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~83:17、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.40-3.35 (2H, m), 3.50-3.

43 (2H, m), 3.98 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.09–4.02 (1H, m), 4.08 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.95–4.90 (1H, m), 6.72 (1H, t, J=74.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.8 and 1.5 Hz), 7.00 (2H, d like, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.28 (2H, d like, J=8.6 Hz);

MS(FAB)m/z: 495 (M + K)⁺.

(実施例59) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシメチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-129)

(59a) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシメチルベンジル)フェノール

1-ブロモ-4-メトキシメチルベンゼン(2.20g, 10.9mmol)、金属マグネシウム(300mg, 12.3mmol)、触媒量のヨウ素、およびテトラヒドロフラン(6.0mL)を用いて常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル(532mg, 2.74mmol)を含有するテトラヒドロフラン(6.0mL)溶液に-50度で加え、室温まで昇温しながら16時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~20:80、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(234mg、収率27%)を得た。

[0206] 得られた粗生成物(231mg, 0.73mmol)をアセトニトリル(3.0mL)、およびメチレンクロライド(1.5mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.35mL, 2.19mmol)を加えた後、氷冷下、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.14mL, 1.10mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、89:11~60:40、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(117mg、収率53%)を得た。

[0207] 得られた粗生成物(113mg, 0.38mmol)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解し

、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(43mg)を含有するテトラヒドロフラン(2.0mL)懸濁液へ滴下し、室温で1.5時間攪拌した。後処理として、氷冷下、水(0.05mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.05mL)、および水(0.15mL)を順次加え攪拌した。その後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、70:30~25:75、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(95mg、収率98%)を得た。

[0208] 得られた粗生成物(93mg、0.36mmol)、テトラヒドロフラン(1.5mL)、酢酸ビニル(1.5mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(40mg、0.07mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(105mg、収率97%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、88:12~55:45、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.88 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS(FAB) m/z : 339 ($M + K$) $^+$.

(59b) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシメチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(244mg、0.40mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.20mL、2.00mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($6.0\mu\text{L}$ 、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(59a)で得られた化合物(102mg、0.34mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体($50\mu\text{L}$ 、0.40mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(59c) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシメチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(59b)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL、6.00mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(3mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(100mg、収率68%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~83:17、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.40–3.36 (2H, m), 3.51–3.44 (2H, m), 3.99 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.10–4.03 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.94–4.90 (1H, m), 6.94 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, 1.4Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.21 (2H, d like, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d like, $J=8.4$ Hz);

MS(FAB)m/z: 435 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(実施例60) 2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号 1-130)

(60a) 4-(4-ヒドロキシベンジル)-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル
(58a)で得られた化合物(650mg、1.79mmol)をトルエン(12mL)に溶解し、4-ベンジルオキシフェニルボロン酸(450mg、1.97mmol)、りん酸カリウム(418mg、1.97mmol)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(207mg、0.18mmol)を順次加え、窒素雰囲気下90°Cで15時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を水、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~75:25、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(519mg、収率74%)を得た。

[0209] 得られた粗生成物(519mg、1.32mmol)をメタノール(2.5mL)、テトラヒドロフラン(2.5mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(150mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロライドを加え、10分攪拌後、ろ過により20%水酸化パラジウム炭素を除去した。減圧下、ろ液から溶媒を除去した。シリカ

ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~60:40、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(370mg、収率93%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.39 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.71 (1H, s), 5.23 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

(60b) 3-メトキシメトキシ-4-(4-ビニルオキシベンジル)安息香酸メチルエステル

(60a)で得られた化合物(244mg、0.74mmol)をアセトニトリル(3.5mL)に溶解し、酢酸銅(II)(175mg、0.966mmol)、およびテトラビニルスズ(0.18mL、0.966mmol)を加え、酸素雰囲気下40°Cで19時間攪拌した。反応液へ25%酢酸アンモニウム水溶液を加え10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~70:30、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(229mg、収率86%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.38(3H, s), 3.90 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.39 (1H, dd, $J=6.0$ and 1.6 Hz), 4.72 (1H, dd, $J=13.8$ and 1.6 Hz), 5.23 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=13.8$ and 6.0 Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19-7.13 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.5 Hz), 7.72 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

(60c) 4-(4-シクロプロピルオキシベンジル)-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル

(60b)で得られた化合物(225mg、0.69mmol)を1,2-ジクロロエタン(5.0mL)に溶解し、クロロヨードメタン(0.20mL、2.74mmol)を加えた後、氷冷下、ジエチル亜鉛(1.0Mヘキサン溶液; 1.37mL、1.37mmol)を45分間かけて滴下した。室温で3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢

酸エチル、90:10~75:25、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(162mg、収率69%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.78-0.72 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.73-3.66 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.71 (1H, s).

(60d) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)フェノール

(60c)で得られた化合物(160mg、0.47mmol)をテトラヒドロフラン(1.0mL)に溶解し、塩酸-メタノール(ca. 2.2M; 3.0mL)を加え40°Cで4時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~70:30、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(128mg、収率92%)を得た。

[0210] 得られた粗生成物(118mg、0.40mmol)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(118mg)を含有するテトラヒドロフラン(2.0mL)懸濁液へ滴下し、室温で1時間攪拌した。後処理として、氷冷下、水(0.05mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.05mL)、および水(0.15mL)を順次加え攪拌した。その後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、70:30~25:75、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(106mg、収率99%)を得た。

[0211] 得られた粗生成物(104mg、0.39mmol)、テトラヒドロフラン(1.0mL)、酢酸ビニル(2.0mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(43mg、0.08mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(113mg、収率94%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、88:12~55:45、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.77-0.72 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.72-3.67 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.78 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, brs), 6.87 (1H, brd, $J=7.3$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz);

MS(FAB)m/z: 351 (M + K)⁺.

(60e) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(260mg、0.43mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.21mL、2.13mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6.5μL、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。(60d)で得られた化合物(113mg、0.36mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(54μL、0.43mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(60f) 2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(60e)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(3.2mL、6.4mmol)、メタノール(3mL)、およびテトラヒドロフラン(3mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(100mg、収率62%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~83:17、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.68-0.62 (2H, m), 0.77-0.68 (2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.7 Hz), 3.39-3.36 (2H, m), 3.50-3.43 (2H, m), 3.75-3.69 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.01 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.09-4.02 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d like, J=7.8 Hz), 6.91 (2H, d like, J=8.6 Hz), 6.95-6.91 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.14 (2H, d like, J=8.6 Hz), 7.16-7.13 (1H, m)

MS(FAB)m/z: 485 (M + K)⁺.

(実施例61) 2-(4-アセチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-131)

(61a) 4-(4-アセチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

(58a)で得られた化合物(300mg、0.83mmol)をトルエン(6.0mL)に溶解し、4-アセチルフェニルボロン酸(208mg、0.91mmol)、りん酸カリウム(193mg、0.9

11mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(96mg、0.083mmol)を順次加え、窒素雰囲気下90℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を水、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~70:30、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(208mg、収率76%)を得た。

[0212] 得られた粗生成物(205mg、0.62mmol)をメタノール(2.0mL)、テトラヒドロフラン(1.0mL)、水(1.0mL)に溶解し、塩酸—1,4-ジオキサン(4規定;2.0mL)を加え30分間攪拌した後、5規定塩酸(1.0mL)を加え40℃で1.5時間攪拌した。反応液へ飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和重曹水、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去することで、標記化合物(176mg、定量的)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.51 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.30–7.37 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 9.96 (1H, brs).

(61b) 5-アセトキシメチル-2-(4-アセチルベンジル)フェノール

(61a)で得られた化合物(173mg、0.61mmol)をトルエン(5.0mL)に溶解し、エタン-1,2-ジオール(1.2mL)、パラトルエンスルホン酸(10mg、0.06mmol)、モレキュラーシーブ4A(ca. 500mg)を加え、加熱還流下2日間攪拌した。反応液へ飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~60:40、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(70mg、収率35%)を得た。

[0213] 得られた粗生成物(90mg、0.27mmol)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(31mg)のテトラヒドロフラン(2.0mL)懸濁液へ滴下し、室温で1時間攪拌した。後処理として、氷冷下、水(0.04mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.04mL)、水(0.11mL)を順次加え攪拌した。次いで、1N塩酸を加え攪拌、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、70：30～25：75、V/V）を用いて残渣を精製し、粗生成物（78mg、定量的）を得た。

[0214] 得られた粗生成物（78mg、0.27mmol）、テトラヒドロフラン（1.0mL）、酢酸ビニル（2.0mL）、ビス（ジブチルクロロチン）オキシド（53mg、0.10mmol）を用い、（8b）と同様の方法により、標記化合物（71mg、収率87%）を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、90：10～55：45、V/V）を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.95 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=7.8$ Hz)

MS(EI)m/z: 298 (M^+).

(61c) 5-アセトキシメチル-2-(4-アセチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物（176mg、0.29mmol）、トリクロロアセトニトリル（0.15mL、1.45mmol）、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（4.5 μ L、0.03mmol）、およびメチレンクロライド（4mL）を用い、（1b）と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、（61b）で得られた化合物（69mg、0.23mmol）、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体（37 μ L、0.29mmol）、およびメチレンクロライド（4mL）を用い、（1b）と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(61d) 2-(4-アセチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド

(61c)で得られた粗生成物、炭酸カリウム（600mg、4.34mmol）、メタノール（2mL）、およびメチレンクロライド（2mL）を用い、（1c）と同様の方法により、標記化合物（75mg、収率75%、2段階）を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（メチレンクロライド：メタノール、95：5～83：17、V/V）を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.56 (3H, s), 3.40–3.34 (2H, m), 3.49–3.42 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.09–4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.94–4.90 (1H, m), 6.95 (1H, brd, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.17 (1H, brs), 7.39 (2H, d like, $J=8.6$ Hz), 7.87 (2H, d like, $J=8.6$ Hz); MS(FAB) m/z : 433 ($M + \text{H}$) $^+$.

(実施例62) 2-(4-シクロプロピルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-131)

(62a) 4-(4-シクロプロピルベンジル)-3-メトキシメトキシ安息香酸メチルエステル

(58a)で得られた化合物(481mg、1.33mmol)をトルエン(9.0mL)に溶解し、4-ビニルフェニルボロン酸(236mg、1.59mmol)、りん酸カリウム(338mg、1.59mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(154mg、0.13mmol)を順次加え、窒素雰囲気下90°Cで4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を水、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、95:5~82:18、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(246mg、収率59%)を得た。

[0215] 得られた粗生成物(244mg、0.78mmol)を1,2-ジクロロエタン(6.0mL)に溶解し、クロロヨードメタン(0.57mL、7.81mmol)を加えた後、室温下、ジエチル亜鉛(1.0Mヘキサン溶液;3.9mL、3.91mmol)を1時間かけて滴下した。室温で24時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、95:5~80:20、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(204mg、収率80%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.67–0.61 (2H, m), 0.95–0.89 (2H, m), 1.90–1.81 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.2$ Hz),

7.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.5$ Hz);

MS(FAB) m/z : 327 ($M + H$)⁺.

(62b) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)フェノール

(62a) で得られた化合物 (200mg, 0.61mmol) をテトラヒドロフラン (1.0mL) に溶解し、塩酸-メタノール (ca. 2.2M; 3.0mL) を加え 40°C で 3 時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 90:10~67:33, V/V) を用いて残渣を精製し、粗生成物 (155mg, 収率 90%) を得た。

[0216] 得られた粗生成物 (155mg, 0.55mmol) をテトラヒドロフラン (3.0mL) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (63mg) のテトラヒドロフラン (3.0mL) 懸濁液へ滴下し、室温で 1 時間攪拌した。後処理として、氷冷下、水 (0.07mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.07mL)、水 (0.20mL) を順次加え攪拌した。その後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 85:15~30:70, V/V) を用いて残渣を精製し、粗生成物 (137mg, 収率 98%) を得た。

[0217] 得られた粗生成物 (134mg, 0.53mmol)、テトラヒドロフラン (1.0mL)、酢酸ビニル (2.5mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド (58mg, 0.11mmol) を用い、(8b) と同様の方法により、標記化合物 (148mg, 収率 95%) を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 90:10~55:45, V/V) を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.67-0.63 (2H, m), 0.95-0.90 (2H, m), 1.90-1.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.04 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=7.6$ and 1.6 Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.14-7.08 (3H, m);

MS(FAB) m/z : 335 ($M + K$)⁺.

(62c) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6

ーテトラーOーベンゾイルー7ーデオキシーDーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(185mg、0.30mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.15mL、1.52mmol)、1,8ージアザビスクロ[5.4.0]ー7ーウンデセン(4.5 μ L、0.03mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(62b)で得られた化合物(72mg、0.24mmol)、三フッ化ホウ素ージエチルエーテル錯体(38 μ L、0.3mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物を得た。

(62d) 2ー(4ーシクロプロピルベンジル)ー5ーヒドロキシメチルフェニル 7ーデオキシーDーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド

(62c)で得られた粗生成物、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.3mL、4.6mmol)、メタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(3mL)を用い、(53b)と同様の方法により、標記化合物(92mg、収率88%、2段階)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、95:5~83:17、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.63–0.58 (2H, m), 0.92–0.86 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.39–3.34 (2H, m), 3.50–3.42 (2H, m), 3.93–3.89 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.09–4.02 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.92–4.88 (1H, m), 6.94–6.90 (1H, m), 6.94 (2H, d like, $J=8.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.10 (2H, d like, $J=8.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=1.1$ Hz);

MS(FAB) m/z : 469 ($M + K$) $^+$.

(実施例63) ー2ー(4ーシクロプロポキシベンジル)ー3ーフルオロー5ーヒドロキシメチルフェニル 7ーデオキシーDーグリセロー β ーDーグルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1133)

(63a) 4ー(4ーシクロプロポキシベンゾイル)ー3ーヒドロキシー5ーオキソーシクロヘキサー3ーエンカルボン酸エチルエステル

4ーシクロプロポキシ安息香酸(US4009208)(350mg、1.96mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)に二塩化オキサリル(0.17mL、1.95mmol)、触媒量のN,Nー

ジメチルホルムアミドを加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、得られた4-シクロプロポキシベンゾイルクロライドの粗生成物(386mg)をそのまま次の反応に用いた。

エチル-3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エン カルボン酸エステル(EP1571148A1)(310mg、1.68mmol)、トリエチルアミン(0.82mL、5.88mmol)、4-シクロプロポキシベンゾイルクロライド(386mg、1.96mmol)、アセトニトリル(5mL)、トリメチルシアノニトリル(0.031mL、0.23mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物(580mg)の粗生成物を得た。

(63b) 4-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-3-フルオロ-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

(63a)で得られた粗生成物(580mg)、およびメチレンクロライド(6mL)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.66mL、5.04mmol)を用い、(46a)と同様の方法により、標記化合物(289mg、収率50%)を油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.79 – 0.84 (4H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.79 – 2.81 (2H, m), 2.97 (1H, dt, J = 18.6 and 5.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 18.6 and 8.6 Hz), 3.25 – 3.30 (1H, m), 3.78 – 3.82 (1H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz);

MS (EI) m/z : 346 (M) $^+$.

(63c) 4-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

(63b)で得られた化合物(289mg、0.83mmol)、トリエチルアミン(0.35mL、2.48mmol)、アセトニトリル(4mL)、ヨウ化トリメチルシラン(0.30mL、2.09mmol)を用い、(47c)と同様の方法によりアモルファス状の粗成生物を得た。

次いで、アモルファス状粗成生物、トルエン(5mL)、シリカゲル(SK-85)(1.16g)を用い、(47c)と同様の方法により、標記化合物(130mg、収率45%)を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.73 – 0.77 (4H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.69 – 3.72 (1H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.32 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.99 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 347 (M+H)⁺.

(63d) 4-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

(63c)で得られた化合物(130mg、0.38mmol)、メタノール(2mL)、水素化ホウ素ナトリウム(36mg、0.95mmol)を用い、(42d)と同様の方法により、アモルファス状のジオール体の粗生成物(131mg)を得た。ただし、精製を行わず、次の反応に用いた。

ジオール体の粗生成物(131mg)、アセトニトリル(2mL)、トリエチルシラン(0.18mL、1.13mmol)、フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.072mL、0.57mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(111mg、収率89%)を固体として得た。

(63e) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-フルオロフェノール

(63d)で得られた化合物(111mg、0.34mmol)、水素化アルミニウムリチウム(38mg、1.00mmol)、テトラヒドロフラン(3mL)を用い、(47d)と同様の方法により、ジオール体の粗生成物(97mg)を得た。そのまま次の反応に用いた。

得られた粗生成物(97mg、0.34mmol)、テトラヒドロフラン(1.5mL)に溶解し、酢酸ビニル(1.5mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(74mg、0.13mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、標記化合物(72mg、収率65%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.74 - 0.75 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.67 - 3.71 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.91 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz);

MS (FAB)m/z: 369 (M+K)⁺.

(63f) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-フルオロフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(200mg、0.33mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.165mL、1.63mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(50 μL、0.03

3mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(63e)で得られた化合物(72mg、0.22mmol)、三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体(0.041mL、0.33mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(330mg)をそのまま次の反応に用いた。

(63g) 2-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコヘプトピラノシド

(63f)で得られた化合物(330mg)、炭酸カリウム(450mg、3.26mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(72mg、収率71%)を白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 0.62 – 0.65 (2H, m), 0.72 – 0.75 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.37 – 3.38 (2H, m), 3.44 – 3.51 (2H, m), 3.68 – 3.73 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 4.04 – 4.07 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 503 (M+K) $^+$.

(実施例64) 5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号1-134)

(3c)で得られた4-O-アセチル-4-C-メチル-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-α,β-D-グルコピラノシド(308mg、0.56mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)、トリクロロアセトニトリル(0.28mL、2.77mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(17μL、0.11mmol)を用いて(16)と同様の方法により、イミダート(0.48g)を得られた。得られたイミダート(0.48g)、(21g)で得られたN-{3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル(0.17g、0.47mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)および三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体(59μL、0.47mmol)を用いて(16)と同様の方法により5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド(0.4

2g)を淡褐色油状物質として得た。

[0218] 得られたグリコシド体(0.41g)、メタノール(4mL)、テトラヒドロフラン(4mL)および10%パラジウム炭素(0.20g)を用いて(16)と同様の方法により5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシド(0.35g)を粗生成物として得られた。得られたアミノ体(0.35g)、およびメチレンクロライド(3mL)、メタノール(15mL)および炭酸カリウム(0.65g、4.70mmol)を用いて(16)と同様の方法により5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド(40mg、収率21%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (3H, s), 3.42-3.44 (3H, m), 3.63 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.87-3.93 (2H, m), 4.83 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=8.0$ and 2.2 Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.76-6.78 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 405 (M) $^+$.

(実施例65) 5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-18)

2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-α、β-D-グルコピラノシド(Liebig's Ann.Chem,GE,1992,7,747-758)(0.24g、0.50mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)、トリクロロアセトニトリル(0.25mL、2.48mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(15μL、0.10mmol)を用いて(16)と同様の方法により、イミダート(0.40g)を得られた。得られたイミダート(0.40g)、(21g)で得られたN-{3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル}カルバミン酸ベンジル(0.15g、0.41mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(52μL、0.41mmol)を用いて(16)と同様の方法により5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(0.48g)を淡褐色油状物質として得た。

[0219] 得られたグリコシド体(0.47g)、メタノール(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)および

10%パラジウム炭素(0.20g)を用いて(16)と同様の方法により5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,6-トリ-O-ベンゾイル-4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(0.39g)を粗生成物として得られた。得られたアミノ体(0.39g)、およびメチレンクロライド(4mL)、メタノール(20mL)および炭酸カリウム(0.57g、4.12mmol)を用いて(16)と同様の方法により5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(91mg、収率59%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.45 (1H, dd, $J=24.2$ and 11.7 Hz), 1.95-2.00 (1H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.60 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 3.64-3.71 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.89 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.33 (1H, d, $J=8.2$ and 2.2 Hz), 6.59 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.76-6.79 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 375 (M) $^+$.

(実施例66) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルスルファニルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-135)

(66a) 3-ヒドロキシ-4-[ヒドロキシ-(4-メチルスルファニルフェニル)メチル]安息香酸メチルエステル

4-ブロモチオアニソール(9.02g、44.4mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、マグネシウム(1.08g、44.4mmol)および触媒量のヨウ素を加え、室温で30分間攪拌し、さらに1時間加熱還流した。反応混合物を-50度で2-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニルベンズアルデヒド(2.00g、11.1mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に滴下し、-50度~2度で1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1→2:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(3.38g、収率100%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.48 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 6

.04 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.8 and 1.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.00 (1H, s); MS (FAB)m/z: 304 (M)⁺.

(66b) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルスルファニルベンジル)フェノール

(66a)で得られた化合物(1.20g, 3.94mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、濃塩酸(0.33mL, 3.99mmol)、10%パラジウム炭素(1.20g)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物より不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下除去すると、3-ヒドロキシ-4-(4-メチルスルファニルベンジル)安息香酸メチルエステル(1.22g)を淡褐色固体の粗生成物として得た。得られた化合物(1.22g)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、水素化リチウムアルミニウム(0.45g, 11.9mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(20mL)に氷冷下で滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下で水(0.5mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)、水(1.5mL)を順次滴下し、室温で1時間攪拌後、室温で一晩放置した。不溶物をセライトで濾去した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1→1:2, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.83g)を無色油状物質として得た。

(66c) 5-アセトキシメチル-2-(4-メチルスルファニルベンジル)フェノール

(66b)で得られた化合物(0.82g)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、酢酸ビニル(8mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(87mg, 0.16mmol)を加え、室温で4時間攪拌し、室温で一晩放置した後、さらに室温で10時間攪拌した。室温で一晩放置した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1→3:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.65g, 収率55%)を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.77 (1H, s), 5.05 (2H, s), 6.90-6.79 (2H, m), 7.27-7.09 (5H, m).

(66d) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルスルファニルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ

— α , β —D—グルコーヘプトピラノシド(0.36g, 0.59mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)、トリクロロアセトニトリル(0.30mL, 2.97mmol)および1, 8—ジアザビスクロ[5. 4. 0]—7—ウンデセン($18\mu\text{L}$, 0.12mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(0.50g)を得られた。得られたイミダート(0.50g)、(66c)で得られた化合物(0.15g, 0.50mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)および三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体($126\mu\text{L}$, 0.99mmol)を用いて(1b)と同様の方法により5—アセトキシメチルー2—(4—メチルスルファニルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6—テトラ—O—ベンゾイル—7—デオキシ—D—グリセロ— β —D—グルコーヘプトピラノシド(0.35g)を無色油状物質として得た。

[0220] 得られたグリコシド体(0.35g)、およびメチレンクロライド(3mL)、メタノール(15mL)および炭酸カリウム(0.69g, 4.99mmol)を用いて(1c)と同様の方法により5—ヒドロキシメチルー2—(4—メチルスルファニルベンジル)フェニル 7—デオキシ—D—グリセロ— β —D—グルコーヘプトピラノシド(65mg、収率38%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.36–3.37 (2H, m), 3.45–3.47 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.02–4.06 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.14–7.20 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 436 (M) $^+$.

(実施例67) 2—(4—エチルベンジル)—5—(2—ヒドロキシエチル)フェニル 7—デオキシ—D—グリセロ— β —D—グルコーヘプトピラノシド(例示化合物番号1—136)

(67a) 酢酸 3—ベンジルオキシ—4—(4—エチルベンジル)ベンジルエステル

5—アセトキシメチルー2—(4—エチルベンジル)フェノール(WO2002/064606)(13.8g, 48.5mmol)をジメチルホルムアミド(200mL)に溶解し、ベンジルブロミド(6.34mL, 53.4mmol)および炭酸カリウム(10.1g, 73.1mmol)を加え、50度で10時間攪拌した。一晩放置した後、炭酸カリウム(6.70g, 48.5mmol)およびベンジルブロミド(3.17mL, 26.7mmol)を加え、50度で10時間攪拌した。2日間放置し

た後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、10：1→8：1、V/V）を用いて残渣を精製し、標記化合物（18. 2g、収率100%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.38–3.35 (2H, m), 3.48–3.45 (2H, m), 3.74 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.08–3.99 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 433 ($M+H$) $^+$.

(67b) 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) ベンジルアルコール

(67a) で得られた化合物（18. 2g、48. 6mmol）をメタノール（150mL）およびテトラヒドロフラン（50mL）に溶解し、2規定水酸化カリウム水溶液（100mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去することで、3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) ベンジルアルコール（18. 4g）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.61 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.98 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.13–7.07 (5H, m), 7.38–7.31 (5H, m).

(67c) 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) ベンズアルデヒド

(67b) で得られた化合物（6. 00g）をメチレンクロライド（100mL）に溶解し、二酸化マンガン（15. 7g、181mmol）を加え、室温で4時間攪拌し、さらに10時間加熱還流した。反応混合物を一晩放置した後、不溶物を濾去し、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、5：1、V/V）を用いて残渣を精製し、標記化合物（4. 65g、収率88%、2段階）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.62 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 4.05 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.11 (4H, s), 7.41–7.26 (7H, m), 7.44 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 9.93

(1H, s).

(67d) 2-[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]エタノール

メキシメチルホスホニウムクロリド(14.9g、43.5mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、氷冷下、1.0mol/Lリチウムヘキサメチルジシラザンのテトラヒドロフラン溶液(43.5mL、43.5mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に(67c)で得られた化合物(4.63g、14.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩放置した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1→15:1、V/V)を用いて残渣を精製し、2-ベンジルオキシ-1-(4-エチルベンジル)-4-((E)-2-メキシビニル)ベンゼンおよび2-ベンジルオキシ-1-(4-エチルベンジル)-4-((Z)-2-メキシビニル)ベンゼンの混合物(7.70g)を無色油状物質として得た。

[0221] 得られた化合物(7.70g)をジオキサン(50mL)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン(50mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物より減圧下、溶媒を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:1→10:1→5:1→3:1→1:1→酢酸エチル、V/V)を用いて残渣を精製し、[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]アセトアルデヒド(7.70g)を淡黄色油状物質として得た。

[0222] 得られた化合物(1.80gmmol)をメタノール(20mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.20g、5.29mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1→3:1→2:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.90g、収率19%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.61 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.83 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 3.96 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.78-6.75 (2

H, m), 7.13–7.05 (5H, m), 7.37–7.31 (5H, m).

(67e) 2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)フェノール

(67d)で得られた化合物(0.90g, 2.60mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.50g)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物より不溶物を濾去した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.62g, 収率93%)を無色油状物質として得た。

(67f) 5-(2-アセトキシエチル)-2-(4-エチルベンジル)フェノール

(67e)で得られた化合物(0.60g, 2.34mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)、酢酸ビニル(5mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(0.15g, 0.27mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(0.70g, 収率100%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.93 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.69 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (4H, s).

(67g) 2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール- α , β -D-グルコースヘプトピラノシド(0.37g, 0.61mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)、トリクロロアセトニトリル(0.31mL, 3.07mmol)および1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($18\mu\text{L}$, 0.12mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(0.48g)を得られた。得られたイミダート(0.48g)、(67f)で得られた化合物(0.15g, 0.50mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体($64\mu\text{L}$, 0.51mmol)を用いて(1b)と同様の方法により5-(2-アセトキシエチル)-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール- β -D-グルコースヘプトピラノシド(0.54g)を淡黄色油状物質として得た。

[0223] 得られたグリコシド体(0.54g)、およびメチレンクロライド(5mL)、メタノール(25mL)および炭酸カリウム(0.69g、4.99mmol)を用いて(1c)と同様の方法により2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(150mg、収率69%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.74 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.99-4.08 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 433 ($M+H$) $^+$.

(実施例68) 5-ヒドロキシメチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-137)

(68a) 4-{[4-(3-ベンジルオキシプロピル)フェニル]ヒドロキシメチル}-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

1-ブロモ-4-(3-ベンジルオキシプロピル)ベンゼン(2.71g、8.88mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、-78度に冷却後、2.6mol/L n -ブチルリチウムのヘキサン溶液(3.4mL、8.84mmol)を滴下し、-78度で10分間攪拌した。反応混合物に2-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニルベンズアルデヒド(0.40g、2.22mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を滴下し、-70度~0度で1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1→3:1→2:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.45g、収率50%)を淡黄色油状物質として得た。

(68b) 5-ヒドロキシメチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]フェノール
(68a)で得られた化合物(0.44g、1.08mmol)、メタノール(10mL)、濃塩酸(0

. 09mL、1. 09mmol) および10%パラジウム炭素(0. 50g)を用いて(66b)と同様の方法により3-ヒドロキシ-4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]安息香酸メチルエステル(0. 35g)を粗生成物として得た。得られた化合物(0. 35g、1. 17mmol)、水素化リチウムアルミニウム(88mg、2. 32mmol)およびテトラヒドロフラン(8mL)を用いて(66b)と同様の方法により、標記化合物(0. 13g、収率44%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.84-1.91 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.96 (2H, s), 4.63 (2H, d, $J=3.1$ Hz), 4.82 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.8$ and 1.6 Hz), 7.11-7.16 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 272 (M) $^+$.

(68c) 5-アセトキシメチル-2-[4-(3-アセトキシプロピル)ベンジル]フェノール (68b)で得られた化合物(0. 13g、0. 48mmol)、テトラヒドロフラン(2mL)、酢酸ビニル(2mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(26mg、0. 047mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(0. 17g、収率100%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.90-1.97 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.95 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.78 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.7$ and 1.1 Hz), 7.10-7.15 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 356 (M) $^+$.

(68d) 5-ヒドロキシメチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(103mg、0. 17mmol)、およびメチレンクロライド(2mL)、トリクロロアセトニトリル(85 μ L、0. 84mmol)および1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(5 μ L、0. 035mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(140mg)を得られた。得られたイミダート(140mg)および(68c)で得られた化合物(60mg、0. 17mmol)、およびメチレンクロライド(2mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(21 μ L、0. 17mmol)を用いて(1b)と同様

の方法により5-(2-アセトキシメチル)-2-[4-(3-アセトキシプロピル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(83mg)を無色油状物質として得た。

[0224] 得られたグリコシド体(80mg)、およびメチレンクロライド(1mL)、メタノール(5mL)および炭酸カリウム(121mg、0.88mmol)を用いて(1c)と同様の方法により5-ヒドロキシメチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(20mg、収率53%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.36-3.38 (2H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.02-4.06 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13-7.15 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 449 ($M+H$) $^+$.

(実施例69) 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-138)

(69a) 2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチル-3, 5-ジメチルフェノール

4-ブロモ-2-フルオロアニソール(4.10g、20.0mmol)、2.6mol/Ln-ブチルリチウムのヘキサン溶液(7.69mL、20.0mmol)、2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルベンズアルデヒド(1.00g、6.66mmol)、テトラヒドロフラン(100mL)を用いて(68a)と同様の方法により、標記化合物(1.44g、収率78%)を黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.82 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.11 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.90 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=8.4$ and 0.9 Hz), 7.12 (1H, dd, $J=12.2$ and 1.9 Hz), 8.23 (1H, s); MS (FAB) m/z : 276 (M) $^+$.

(69b) 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェノール

(69a) で得られた化合物 (1.44g, 5.21mmol)、メタノール (20mL)、テトラヒドロフラン (5mL) および 20% 水酸化パラジウム炭素 (2.00g) を用いて (66b) と同様の方法により、標記化合物 (1.15g, 収率 85%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.56 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.81–6.89 (3H, m);

MS (FAB)m/z: 260 (M^+).

(69c) 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.28g, 0.46mmol)、およびメチレンクロライド (5mL)、トリクロロアセトニトリル (0.23mL, 2.28mmol) および 1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (14 μ L, 0.094mmol) を用いて (1b) と同様の方法により、イミダート (0.36g) を得られた。得られたイミダート (0.36g) および (69b) で得られた化合物 (0.10g, 0.38mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) および 三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (49 μ L, 0.39mmol) を用いて (1b) と同様の方法により 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル

2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.34g) を淡褐色油状物質として得た。

[0225] 得られたグリコシド体 (0.34g)、およびメチレンクロライド (10mL)、メタノール (15mL) および炭酸カリウム (0.53g, 3.83mmol) を用いて (1c) と同様の方法により 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド (98mg, 収率 58%) を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.30–3.49 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.03–4.07 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.85–4.89 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.83–6.93 (4H, m);

MS (FAB)m/z: 436 (M^+).

(実施例70) 2-(3-フルオロ-4-メキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-139)

(70a) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-3, 5-ジメチルフェノール

1-ブロモ-4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゼン(5.82g, 20.0mmol)、2.6mol/Ln-ブチルリチウムのヘキサン溶液(7.69mL, 20.0mmol)、2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルベンズアルデヒド(1.00g, 6.66mmol)およびテトラヒドロフラン(120mL)を用いて(68a)と同様の方法により、2-[4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]ヒドロキシメチル-3, 5-ジメチルフェノール(6.00g)を淡黄色油状物質として得た。得られた化合物(6.00g)、メタノール(100mL)、濃塩酸(0.55mL, 6.66mmol)および10%パラジウム炭素(2.00g)を用いて(66b)と同様の方法により、標記化合物(2.22g)を無色油状物質として得た。

(70b) 2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]-3, 5-ジメチルフェノール

(70a)で得られた化合物(2.22g)、テトラヒドロフラン(20mL)、酢酸ビニル(20mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(0.45g, 0.81mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(1.85g, 収率93%)を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.99 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.62 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.10 (4H, s);

MS (FAB) m/z : 298 (M) $^+$.

(70c) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-α, β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.25g, 0.41mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)、トリクロロアセトニトリル(0.21mL, 2.08mmol)および1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(12μL, 0.080mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(0.32g)を得られた。得られたイミダート(0.32g)、(70b)で

得られた化合物(0.11g, 0.37mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(46 μ L, 0.36mmol)を用いて(1b)と同様の方法により2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.30g)を無色油状物質として得た。

[0226] 得られたグリコシド体(0.30g)、およびメチレンクロライド(3mL)、メタノール(15mL)および炭酸カリウム(0.46g, 3.33mmol)を用いて(1c)と同様の方法により2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(68mg、収率43%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.31-3.42 (4H, m), 3.69 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.97 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.84-4.86 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.05 (4H, s);

MS (FAB) m/z : 433 ($M+H$) $^+$.

(実施例71) 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-140)

(71a) 酢酸 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジルエステル

(8b) で得られた5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(15.0g, 52.4mmol)、ジメチルホルムアミド(200mL)、ベンジルブロミド(9.34mL, 78.6mmol)および炭酸カリウム(15.5g, 112mmol)を用いて(67a)と同様の方法により、標記化合物(19.8g、収率100%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.92-6.88 (2H, m), 7.12-7.07 (3H, m), 7.39-7.30 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 376 (M) $^+$.

(71b) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンジルアルコール

(71a)で得られた化合物(19.8g、52.6mmol)、(150mL)、テトラヒドロフラン(100mL)および2規定水酸化カリウム水溶液(100mL)を用いて(67b)と同様の方法により、標記化合物(19.0g)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.59 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.4$ and 1.6 Hz), 6.98 (1H, s), 7.13–7.08 (3H, m), 7.39–7.31 (5H, m).

(71c) 3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンズアルデヒド

(71b)で得られた化合物(10.0g)をクロロホルム(200mL)に溶解し、二酸化マンガ(15.6g、179mmol)を加え、60度で1時間攪拌した。反応混合物を一晩放置した後、不溶物をセライトで濾去し、溶媒を減圧下除去すると、標記化合物(9.70g)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27–7.25 (1H, m), 7.41–7.34 (6H, m), 7.45 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.93 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 332 (M) $^+$.

(71d) 2-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4-((E)-2-メトキシビニル)ベンゼンおよび2-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4-((Z)-2-メトキシビニル)ベンゼン

メトキシメチルホスホニウムクロリド(20.0g、58.3mmol)、1.0mol/Lリチウムヘキサメチルジシラザンのテトラヒドロフラン溶液(58.3mL、58.3mmol)、(71c)で得られた化合物(9.70g)およびテトラヒドロフラン(200mL)を用いて(67d)と同様の方法により、標記化合物(9.39g、収率94%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78–3.67 (6H, m), 3.93–3.92 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.18 (0.5H, d, $J=7.1$ Hz), 5.77 (0.5H, d, $J=12.9$ Hz), 6.09 (0.5H, d, $J=7.1$ Hz), 6.81–6.76 (3H, m), 7.05–6.98 (2H, m), 7.12–7.09 (2H, m), 7.37–7.29 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 360 (M) $^+$.

(71e) 2-[3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル]エタノール

(71d)で得られた化合物(9.38g、26.0mmol)、ジオキサン(50mL)および4規

定塩酸ジオキサン(50mL)を用いて(67d)と同様の方法により、[3-ベンジルオキシ-4-(4-メトキシベンジル)フェニル]アセトアルデヒド(9.30g)を淡黄色油状物質として得た。

[0227] 得られた化合物(9.30g)、メタノール(80mL)、テトラヒドロフラン(40mL)および水素化ホウ素ナトリウム(0.91g、24.1mmol)を用いて(67d)と同様の方法により、標記化合物(9.53g)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.67 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.72 (3H, s), 4.78 (2H, q, $J=6.1$ Hz), 4.91 (2H, s), 6.32 (2H, s), 8.44 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.51–8.48 (3H, m), 8.79 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.89 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 9.22–9.12 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 348 (M) $^+$.

(71f) 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(71e)で得られた化合物(5.76g)、メタノール(50mL)および10%パラジウム炭素(2.00g)を用いて(67e)と同様の方法により、標記化合物(3.03g、収率75%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 3.91 (2H, s), 4.75 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J=7.5$ and 1.7 Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 258 (M) $^+$.

(71g) 5-(2-アセトキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(71f)で得られた化合物(3.03g、11.7mmol)、テトラヒドロフラン(30mL)、酢酸ビニル(30mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(0.65g、1.18mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(3.40g、収率97%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.67 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB)m/z: 300 (M)⁺.

(71h) 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-α, β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.24g, 0.39mmol)、およびメチレンクロライド (4mL)、トリクロロアセトニトリル (0.20mL, 1.98mmol) および 1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (12 μL, 0.080mmol) を用いて (1b) と同様の方法により、イミダート (0.33g) を得られた。得られたイミダート (0.33g)、(71g) で得られた化合物 (0.10g, 0.33mmol)、およびメチレンクロライド (4mL) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (42 μL, 0.33mmol) を用いて (1b) と同様の方法により 5-(2-アセトキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (0.39g) を無色油状物質として得た。

[0228] 得られたグリコシド体 (0.39g)、およびメチレンクロライド (3mL)、メタノール (15mL) および炭酸カリウム (0.46g, 3.33mmol) を用いて (1c) と同様の方法により 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (84mg, 収率 58%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.77 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 3.90 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.98 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.04-4.06 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=10.5 Hz), 6.78-6.82 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz);

MS (FAB)m/z: 434 (M)⁺.

(実施例 72) 5-ヒドロキシイミノメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (例示化合物番号 1-141)

(72a) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ

ーOーベンゾイルー7ーデオキシーDーグリセロー β-Dーグルコーヘプトピラノシド
(9a)で得られた化合物(1.95g、粗生成物)を、メタノール(10mL)およびジオキサン(10mL)に溶解し、氷冷下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL、2.00mmol)を加え、2度で1.5時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1→3:2→1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(0.66g、収率40%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 1.57 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.79 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.32–4.34 (2H, m), 4.36–4.39 (1H, m), 5.37–5.42 (1H, m), 5.45 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.66–5.71 (1H, m), 5.84–5.88 (1H, m), 5.96–6.00 (1H, m), 6.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.90–6.92 (4H, m), 7.04 (1H, s), 7.26–7.59 (12H, m), 7.84 (2H, dd, $J=8.5$ and 1.3 Hz), 7.89 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.3 Hz), 7.95 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.4 Hz), 8.03 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.4 Hz);

MS (FAB) m/z : 836 (M) $^+$.

(72b) 5ーホルミルー2ー(4ーメトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6ーテトラーOーベンゾイルー7ーデオキシーDーグリセロー β-Dーグルコーヘプトピラノシド

(72a)で得られた化合物(0.65g、0.78mmol)をクロロホルム(10mL)に溶解し、二酸化マンガン(0.41g、4.72mmol)を加え、60度で2時間攪拌した。室温で一晩放置した後、二酸化マンガン(0.41g、4.72mmol)を加え、60度で2時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去した後、溶媒を減圧下除去し、標記化合物(0.61g、収率94%)を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 3.89 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.40–4.43 (1H, m), 5.40–5.42 (1H, m), 5.57 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.71–5.73 (1H, m), 5.91–5.93 (1H, m), 6.03–6.05 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.28–7.58 (14H, m), 7.85 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.3 Hz), 7.91 (2H, dd, $J=8.6$ and 1.2 Hz), 7.95 (2H, dd, $J=8.4$ and 1.3 Hz), 8.00 (2H, dd, $J=8.2$ and 1.2 Hz), 9.61 (1H, s).

(72c) 5-ヒドロキシイミノメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(72b)で得られた化合物(100mg、0.12mmol)をメタノール(2mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、ヒドロキシアニモニウムクロリド(13mg、0.19mmol)およびピリジン(19μL、0.23mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(82mg、収率81%)を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.70 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.82 (1H, d, J=15.7 Hz), 4.41-4.44 (1H, m), 5.38-5.40 (1H, m), 5.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.65-5.70 (1H, m), 5.86-5.91 (1H, m), 5.99-6.03 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.28-7.59 (12H, m), 7.83-7.86 (3H, m), 7.89-7.91 (2H, m), 7.95-7.98 (2H, m), 8.02-8.05 (2H, m).

(72d) 5-ヒドロキシイミノメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(72c)で得られた化合物(80mg、0.094mmol)、およびメチレンクロライド(1mL)、メタノール(5mL)および炭酸カリウム(133mg、0.96mmol)を用いて(1c)と同様の方法により5-ヒドロキシイミノメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(20mg、収率49%)を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.47-3.49 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 4.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.03 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 434 (M+H)⁺.

(実施例73) 5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル7-デ

オキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-142)

(73a) 5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(72b)で得られた化合物(100mg、0.12mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、-70度で0.96mol/Lメチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液(0.13ml、0.12mmol)を加え、-70度で2時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(72mg、収率71%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.32 (3H, m), 1.58 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 3.66-3.70 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 4.47-4.58 (1H, m), 5.39-5.47 (2H, m), 5.67-5.73 (1H, m), 5.84-5.88 (1H, m), 5.97-6.02 (1H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.92-6.94 (4H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.26-7.57 (12H, m), 7.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90-7.95 (4H, m), 7.98-8.02 (2H, m).

(73b) 5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(73a)で得られた化合物(70mg、0.082mmol)、およびメチレンクロライド(1mL)、メタノール(5mL)および炭酸カリウム(117mg、0.85mmol)を用いて(1c)と同様の方法により5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(28mg、収率78%)を白色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22-1.24 (3H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.36-3.39 (2H, m), 3.46-3.48 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.04-4.08 (1H, m), 4.75-4.78 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.14-7.16 (3H, m);

MS (FAB)m/z: 434 (M)⁺.

(実施例74) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-143)

(74a) 3-フルオロ-5-メチル-2-(4-プロポキシベンゾイル)-2-シクロヘキセン

5-メチル-シクロヘキサ-1, 3-ジオン(4.95g, 39.2mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、室温でトリエチルアミン(16.6mL, 119mmol)、プロポキシベンゾイルクロリド(7.80g, 39.3mmol)およびトリメチルシリルニトリル(0.64mL, 4.80mmol)を加え、60度で4時間攪拌した。1日間放置した後、2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去すると、5-メチル-2-(4-プロポキシベンゾイル)シクロヘキサ-1, 3-ジオン(12.3g)を褐色油状物質として得た。

[0229] 得られた化合物(12.2g)をメチレンクロライド(200mL)に溶解し、氷冷下、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(15.4mL, 118mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、メタノールおよび水を加え、およびメチレンクロライドで抽出した。有機層を水および炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1→2:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(9.35g、収率82%)を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (3H, d, J=5.5 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 2.27 (1H, dd, J=16.0 and 12.1 Hz), 2.46-2.53 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J=16.0 and 3.5 Hz), 2.69-2.79 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz);

MS (FAB)m/z: 291 (M+H)⁺.

(74b) 酢酸 3-フルオロ-5-メチル-2-(4-プロポキシベンゾイル)フェニルエステル

(74a)で得られた化合物(9.30g, 32.0mmol)をアセトニトリル(100mL)に溶解

し、トリエチルアミン(13.4mL、96.1mmol)を加え、氷冷下、トリメチルシリルヨージド(11.4mL、80.1mmol)を加え、50度で30分間攪拌した。反応混合物にトルエンおよび中性りん酸塩pH標準液(第2種)を加え、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をトルエン(100mL)に溶解し、氷冷下、N-ヨードスクシンイミド(7.21g、32.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(5.80mL、41.6mmol)を加え、室温で15分間攪拌し、さらにテトラヒドロフラン(100mL)および2規定水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、40度で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去すると、3-フルオロ-5-メチル-2-(4-プロポキシベンゾイル)フェノール(10.2g)を褐色油状物質として得た。

[0230] 得られた化合物(10.2g)をメチレンクロライド(100mL)に溶解し、ピリジン(5.18mL、64.0mmol)、無水酢酸(4.54mL、48.0mmol)およびジメチルアミノピリジン(0.78g、6.38mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣に酢酸エチルを加え、1N塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1→8:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(6.70g、収率63%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.79–1.88 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.85–6.89 (2H, m), 6.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(74c) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-プロポキシベンゾイル)フェノール

(74b)で得られた化合物(6.70g、20.3mmol)を四塩化炭素(120mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(3.61g、20.3mmol)およびアズビスイソブチロニトリル(0.33g、2.01mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾過、溶媒を減圧下除去すると、5-ブロモメチル-3-フルオロ-2-(

4-プロポキシベンゾイル)フェノール(9.00g)を褐色油状物質として得た。

[0231] 得られた化合物(9.00g)をジオキサン(120mL)および水(40mL)に溶解し、炭酸カルシウム(10.1g、101mmol)を加え、1日間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾過した後、2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣に水を加え、2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1→1:1→1:2、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.35g、収率22%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.82–1.88 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.73 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.67–6.70 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72–7.75 (2H, m), 10.9 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 305 ($M+H$) $^+$.

(74d) 5-アセトキシメチルー3-フルオロ-2-(4-プロポキシベンゾイル)フェノール

(74c)で得られた化合物(1.34g、4.40mmol)、テトラヒドロフラン(15mL)、酢酸ビニル(15mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(0.73g、1.32mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(1.50g、収率98%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.80–1.89 (2H, m), 2.17 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.60–6.63 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72–7.75 (2H, m), 10.8 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 347 ($M+H$) $^+$.

(74e) 5-アセトキシメチルー3-フルオロ-2-[ヒドロキシー(4-プロポキシフェニル)メチル]フェノール

(74d)で得られた化合物(1.47g、4.24mmol)を、メタノール(30mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.32g、8.46mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去すると、標記化合物(1.36g、収率92%)を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75–1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.54–6.57 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.90 (1H, s).

(74f) 5-アセトキシメチルー3-フルオロ-2-(4-プロポキシベンジル)フェノール

(74e)で得られた化合物(1.35g、3.88mmol)を、アセトニトリル(30mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(1.95mL、12.2mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.77mL、6.08mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1→3:1, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.12g、収率87%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.73–1.82 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.94 (2H, s), 5.00 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.80–6.83 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 332 (M^+).

(74g) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルー2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.22g、0.36mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.18mL、1.78mmol)および1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($16\mu\text{L}$ 、0.11mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(0.34g)を得られた。得られたイミダート(0.34g)、(74g)で得

られた化合物(0.10g、0.30mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(38 μ L、0.30mmol)を用いて(1b)と同様の方法により5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.37g)を無色油状物質として得た。

[0232] 得られたグリコシド体(0.37g)、およびメチレンクロライド(3mL)、メタノール(15mL)、炭酸カリウム(0.42g、3.04mmol)を用いて(1c)と同様の方法により3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(100mg、収率71%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.01 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.70-1.79 (2H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.92 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.94-4.00 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.77-6.79 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 466 (M) $^+$.

(実施例75) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-144)

(75a) 3-フルオロ-5-メチル-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)-2-シクロヘキセン

5-メチル-シクロヘキサ-1,3-ジオン(4.95g、39.2mmol)、アセトニトリル(50mL)、トリエチルアミン(16.6mL、119mmol)、イソプロポキシベンゾイルクロリド(7.90g、39.8mmol)およびトリメチルシリルニトリル(0.53mL、3.97mmol)を用いて(74a)と同様の方法により、5-メチル-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)シクロヘキサ-1,3-ジオン(13.0g)を褐色油状物質として得た。

[0233] 得られた化合物(13.0g)、およびメチレンクロライド(200mL)および(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(15.4mL、118mmol)を用いて、(74a)と同様の方法により、標記化合物(9.74g、収率86%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 1.36 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J=16.2$ and 12.3 Hz), 2.45–2.53 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J=16.0$ and 3.5 Hz), 2.71–2.77 (1H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 290 (M) $^+$.

(75b) 酢酸 3-フルオロ-5-メチル-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェニルエステル

(75a) で得られた化合物 (9.70g, 33.4mmol)、アセトニトリル (100mL)、トリエチルアミン (14.1mL, 101mmol)、トリメチルシリルヨード (12.0mL, 84.3mmol)、トルエン (100mL)、 N -ヨードスクシンイミド (7.59g, 33.7mmol)、トリエチルアミン (6.12mL, 43.9mmol)、テトラヒドロフラン (100mL) および 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50mL) を用いて (74b) と同様の方法により、3-フルオロ-5-メチル-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェノール (10.2g) を褐色油状物質として得た。

[0234] 得られた化合物 (10.3g)、およびメチレンクロライド (100mL)、ピリジン (5.40mL, 66.8mmol)、無水酢酸 (4.74mL, 50.1mmol) およびジメチルアミノピリジン (0.82g, 6.71mmol) を用いて (74b) と同様の方法により、標記化合物 (6.54g, 収率 59%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 2.03 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.62–4.68 (1H, m), 6.85–6.91 (4H, m), 7.79 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 330 (M) $^+$.

(75c) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェノール

(75b) で得られた化合物 (6.52g, 19.7mmol)、四塩化炭素 (120mL) に溶解し、 N -ブロモスクシンイミド (3.86g, 21.7mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル (0.32g, 1.95mmol) を用いて (74c) と同様の方法により、5-ブロモメチル-3-フルオロ-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェノール (9.20g) を黄色油状物質として得た。

[0235] 得られた化合物(9. 20g)をジオキサン(120mL)、水(40mL)および炭酸カルシウム(9. 88g、98. 7mmol)を用いて(74c)と同様の方法により、標記化合物(2. 10g、収率35%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.82 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.64–4.70 (1H, m), 4.72 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 6.67–6.70 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73 (2H, dd, $J=9.0$ and 3.5 Hz), 10.9 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 305 ($M+H$) $^+$.

(75d) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-イソプロポキシベンゾイル)フェノール

(75c)で得られた化合物(2. 08g、6. 83mmol)、テトラヒドロフラン(25mL)、酢酸ビニル(25mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(1. 20g、2. 17mmol)を用いて(66c)と同様の方法により、標記化合物(2. 34g、収率99%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.17 (3H, s), 4.64–4.70 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.61–6.64 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.73 (2H, dd, $J=8.9$ and 3.3 Hz), 10.8 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 347 ($M+H$) $^+$.

(75e) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-[ヒドロキシー(4-イソプロポキシフェニル)メチル]フェノール

(75d)で得られた化合物(2. 30g、6. 64mmol)、メタノール(50mL)および水素化ホウ素ナトリウム(0. 50g、13. 2mmol)を用いて(74e)と同様の方法により、標記化合物(1. 99g、収率86%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.85 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 4.48–4.57 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.91 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 348 (M) $^+$.

(75f) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェノール

(75e)で得られた化合物(1.95g、5.60mmol)、アセトニトリル(40mL)、トリエチルシラン(2.75mL、17.2mmol)および三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体(1.09mL、8.60mmol)を用いて、(74f)と同様の方法により、標記化合物(1.71g、収率92%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.11 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.46–4.52 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.70 (1H, dd, $J=9.8$ and 1.5 Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 332 (M) $^+$.

(75g) 3-フルオロ-5-ヒドロキメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル
7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- α , β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.22g、0.36mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)、トリクロロアセトニトリル(0.18mL、1.78mmol)および1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(16 μ L、0.11mmol)を用いて(1b)と同様の方法により、イミダート(0.34g)を得られた。得られたイミダート(0.34g)、(75g)で得られた化合物(0.10g、0.30mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)および三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体(38 μ L、0.30mmol)を用いて(1b)と同様の方法により5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.40g)を無色油状物質として得た。

[0236] 得られたグリコシド体(0.40g)、およびメチレンクロライド(3mL)、メタノール(15mL)および炭酸カリウム(0.42g、3.04mmol)を用いて(1c)と同様の方法により3-フルオロ-5-ヒドロキメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(122mg、収率87%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.25 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.36–3.37 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.04–4.06 (1H, m), 4.47–4.52 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.7

3 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.77 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz);
MS (FAB)m/z: 466 (M)⁺.

(実施例76) 2-(4-プロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-145)
(76a) 5-アセトキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(256mg, 0.42mmol)、トリクロロアセトニトリル(126 μL、1.26mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μL、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、5-アセトキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェノール(EP 2001/912380)(110mg, 0.35mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(7 μL、0.06mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(317mg)を得た。

(76b) 2-(4-プロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(76a) で得られた化合物(317mg, 0.35mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(484mg, 3.50mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(40mg, 25.5%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.92 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.00 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.05-4.07 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.78 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 471 (M+Na)⁺.

(実施例77) 3, 5-ジメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-146)

(77a) 3, 5-ジメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(302mg, 0.49mmol)、トリクロロアセトニトリル(150 μL、1.50mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7 μL、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、3, 5-ジメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェノール(WO2002/44192)(100mg, 0.41mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(8 μL、0.06mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(340mg)を得た。

(77b) 3, 5-ジメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(77a) で得られた化合物(340mg, 0.41mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(2mL、4.00mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10, V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(74mg, 43.2%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.33-3.36(2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.04 (1H, dd, J=6.6, 3.9 Hz), 4.10 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.86 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.68 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.2 Hz);

MS (FAB)m/z: 417 (M-H)⁺, 441 (M+Na)⁺.

(実施例78) 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番

号1-147)

(78a) 5-ヒドロキシメチル-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェノール

1-ブロモ-3-フルオロ-4-メトキシベンゼン(1.59mL、12.3mmol)、金属マグネシウム(330mg、13.6mmol)、触媒量のヨウ素、テトラヒドロフラン(6mL)より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル(600mg、3.09mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に加え、-50度で20分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した後に、飽和食塩水(30mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0237] 粗生成物をメタノール/テトラヒドロフラン(8mL/2mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(320mg)を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロライド(2mL)を加え、10分攪拌後、ろ過により20%水酸化パラジウム炭素を除去し、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0238] 粗生成物をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(270mg、7.11mmol)を加え、室温で30分攪拌した。次いで、氷冷下、2mol/L塩酸(5mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。ショートカラムを用いて残渣を精製し、標記化合物粗生成物(670mg、収率83%)を無色個体として得た。

(78b) 5-アセトキシメチル-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェノール

(78a)で得られた粗生成物(670mg、2.55mmol)、テトラヒドロフラン(7mL)、酢酸ビニル(7mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(70mg、0.13mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(570mg、収率78%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.80 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.89 - 6.96 (4H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (FAB)m/z: 304(M) $^+$.

(78c) 5-アセトキシメチル-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (260mg, 0.43mmol)、トリクロロアセトニトリル (130 μ L、1.30mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (6 μ L、0.04mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(78b) で得られた化合物 (104mg, 0.34mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (43 μ L、0.34mmol)、およびメチレンクロライド (10mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (243mg) を得た。

(78d) 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(78c) で得られた化合物 (243mg, 0.27mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) およびメタノール (4mL) に溶解し、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4mL、2.8mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル (10mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL)、飽和食塩水 (5mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (40mg, 33.9%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 3.46-3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.06-4.07 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.92-7.00 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 437 (M-H)⁺, 438 (M)⁺, 461 (M+Na)⁺.

(実施例79) 2-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド (例示化合物番号1-148)

(79a) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-フルオロベンジル)フェノール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (4.14mL, 37.6mmol)、金属マグネシウム (1.37g, 56.4mmol)、触媒量のヨウ素、テトラヒドロフラン (20mL) より常法に従いグ

リニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬のテトラヒドロフラン溶液(13mL)を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル(1.0g、5.15mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に加え、-50度で20分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0239] 粗生成物をメタノール(15mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(430mg)を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロライド(2mL)を加え、10分攪拌後、ろ過により20%水酸化パラジウム炭素を除去し、減圧下、溶媒を除去した。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0240] 粗生成物をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(500mg、13.2mmol)を加え、室温で30分攪拌した。次いで、氷冷下、2mol/L塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、30:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(900mg、収率83%)を油状物質として得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 4.77 (2H, s), 5.45 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.30 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.82 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 9.01 (2H, dd, $J=8.9, 5.9$ Hz), 11.7 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 232 (M) $^+$.

(79b) 5-アセトキシメチル-2-(4-フルオロベンジル)フェノール

(79a)で得られた化合物(900mg、3.88mmol)、テトラヒドロフラン(9mL)、酢酸ビニル(9mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(110mg、0.20mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(1.02g、収率96%)を無色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.76 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz), 6.97 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.18 (2H, dd, $J=8.9, 5.4$ Hz);

MS (EI⁺)m/z: 274 (M)⁺.

(79c) 5-アセトキシメチル-2-(4-フルオロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物(288mg、0.47mmol)、トリクロロアセトニトリル(140 μL、1.40mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7 μL、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(79b)で得られた化合物(107mg、0.32mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(49 μL、0.39mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(309mg)を得た。

(79d) 2-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(79c) で得られた化合物(309mg、0.36mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(493mg、3.75mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(68mg、46.3%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.30-3.31 (1H, m), 3.36-3.38 (1H, m), 3.46-3.48 (2H, m), 3.96 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.07 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.05-4.08 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.91-6.95 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.22-7.26 (2H, m);

MS (FAB)m/z: 408 (M)⁺, 431 (M+Na)⁺.

(実施例80) 2-(4-ヒドロキシメチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-149)

(80a) 4-(4-エトキシカルボニルベンゾイル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエス

テル

(58a)で得られた化合物(800mg、2.21mmol)のトルエン(10mL)溶液に、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸(510mg、2.63mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(256mg、0.22mmol)、リン酸三カリウム(560mg、2.64mmol)を加え90°Cで4時間攪拌した。室温に冷却後、水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出し、飽和食塩水(50mL)で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。ショートカラムを用いて残渣を精製し、粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0241] 粗生成物をメタノール/テトラヒドロフラン(8mL/2mL)に溶解し、塩酸/メタノール(R10)(2.5mL)を加え、室温で2日攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(480mg、収率70%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.08 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.99 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz);

MS (EI^+) m/z : 314 (M^+).

(80b) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシメチルベンジル)フェノール

(80a)で得られた化合物(660mg、2.10mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(320mg、8.43mmol)を加え、室温で30分攪拌した。次いで、氷冷下、水(0.32mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.32mL)、水(0.96mL)を加え、室温で10時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、30:1~10:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(264mg、収率51%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 4.87 (2H, s), 5.60 (2H, s), 5.67 (2H, s), 8.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.97 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 9.02 (2H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (EI^+) m/z : 244 (M^+).

(80c) 5-アセトキシメチル-2-(4-アセトキシメチルベンジル)フェノール

(80b) で得られた化合物 (260mg, 1.06mmol)、テトラヒドロフラン (3m)、酢酸ビニル (3mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド (59mg, 0.11mmol) を用い、(8b) と同様の方法により、標記化合物 (294mg, 収率84%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 329 ($M+H$) $^+$.

(80d) 5-アセトキシメチル-2-(4-アセトキシメチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (235mg, 0.38mmol)、トリクロロアセトニトリル (116 μ L, 1.16mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (5 μ L, 0.03mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(80c) で得られた化合物 (104mg, 0.32mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (40 μ L, 0.32mmol)、およびメチレンクロライド (10mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (226mg) を得た。

(80e) 2-(4-ヒドロキシメチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(80d) で得られた化合物 (226mg, 0.25mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) およびメタノール (4mL) に溶解し、炭酸カリウム (339mg, 2.45mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル (10mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL)、飽和食塩水 (5mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10, V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (32mg, 30.5%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.35-3.38 (2H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.98 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.05-4.07 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.

5.4 (4H, s), 4.93 (1H, d, J=4.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.23 (4H, s);

MS (FAB)m/z: 421 (M+H)⁺, 443 (M+Na)⁺.

(実施例81) 2-(4-イソプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-150)

(81a) 4-(4-プロポキシフェニル)ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

4-ブロモフェニル-イソプロピルエーテル(J.Chem.Soc., 1926, 2363.) (4.30g, 20.00mmol)を、金属マグネシウム(486mg, 20.00mmol)、触媒量のヨウ素およびテトラヒドロフラン(20mL)より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(900mg, 5.00mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に加え、-50℃で20分攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した後に、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.10g, 69.6%)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (6H, d, J=5.9 Hz), 3.89 (3H, s), 4.50-4.59 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.56(1H, s), 8.29 (1H, s).

(81b) 5-アセトキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェノール

(81a)で得られた化合物(1.10g, 3.48mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、濃塩酸(0.32mL)および10%パラジウム炭素(220mg)を加え、水素雰囲気下室温で30時間攪拌した。トリエチルアミン(700 μL, 5.02mmol)で中和した後にセライトろ過し、減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0242] 得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(290mg、7.64mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、2mol/L塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0243] 得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、酢酸ビニル(10mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(70mg、0.13mmol)を加え、30℃で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、8:1~6:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(724mg、91.4%)を無色個体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.31 (6H, d, $J=5.9$ Hz), 2.09 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.45-4.54 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

(81c) 5-アセトキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(240mg、0.39mmol)、トリクロロアセトニトリル(120 μL 、1.20mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μL 、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(81b)で得られた化合物(100mg、0.32mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(40 μL 、0.32mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(229mg)を得た。

(81d) 2-(4-イソプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(81c)で得られた化合物(229mg、0.25mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(350mg、2.53mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫

酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(64mg、57.1%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.27 (6H, d, $J=5.9$ Hz), 3.37-3.38 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.03-4.07 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.13 (2H, s);

MS (FAB) m/z : 448 (M) $^+$, 471 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例82) 2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-151)

(82a) 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼン(1.27g、6.19mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、 -78°C 冷却下でノルマルブチリチウム 2.6Mノルマルヘキサン溶液(2.4mL、6.24mmol)を滴下し、同温にて10分間攪拌した。そこに4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(298mg、1.65mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に加え、 -78°C で2時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した後に、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(276mg、54.7%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.33 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.65-6.68 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.58 (1H, s), 8.23 (1H, s);

MS (FAB $^+$) m/z : 307($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(82b) 5-アセトキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェノール

(82a) で得られた化合物 (276mg, 0.90mmol) をメタノール (10mL) に溶解し、濃塩酸 (0.15mL)、および 10% パラジウム炭素 (100mg) を加え、水素雰囲気下室温で 30 時間攪拌した。セライトろ過した後、減圧下、溶媒を除去した。

[0244] 得られた粗生成物 (120mg, 0.41mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (47mg, 1.24mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、2mol/L 塩酸 (5mL) を加え、酢酸エチル (10mL) で抽出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL)、飽和食塩水 (5mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。

[0245] 得られた粗生成物をテトラヒドロフラン (2.5mL) に溶解し、酢酸ビニル (2.5mL)、およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド (12mg, 0.02mmol) を加え、30°C で 16 時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1, V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (108mg, 86.4%) を無色個体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.09 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.60–6.65 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.03–7.09 (2H, m);

MS (FAB $^+$) m/z : 304 (M) $^+$.

(82c) 5-アセトキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-L-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (260mg, 0.43mmol)、トリクロロアセトニトリル (130 μ L, 1.30mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (6 μ L, 0.04mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(82b) で得られた化合物 (108mg, 0.35mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (45 μ L, 0.36mmol)、およびメチレンクロライド (10mL) を用い、(1b) と同様の方法により、標記化合物の粗生成物 (282mg) を得た。

(82d) 2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド

(82c)で得られた化合物(282mg、0.31mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(435mg、3.15mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(55mg、40.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.37–3.38 (2H, m), 2.44–3.52 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J=6.3, 2.8$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.15 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 461 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例83) 5-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号 1-152)

(83a) 3-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-5-メチル-シクロヘキサ-2-エンオン

実施例(43c)で得られた化合物(1.10g、4.33mmol)のアセトン(20mL)溶液に、ヨウ化メチル(0.54mL、8.67mmol)、炭酸カリウム(1.20g、8.68mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:1~1:3、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(650mg、収率56%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.19 (1H, dd, $J=16.1, 11.7$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J=17.1, 10.2$ Hz), 2.36–2.42 (1H, m), 2.53 (1H, dd, $J=16.1, 4.0$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J=17.1, 3.9$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz);

MS (EI) m/z : 274 (M) $^+$.

(83b) (2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4メチルフェニル) - (4-メトキシフェニル) メタン

(83a) で得られた化合物 (750mg, 2.71mmol)、トリエチルアミン (1.14mL, 8.17mmol)、アセトニトリル (10mL)、ヨウ化トリメチルシラン (0.96mL, 6.76mmol) を用い、(43c) と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。(43c) と同様の方法により、得られた油状粗生成物、トルエン (8mL)、N-ヨードコハク酸イミド (610mg, 2.71mmol)、トリエチルアミン (0.49mL, 3.51mmol)、テトラヒドロフラン (32mL)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (4mL) の順で処理し、ショートカラムを通すことで標記化合物の粗生成物 (510mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.7 (1H, s);

MS (EI)m/z: 272(M) $^+$.

(83c) 3-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-5-メチルフェニルアセテート

(83b) で得られた化合物 (0.51g, 1.87mmol) をメチレンクロライド (10mL) に溶解し、無水酢酸 (270 μL , 2.87mmol)、ピリジン (300 μL , 3.73mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (69mg, 0.65mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去後、酢酸エチル (10mL) で希釈し、2M 塩酸水溶液 (20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL)、飽和食塩水 (5mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 6:1 ~ 4:1, V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (548mg, 93.4%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.97 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.66 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (FAB)m/z: 315 (M+H) $^+$.

(83d) 5-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェノール

(83c) で得られた化合物 (548mg, 1.74mmol) を四塩化炭素 (10mL) に溶解し、N-ブロモスクインイミド (326mg, 1.83mmol) および 2,2-アゾビス(イソブチロニトリル) (57mg, 0.35mmol) を加え、加熱還流下 6 時間攪拌した。室温に冷却後

、セライトろ過し減圧下、溶媒を除去した。

[0246] 得られた粗生成物を1, 4-ジオキサン(15mL)および蒸留水(5mL)に溶解し、炭酸カルシウム(886mg、8.85mmol)を加え、過熱還流下30時間攪拌した。室温に冷却後、ろ過し残渣をメタノールおよび2M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下、溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(209mg、41.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.60 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.70 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (EI)m/z: 287 (M-H) $^+$.

(83e) 5-アセトキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェノール

(83d)で得られた化合物(209mg、0.72mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、酢酸ビニル(5mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(40mg、0.07mmol)を加え、室温で30時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~2:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(260mg、quant.)を淡黄色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 10.36 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 331(M+H) $^+$.

(83f) 5-アセトキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチルフェノール

(83e)で得られた化合物(260mg、0.72mmol)をメタノール(8mL)に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(64mg、1.69mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水

(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~2:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(224mg、93.7%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 2.85 (1H, brs), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.39 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.85 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 331 (M-H) $^+$, 332 (M) $^+$.

(83g) 5-アセトキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(83f)で得られた化合物(224mg、0.67mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、トリエチルシラン(320 μL 、2.01mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(130 μL 、1.04mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル(10mL)を加え、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(157mg、74.8%)を無色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.49 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 316 (M) $^+$.

(83h) 5-アセトキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(233mg、0.38mmol)、トリクロロアセトニトリル(110 μL 、1.10mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(6 μL 、0.04mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(83g)で得られた化合物(100mg、0.32mmol)、三フッ化ホウ素

ージエチルエーテル錯体(40 μ L、0.32mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(183mg)を得た。

(83i) 5-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(83h)で得られた化合物(168mg、0.20mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(280mg、2.03mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(60mg、66.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.36-3.36 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.02-4.05 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.70 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=7.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 450 (M) $^+$, 473 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(実施例84) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-153)

(84a) 3-フルオロ-2-(4-メトキシベンゾイル)-5-メチル-シクロヘキサ-2-エンオン

実施例(43c)で得られた化合物(14.27g、54.82mmol)をジクロロメタン(150mL)に溶解し、氷冷下ジエチルアミノサルファートリフルオリド(22.0mL、166.51mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下蒸留水(10mL)を滴下後、ジクロロメタンで希釈し、蒸留水(400mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~1:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(13.24g、収率84.7%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J = 16.0, 12.1$ Hz), 2.46–2.53 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J = 16.0, 3.5$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.7, 8.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 262 (M) $^+$.

(84b) (2-ヒドロキシ-6-フルオロ-4メチルフェニル) – (4-メトキシフェニル)メタン

(84a)で得られた化合物(13.24g、50.48mmol)、トリエチルアミン(21.0mL、150.07mmol)、アセトニトリル(200mL)、ヨウ化トリメチルシラン(18.0mL、126.48mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。(43c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物を、トルエン(200mL)、*N*-ヨードこはく酸イミド(11.36g、50.49mmol)、トリエチルアミン(9.2mL、66.01mmol)、テトラヒドロフラン(200mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(50.5mL)の順で処理し、ショートカラムを通すことで標記化合物の粗生成物(7.6g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.03 (1H, s);

MS (EI) m/z : 260 (M) $^+$.

(84c) 2-(4-メトキシベンゾイル) – 3-フルオロ-5-メチルフェニルアセテート

(84b)で得られた化合物(7.6g、29.20mmol)をメチレンクロライド(150mL)に溶解し、無水酢酸(4.2mL、44.43mmol)、ピリジン(4.7mL、58.11mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.1g、9.00mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去後、酢酸エチル(100mL)で希釈し、2M塩酸水溶液(150mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(9.53g、quant.)を黄色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (EI)m/z: 302 (M)⁺.

(84d) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンゾイル)フェノール

(84c) で得られた化合物 (9.53g, 29.20mmol) を四塩化炭素 (190mL) に溶解し、N-ブロモスクインイミド (5.45g, 30.62mmol) および 2,2-アゾビス(イソブチロニトリル) (960mg, 5.85mmol) を加え、加熱還流下 6 時間攪拌した。室温に冷却後、セライトろ過し減圧下、溶媒を除去した。

[0247] 得られた粗生成物を 1,4-ジオキサン (90mL) および蒸留水 (30mL) に溶解し、炭酸カルシウム (17.5g, 174.84mmol) を加え、過熱還流下 30 時間攪拌した。室温に冷却後、ろ過し残渣をメタノールおよび 2M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下、溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチル (100mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL)、飽和食塩水 (20mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、2:1~1:1、V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (4.31g, 53.4%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0 Hz), 10.93 (1H, s);

MS (EI)m/z: 276 (M)⁺.

(84e) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェノール

(84d) で得られた化合物 (483mg, 1.75mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶解し、酢酸ビニル (10mL) およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド (97mg, 0.18mmol) を加え、室温で 30 時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、4:1~2:1、V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (524mg, 94.1%) を淡黄色シロップとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.18 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (2H, d, J=9.0 Hz), 10.86 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 319 (M+H)⁺.

(84f) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチ

ルフェノール

(84e)で得られた化合物(524mg、1.65mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(125mg、3.30mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(382mg、72.3%)を無色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 8.94 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 343 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(84g) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

(84f)で得られた化合物(382mg、1.19mmol)をアセトニトリル(7mL)に溶解し、トリエチルシラン(570 μL 、3.58mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(230 μL 、1.83mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル(20mL)を加え、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(312mg、86.2%)を無色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 304 (M) $^+$.

(84h) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ

ーヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(270mg、0.44mmol)、トリクロロアセトニトリル(140 μ L、1.40mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(7 μ L、0.05mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(84g)で得られた化合物(112mg、0.37mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(46 μ L、0.37mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(272mg)を得た。

(84i) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ- β -D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(84h)で得られた化合物(272mg、0.30mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(420mg、3.04mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(61mg、46.6%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 3.37-3.38 (2H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J=6.6, 3.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 438 (M) $^+$, 461 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(実施例85) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-19)

(85a) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ- O -ベンゾイル-4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

2,3,6-トリ- O -ベンゾイル-4-デオキシ- α, β -D-グルコピラノシド(Liebig's Ann.Chem,GE,1992,7,747-758)(600mg、1.26mmol)、トリクロロアセトニトリル(380L、3.79mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(20 μ L

、0.13mmol)、およびメチレンクロライド(12mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(84d)で得られた化合物(320mg、1.05mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(30 μ L、1.04mmol)、およびメチレンクロライド(12mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(858mg)を得た。

(85b) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

(85a)で得られた化合物(858mg、1.05mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(8mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.45g、10.50mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(264mg、61.5%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.48 (1H, dd, $J=24.1, 12.0$ Hz), 1.98 (1H, dd, $J=12.2, 6.5$ Hz), 3.31 (1H, s), 3.40 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.59 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 3.67-3.70 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 408 (M)⁺, 409 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 431 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

(実施例86) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド(例示化合物番号2-20)

(86a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

(7d)で得られた化合物(500mg、1.05mmol)、トリクロロアセトニトリル(320 μ L、3.19mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(16 μ L、0.11mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(44e)で得られた化合物(280mg、0.87mmol)、三フッ化ホウ

素—ジエチルエーテル錯体(110 μ L、0.88mmol)、およびメチレンクロライド(10 mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(714mg)を得た。

(86b) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-デオキシ- β -D-グルコピラノシド

(86a)で得られた化合物(714mg、0.87mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(8mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.20g、8.68mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(227mg、61.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.46 (1H, dd, $J=24.2, 11.7$ Hz), 1.98 (1H, ddd, $J=12.9, 5.1, 2.0$ Hz), 3.35 (1H, s), 3.38 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.59 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 3.66–3.71 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.08 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.22 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 424 (M)⁺, 447 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

(実施例87) 2-(4-イソプロポキシベンジル)-5-(ヒドロキシアセトキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-154)

(87a) 5-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセトキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

実施例(81d)で得られた化合物(249mg、0.56mmol)を、2-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセチルクロリド(EP1362856A1)(250mg、1.39mmol)、2,4,6-トリメチルピリジン(2.5mL)およびジクロロメタン(2.5mL)を用い、(34a)と同様の方法により、標記化合物(127mg、38.6%)を無色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.26 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.39–3.41 (2H, m), 3.48–3.50 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=15.2$ Hz)

z), 4.03-4.06 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.69 (2H, s), 4.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.12 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.18 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.21 (1H, d, J=9.1 Hz), 5.33 (1H, dd, J=17.1, 1.5 Hz), 5.86-5.96 (1H, m), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=6.3 Hz);

MS (FAB)m/z: 591 (M+H)⁺, 613 (M+Na)⁺.

(87b) 2-(4-イソプロポキシベンジル)-5-(ヒドロキシアセトキシメチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(87a)で得られた化合物(127mg, 0.22mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)(24.8mg, 0.0021mmol)、トリフェニルフォスフィン(24.8mg, 0.094mmol)、ジメドン(18.1mg, 0.13mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。ジクロロメタン(1mL)で希釈し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(エタノール:メチレンクロライド、1:20~1:10~1:5、V/V)を用いて精製し、標記化合物(68mg, 67.3%)を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.27 (6H, d, J=5.9 Hz), 3.37-3.38 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.92 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.00 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.03-4.09 (1H, d), 4.14 (2H, s), 4.48-4.54 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.13 (2H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 506 (M)⁺, 529 (M+Na)⁺.

(実施例88) 2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-155)

(88a) 2-(4-シクロプロピルベンゾイル)-5-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-シクロヘキサ-2-エンオン

エチル-3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エン カルボン酸エステル (EP1571148A1)(1.18g, 6.41mmol)をアセトニトリル(24mL)に溶解し、4-シクロプロピル安息香酸クロリド(Org.Magn.Reson;13;1980;372-375)(1.16g, 6.41m

mol)、トリエチルアミン(2.68mL、19.23mmol)およびトリメチルシリルニトリル(102 μ L、0.76mmol)を用いて、(42a)と同様の方法により、標記化合物(2.16g, quant.)を褐色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.76–0.80 (2H, m), 1.01–1.06 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.90–1.97 (1H, m), 2.75 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J=18.4, 5.5$ Hz), 3.05 (1H, dd, $J=18.4, 8.2$ Hz), 3.01–3.03 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 329 ($M+H$) $^+$, 351 ($M+Na$) $^+$, 373 ($M+2Na-H$) $^+$.

(88b) 2-(4-シクロプロピルベンゾイル)-5-エトキシカルボニル-3-フルオロ-シクロヘキサ-2-エンオン

(88a)で得られた化合物(2.16g、6.41mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解し、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(2.54mL、19.22mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下蒸留水(10mL)を滴下後、ジクロロメタン(20mL)で希釈し、蒸留水(150mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.74g、82.5%)を褐色シロップとして得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.77–0.81 (2H, m), 1.05–1.10 (2H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.91–1.98 (1H, m), 2.79 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 2.81 (1H, s), 2.96 (1H, dt, $J=18.4, 5.3$ Hz), 3.25–3.32 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 331 ($M+H$) $^+$.

(88c) 2-(4-シクロプロピルベンゾイル)-5-エトキシカルボニル-3-フルオロ-フェノール

(88b)で得られた化合物(1.74g、5.27mmol)、トリエチルアミン(2.20mL、15.78mmol)、アセトニトリル(20mL)、ヨウ化トリメチルシラン(1.87mL、13.14mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。(47c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物、トルエン(20mL)、シ

リカゲルSK-85 (6.86g)、炭酸カリウム (728mg, 5.27mmol)、エタノール (20mL) の順で処理し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V) を用いて精製し、標記化合物 (1.06g, 61.3%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.65–0.69 (2H, m), 0.93–0.98 (2H, m), 1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.83–1.90 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.38 (1H, s), 9.01 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(88d) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)ヒドロキシメチル-3-フルオロフェノール

(88c) で得られた化合物 (1.06g, 3.23mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (368mg, 9.70mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下蒸留水 (2mL) を加え、酢酸エチル (10mL) で希釈し、1M塩酸 (20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) および飽和食塩水 (10mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去し、粗生成物 (838mg) を得た。

[0248] 得られた組成生物 (838mg) をテトラヒドロフラン (8mL) に溶解し、酢酸ビニル (8mL) およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド (161mg, 0.29mmol) を加え、室温で30時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V) を用いて残渣を精製し、標記化合物 (980mg, quant.) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.65–0.68 (2H, m), 0.93–0.98 (2H, m), 1.84–1.90 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.01 (1H, brs), 4.99 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.87 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 353 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(88e) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロフェノール

(88d) で得られた化合物 (980mg, 2.91mmol) をアセトニトリル (10mL) に溶解

し、トリエチルシラン(1.40mL、8.79mmol)および三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(550 μ L、4.38mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル(20mL)を加え、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(805mg、88.1%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.62–0.66 (2H, m), 0.89–0.94 (2H, m), 1.81–1.87 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 314 (M) $^+$, 337 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(88f) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(233mg、0.38mmol)、トリクロロアセトニトリル(120 μ L、1.20mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(11 μ L、0.07mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(88e)で得られた化合物(100mg、0.32mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(40 μ L、0.32mmol)、およびメチレンクロライド(10mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(325mg)を得た。

(88g) 2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(88f)で得られた化合物(325mg)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、炭酸カリウム(44mg、0.32mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標

記化合物(68mg、47.6%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.58–0.62 (2H, m), 0.86–0.91 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J=5.3$ Hz), 1.78–1.85 (1H, m), 3.36–3.38 (2H, m), 3.44–3.50 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 4.05 (2H, d, $J=14.2$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=5.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 471 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例89) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル
7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-156)

(89a) 3-ブロモ-2-(4-エチルベンゾイル)-5-エトキシカルボニルシクロヘキサ-2-エンオン

(47a)で得られた化合物(500mg、1.58mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下2-メチル-2-ブテン(670 μL 、6.31mmol)、二臭化オキサリル(230 μL 、1.62mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2滴)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、蒸留水(500 μL)を加え、ジクロロメタン(5mL)で希釈した後、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(415mg、69.3%)を褐色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.71 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.83 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.24–3.33 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 401 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(89b) 2-(4-エチルベンゾイル)-5-エトキシカルボニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エンオン

銅(I)チオフェノレート(468mg、2.71mmol)にテトラヒドロフラン(10mL)を加え、窒素雰囲気下 -20°C にてメチルリチウム(1.13M ジエチルエーテル溶液)(2.4 mL、2.71mmol)を滴下し、同温にて15分間攪拌した。 -78°C に冷却し、(89a)で

得られた化合物(500mg、1.32mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を滴下し、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(2mL)を加えた後、ジエチルエーテル(10mL)で希釈し、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~4:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(299mg、72.2%)を褐色シロップとして得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.25 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.70 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.74-2.84 (4H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 315($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(89c) 5-エトキシカルボニル-2-(4-エチルベンゾイル)-3-メチルフェノール

(89b)で得られた化合物(299mg、0.95mmol)、トリエチルアミン(400 μL 、2.87mmol)、アセトニトリル(3mL)、ヨウ化トリメチルシラン(340 μL 、2.39mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。(43c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物を、トルエン(3mL)、N-ヨードコハク酸イミド(214mg、0.95mmol)、トリエチルアミン(170 μL 、1.22mmol)、テトラヒドロフラン(3mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)の順で処理し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1、V/V)を用いて精製し、標記化合物(124mg、41.9%)を淡黄色シロップとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (3H, d, $J=7.6$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.73 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (2H, d, $J=8.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 313($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(89d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)ヒドロキシメチル-3-メチルフェノール

(89c)で得られた化合物(124mg、0.40mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(45mg、1.21mmol)を加え、室温で2時

間攪拌した。氷冷下蒸留水(500 μ L)を加え、酢酸エチル(5mL)で希釈し、1M塩酸(5mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)および飽和食塩水(5mL)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去し、粗生成物(100mg)を得た。

[0249] 得られた組成生物(100mg)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、酢酸ビニル(1mL)およびビス(ジブチルクロロチン)オキシド(22mg、0.04mmol)を加え、室温で30時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1~5:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(73mg、58.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.63 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 2.93 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.84 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 314 (M) $^+$.

(89e) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)-3-メチルフェノール

(89d)で得られた化合物(73mg、0.23mmol)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、トリエチルシラン(110 μ L、0.69mmol)および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(45 μ L、0.36mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル(5mL)を加え、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(37mg、54.4%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.01 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.08 (4H, d, $J=3.2$ Hz);

MS (EI) m/z : 298 (M) $^+$.

(89f) 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(100mg、0.16mmol)、トリクロロアセトニトリル(50 μ L、0

. 50mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(5 μ L、0. 03mmol)、およびメチレンクロライド(1mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(89e)で得られた化合物(37mg、0. 12mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(16 μ L、0. 13mmol)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1b)と同様の方法により、標記化合物の粗生成物(143mg)を得た。

(89g) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(89f)で得られた化合物(143mg)をテトラヒドロフラン(0. 5mL)およびメタノール(2mL)に溶解し、炭酸カリウム(17mg、0. 13mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後、酢酸エチル(5mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)、飽和食塩水(5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:メチレンクロライド、1:20~1:15~1:10、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(21mg、39. 6%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 3.35-3.36 (2H, m), 3.42-3.43 (2H, m), 3.99 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.02-4.08 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.00-7.06 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 455 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(実施例90) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-157)

(90a) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド

(39c)で得られた化合物(200mg、0. 356mmol)、トリクロロアセトニトリル(0. 18 mL、1. 80mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(10mg、0. 066mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダ

ートを調製した。次いで、(44e)で得られた化合物(95.0mg、0.296mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(45 μ L、0.355mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(214mg)をそのまま次の反応に用いた。

(90b) 3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコヘプタピラノシド

(90a)で得られた化合物(214mg)、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L、1.48mL、2.96mmol)、テトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(5mL)を用い、(6e)と同様の方法により、標記化合物(39.6mg、収率29%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、9:1~7:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26 (3H, s), 1.33 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 3.39 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J=9.7$ Hz and 7.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.03-4.09 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.20 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 7.09 (1H, brs), 7.17-7.20 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 491 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(実施例91) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-C-メチル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコヘプタピラノシド(例示化合物番号1-158)

(91a) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-O-アセチル-4-C-メチル-2, 3, 6-トリ-O-ベンゾイル-7-デオキシグリセロ- β -D-グルコヘプタピラノシド

(39c)で得られた化合物(1.20g、2.13mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.64mL、6.38mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(35 μ L、0.234mmol)、およびメチレンクロライド(24mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(84g)で得られた化合物(500mg、1.64mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(0.25mL、1.97mmol)、およびメチレンクロライド(12mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(1.

80g)をそのまま次の反応に用いた。

(91b) 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 4-
-C-メチル-7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド

(91a)で得られた化合物(1.80g)、ナトリウムメトキシド(0.64g、3.32mmol)、テトラヒドロフラン(2.4mL)、メタノール(13mL)、酢酸(0.23mL、4.0mmol)を用いて、(7f)と同様の方法により、標記化合物(346mg、収率47%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、6:1~5:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.28 (3H, s), 1.34 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.13 (1H, d, J=3.4 Hz), 3.41 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.8 Hz and 7.8 Hz), 3.72 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.01 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.04-4.09 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.74-6.79 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.19-7.20 (2H, m);

MS (FAB)m/z: 475 (M+Na)⁺.

(実施例92) 3-フルオロ-5-(ヒドロキシアセトキシ)メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-159)

(92a) 5-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(91b)で得られた化合物(197mg、0.435mmol)、2,4,6-トリメチルピリジン(3mL)、およびメチレンクロライド(3.5mL)、2-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセチルクロリド(194mg、1.09mmol)を用いて、(34a)と同様の方法により、標記化合物(119mg、収率46%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:エタノール、12:1~9:1、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.16 (1H, d, J=3.9 Hz), 3.42 (1H, d, J=9.6 Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.6 Hz and 7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.01-4.08 (2H, m), 4.63-4.64 (2H, m), 4.68-4.75 (2H, m)

, 4.98 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.13 (1H, d, J=12.7 Hz), 5.18 (1H, d, J=12.7 Hz), 5.21-5.23 (1H, m), 5.32-5.36 (1H, m), 5.88-5.97 (1H, m), 6.75-6.77 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.19-7.21 (2H, m);

MS (FAB)m/z: 595 (M+H)⁺.

(92b) 3-フルオロ-5-(ヒドロキシアセトキシ)メチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(92a)で得られた化合物(115mg, 0.193mmol)をテトラヒドロフラン(1.7mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(22mg, 0.084mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(22mg, 0.019mmol)、ジメドン(18mg, 0.128mmol)を順次加え、室温で30分間攪拌した。メチレンクロライド(10mL)で希釈し、そのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:エタノール、9:1~7:1、V/V)を用いて精製し、標記化合物(71.3mg、収率72%)を無色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.26 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.13 (1H, d, J=4.4 Hz), 3.41 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J=9.8 Hz and 7.8 Hz), 3.72 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.02-4.00 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.74-6.76 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.18-7.20 (2H, m);

MS (FAB)m/z: 533 (M+Na)⁺.

(実施例93) 2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-160)

(93a) 4-[(4-エトキシフェニル)ヒドロキシメチル]-3-ヒドロキシ安息香酸エチル 1-ブロモ-4-エトキシベンゼン(10.4g, 51.5mmol)、金属マグネシウム(1.25g, 51.5mmol)、テトラヒドロフラン(52mL)より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬に対し、4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(2.50g, 12.9mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を-78°Cで15分間かけて滴下し、-65°Cまで昇温して2時間攪拌した。反応溶液に、希塩酸(2mol/L、28mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した後、水(50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)、飽和塩化アンモニウム水(50mL)にて順次洗浄した。有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、7：3～6：4、V/V）を用いて残渣を精製し、標記化合物（3.91g、収率96%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.80 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 4.03 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.35 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.03 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.87–6.91 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.28–7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.8$ Hz and 1.6 Hz), 7.58 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.22 (1H, s).

(93b) 2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェノール

(93a)で得られた化合物（3.91g、12.4mmol）をメタノール（78mL）に溶解し、濃塩酸（1.0mL）、10%パラジウム炭素（0.78g）を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。ろ過により10%パラジウム炭素を除去し、トルエン（10mL）、メタノール（10mL）を加え、減圧下、溶媒を除去し、得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0250] 粗生成物をテトラヒドロフラン（70mL）に溶解し、水素化リチウムアルミニウム（1.18g）のテトラヒドロフラン懸濁液（8mL）に氷冷下加えて、室温で2時間攪拌した。氷冷下、2mol/L塩酸（30mL）を滴下し、酢酸エチル（100mL×2）で抽出した後に、飽和食塩水（50mL）にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、7：3～1：1、V/V）を用いて残渣を精製し、標記化合物（2.69g、収率84%）を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.66 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.62 (2H, brs), 4.89 (1H, s), 6.80–6.84 (3H, m), 6.85–6.87 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.11–7.13 (2H, m).

(93c) 5-アセトキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェノール

(93b)で得られた化合物（1.35g、5.23mmol）、テトラヒドロフラン（6.8mL）、酢酸ビニル（13.6mL）、ビス（ジブチルクロロチン）オキシド（0.87g、1.57mmol）を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物（1.57g、収率100%）を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸

エチル、3:2~1:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.10 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.00 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.89 (1H, brs), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.81–6.84 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J=7.8$ Hz and 1.8 Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.11–7.14 (2H, m).

(93d) 5-アセトキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(2.33g, 3.82mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.77mL、7.68mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($60\mu\text{L}$, 0.40mmol)、およびメチレンクロライド(46mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(93c)で得られた化合物(820mg, 0.273mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.42mL, 3.3mmol)、およびメチレンクロライド(23mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(6.0g)をそのまま次の反応に用いた。

(93e) 2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプタピラノシド

(93d)で得られた粗生成物(6.0g)、ナトリウムメトキシド(1.0g, 5.2mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)、メタノール(25mL)、酢酸(0.39mL, 6.8mmol)を用いて、(7f)と同様の方法により、標記化合物(1.10g, 収率92%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、9:1~6:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.37–3.38 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 3.98 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.03–4.08 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.76–6.80 (2H, m), 6.76–6.91 (1H, m), 7.01–7.03 (1H, m), 7.12–7.16 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例94) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルフェニル

7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-161)

(94a) 3-ブロモ-5-メチル-2-(4-メトキシベンゾイル)-シクロヘキサ-2-エンオン

(43a)で得られた化合物(5.60g, 22.0mmol)、二臭化オキサリル(3.10mL, 21.8mmol)、およびメチレンクロライド(80mL)、2-メチル-2-ブテン(9.4mL, 88.5mmol)ジメチルホルムアミドを用い、(42b)と同様の方法により、淡黄色アモルファス状の標記化合物(4.89g、収率69%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J=16.1$ and 12.1 Hz), 2.46 – 2.55 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=16.0$ and 4.0 Hz), 2.75 (1H, dd, $J=18.4$ and 9.7 Hz), 3.05 (1H, dd, $J=18.4$ and 4.6 Hz), 3.88 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz);

MS (EI) m/z : 322, 324 (M) $^+$.

(94b) 2-ブロモ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル(4-メトキシフェニル)メタノン

(94a)で得られた化合物(2.27g, 7.02mmol)、トリエチルアミン(2.94mL, 21.1mmol)、アセトニトリル(30mL)、ヨウ化トリメチルシラン(2.50mL, 17.6mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。

[0251] (43c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物、トルエン(30mL)、N-ヨードこはく酸イミド(1.58g, 7.02mmol)、トリエチルアミン(1.27mL, 9.11mmol)、テトラヒドロフラン(60mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(6mL)の順で処理し、ショートカラムを通すことで標記化合物の粗生成物(1.87g)を得た。

(94c) (6-アセトキシ-2-ブロモ-4-メチルフェニル)(4-メトキシフェニル)メタノン

(94b)で得られた粗生成物(1.87g)、およびメチレンクロライド(15mL)、ピリジン(0.94mL, 11.6mmol)、無水酢酸(0.83mL, 8.78mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン(210mg, 1.72mmol)を用い、(44a)と同様の方法により、標記化合物(

1. 37g、収率54%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

MS (FAB) m/z : 401, 403 ($M+K$) $^+$.

(94d) [2-ブロモ-6-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル] (4-メトキシフェニル) メタノン

(94c) で得られた化合物 (1. 37g、3. 78mmol)、四塩化炭素 (15mL)、N-ブロモコハク酸イミド (710mg、3. 99mmol)、2, 2-アゾビス (イソブチロニトリル) (120 mg、0. 73mmol) を用い、(44b) と同様の方法により得られた混合物 (1. 59g) をそのまま次の反応に用いた。

[0252] 次いで、(44b) の方法により、得られた混合物 (1. 59g) をジオキサン/水 (24mL/8mL)、炭酸カルシウム (2. 16g、21. 6mmol)、メチルアルコール (20mL)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) の順で処理し、最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (メチレンクロライド:メチルアルコール 40:1~10:1、V/V) を用いて精製し、標記化合物 (710mg、収率58%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 375, 377 ($M+K$) $^+$.

(94e) (4-アセトキシメチル-2-ブロモ-6-ヒドロキシフェニル) (4-メトキシフェニル) メタノン

(94d) で得られた化合物 (710mg、2. 11mmol)、テトラヒドロフラン (14mL) に溶解し、酢酸ビニル (7mL)、ビス (ジブチルクロロチン) オキシド (110mg、0. 20mmol) を用い、(44c) と同様の方法により、標記化合物 (420mg、収率53%) をアモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 379, 381 ($M+H$) $^+$.

(94f) 酢酸 3-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-5-(テトラヒドロピラン-2-

イルオキシ)ベンジル

(94e)で得られた化合物(2.37g、6.25mmol)をエタノール(24mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(0.24g、6.3mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、希塩酸(1mol/L、15mL)を加え、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した後、飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して得られた混合物(3.22g)をそのまま次の反応に用いた。

[0253] 次いで、得られた混合物(3.22g)をアセトニトリル(24mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルシラン(2.99mL、18.8mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(1.18mL、9.39mmol)を順次加えた。室温で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水(15mL)を加え、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL×2)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して得られた混合物(2.29g)をそのまま次の反応に用いた。

[0254] 得られた混合物(2.01g)をメチレンクロライド(20mL)に溶解し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.75mL、8.29mmol)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(25mg、0.10mmol)を順次加え、一晩静置した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水(15mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1～7:3、V/V)を用いて残渣を精製し、粗生成物(2.11g)を無色油状物質として得た。

(94g)酢酸 4-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンジル

(94f)で得られた混合物(2.10g)をN,N-ジメチルホルムアミド(21mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.54g、0.47mmol)、炭酸カリウム(3.23g)、トリメチルボロキシシン(2.35g、18.7mmol)を加え、90℃で3時間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.54g、0.47mmol)を加え、90℃で3時間攪拌し、さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.08g、0.935mmol)、トリメチルボロキシシン(1.36g、10.8mmol)を加えて90℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル(30mL)、10%食塩水(30mL)を

加え、セライトを用いて不溶物を濾別した。酢酸エチル(50mL)で抽出し、有機層を10%食塩水(25mL)、5%食塩水(25mL)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を除去して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1~3:1、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(1.53g、収率85%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.48-1.92 (6H, m), 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.54-3.58 (1H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.98 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.02 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 5.42 (1H, t, $J=2.9$ Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, brs), 7.02-7.07 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 423 (M+K) $^+$.

(94h) 酢酸 5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)-3-メチルベンジル

(94g)で得られた化合物(1.50g、3.90mmol)をメタノール(20mL)、およびメチレンクロライド(10mL)、酢酸エチル(10mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(100mg、0.40mmol)を加えた。30°Cで2時間攪拌した後、室温で終夜静置した。水(60mL)を加え、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した後、飽和食塩水(30mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1~7:3、V/V)を用いて残渣を精製し、標記化合物(850mg、収率73%)を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 6.79-6.82 (3H, m), 7.07-7.09 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 300 (M) $^+$.

(94i) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(2.22g、3.64mmol)、トリクロロアセトニトリル(1.5mL、mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(55 μ L、0.36mmol)、およびメチレンクロライド(44mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製

した。次いで、(94h)で得られた化合物(840mg、0.280mmol)、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体(0.43mL、3.4mmol)、およびメチレンクロライド(22mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(3.6g)をそのまま次の反応に用いた。

(94j) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコースヘプトピラノシド

(94i)で得られた粗生成物(3.6g)、ナトリウムメトキシド(1.08g、5.60mmol)、テトラヒドロフラン(4.4mL)、メタノール(22mL)を用いて、(7f)と同様の方法により、標記化合物(970mg、収率80%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、7:1~4:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 3.35–3.37 (2H, m), 3.42–3.44 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.97 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.03–4.08 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.73–6.76 (2H, m), 6.86 (1H, brs), 7.04–7.07 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 473 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(実施例95) 3-クロロ-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコースヘプトピラノシド(例示化合物番号1-162)

(95a) 2-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキサ-2-エンオン

4-シクロプロポキシ安息香酸(US4009208)(1.37g、7.69mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12mL)に二塩化オキサリル(0.67mL、7.71mmol)、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、得られた4-シクロプロポキシベンゾイルクロライドの粗生成物(1.51g)をそのまま次の反応に用いた。

5-メチル-1,3-シクロヘキサジエン(1.00g、7.93mmol)、トリエチルアミン(3.31mL、23.7mmol)、4-シクロプロポキシベンゾイルクロライド(1.51g、7.68

mmol)、アセトニトリル(12mL)、トリメチルシアノニトリル(0.106mL、1.20mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物(2.31g)の粗生成物を得た。

(95b) 3-クロロ-5-メチル-2-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-シクロヘキサ-2-エンオン

(95a)で得られた粗生成物(2.31g)、およびメチレンクロライド(15mL)、二塩化オキサリル(0.71mL、8.28mmol)、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを用い、(46a)と同様の方法により、標記化合物(1.98g、収率82%)を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.79 – 0.84 (4H, m), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 16.0$ and 12.1 Hz), 2.45 – 2.53 (1H, m), 2.60 – 2.67 (2H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 18.4$ and 4.7 Hz), 3.78 – 3.83 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI)m/z: 304, 306 (M) $^+$.

(95c) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-(4-シクロプロポキシフェニル)-メタノン

(95b)で得られた化合物(1.98g、6.50mmol)、トリエチルアミン(2.75mL、19.5mmol)、アセトニトリル(30mL)、ヨウ化トリメチルシラン(2.30mL、16.2mmol)を用い、(43c)と同様の方法により油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。

[0255] (43c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物、トルエン(20mL)、N-ヨードこはく酸イミド(1.46g、6.49mmol)、トリエチルアミン(1.19mL、8.42mmol)、テトラヒドロフラン(30mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)の順で処理し、最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1、V/V)を用いて精製し、アモルファス状の標記化合物を(870mg、収率44%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.82 – 0.85 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.79 – 3.84 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.73 (1H, s);

MS (EI)m/z: 302, 304 (M) $^+$.

(95d) (6-アセトキシ-2-クロロ-4-メチルフェニル) - (4-シクロプロポキシフェニル) - メタノン

(95c) で得られた化合物 (870mg, 2.87mmol)、およびメチレンクロライド (10mL)、ピリジン (0.46mL, 5.69mmol)、無水酢酸 (0.40mL, 4.23mmol)、N, N-ジメチルアミノピリジン (110mg, 0.90mmol) を用い、(44a) と同様の方法により、標記化合物 (807mg, 収率 81%) を油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 - 0.84 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.78 - 3.82 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 344, 346 (M) $^+$.

(95e) (2-クロロ-6-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル) - (4-シクロプロポキシフェニル) - メタノン

(95d) で得られた化合物 (807mg, 2.34mmol)、四塩化炭素 (10mL)、N-ブロモコハク酸イミド (437mg, 2.46mmol)、2, 2-アゾビス (イソブチロニトリル) (77mg, 0.47mmol) を用い、(44b) と同様の方法により得られた混合物 (990mg) をそのまま次の反応に用いた。

[0256] 次いで、(44b) の方法により、得られた混合物 (990mg) をジオキサン/水 (12mL/4mL)、炭酸カルシウム (1.40g, 14.0mmol)、メチルアルコール (10mL)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) の順で処理し、最後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (メチレンクロライド:メチルアルコール 40:1~10:1, V/V) を用いて精製し、アモルファス状の標記化合物 (130mg, 収率 17%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.81 - 0.85 (4H, m), 3.79 - 3.84 (1H, m), 4.71 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 319, 321 ($M+H$) $^+$.

(95f) (4-アセトキシメチル-2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル) - (4-シクロプロポキシフェニル) - メタノン

(95e) で得られた化合物 (130mg, 0.41mmol)、テトラヒドロフラン (2mL) に溶解

し、酢酸ビニル(2mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(135mg、0.24mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、表記目的化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物をショートカラムに通し、そのまま次の反応に用いた。

(95g) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-シクロプロポキシフェニル)メチル-フェノール

(95f)で得られた粗生成物(110mg)、メタノール(2mL)、水素化ホウ素ナトリウム(35mg、0.93mmol)を用い、(44d)と同様の方法により、表記目的化合物の粗生成物(110mg)を得た。得られた粗生成物は、生成せずにそのまま次の反応に用いた。

(95h) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-フェノール

(95g)で得られた粗生成物(110mg)、アセトニトリル(2mL)、トリエチルシラン(0.145mL、0.91mmol)、フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.057mL、0.45mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、表記目的化合物(82mg、収率%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.74 - 0.75 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.67 - 3.71 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.99 (1H, s), 5.00 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz);

MS (FAB) m/z : 346, 348(M) $^+$.

(95i) 5-アセトキシメチル-3-クロロ-2-(4-シクロプロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(217mg、0.36mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.179mL、1.77mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($53\mu\text{L}$ 、0.036mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(95h)で得られた化合物(82mg、0.24mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.045mL、0.36mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(300mg)をそのまま次の反応に用いた。

(95j) 3-クロロ-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-フェ

ニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(95i)で得られた粗生成物(300mg)、炭酸カリウム(490mg、3.55mmol)、メタノール(8mL)、およびメチレンクロライド(2mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(65mg、収率57%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.63 – 0.64 (2H, m), 0.71 – 0.74 (2H, m), 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.36 – 3.38 (2H, m), 3.44 – 3.47 (2H, m), 3.68 – 3.72 (1H, m), 4.05 – 4.10 (2H, m), 4.21 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.6$ Hz);

MS (FAB) m/z : 503, 505($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例96) 2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド (例示化合物番号1-163)

(96a) 3-ブロモ-4-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

(63a)で得られた粗生成物(2.95g、8.57mmol)、およびメチレンクロライド(30 mL)、二臭化オキサリル(1.22mL、8.59mmol)、2-メチル-2-ブテン(3.64 mL、34.3mmol)、触媒量のジメチルホルムアミドを用い、(42b)と同様の方法により、黄色アモルファス状の標記化合物(2.40g、収率69%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 – 0.85 (4H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.83 – 2.84 (2H, m), 3.27 – 3.30 (3H, m), 3.78 – 3.83 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 445, 447($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

(96b) 4-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-5-メチル-3-オキソ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

(96a)で得られた化合物(2.40g、5.89mmol)、チオフェノール銅(I)塩(2.04g、11.8mmol)、メチルリチウム(1.13M ジエチルエーテル溶液)(10.4mL、11.8mmol)、テトラヒドロフラン(60mL)を用い、(89b)と同様の方法により、標記化合

物(1.83g、収率91%)を油状物質として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.79 – 0.84 (4H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.69 – 2.83 (4H, m), 3.17 – 3.25 (1H, m), 3.77 – 3.82 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 9.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 343(M) $^+$.

(96c) 4-(4-シクロプロポキシベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸エチル

(96b)で得られた化合物(1.83g、5.34mmol)、トリエチルアミン(2.27mL、16.1mmol)、アセトニトリル(25mL)、ヨウ化トリメチルシラン(1.90mL、13.4mmol)を用い、(43c)と同様の方法により、油状粗生成物であるシリルエノールエーテル体を得た。

[0257] (43c)と同様の方法により、得られた油状粗生成物、トルエン(15mL)、N-ヨードこはく酸イミド(1.20g、5.33mmol)、トリエチルアミン(0.98mL、6.93mmol)の順で処理した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(40mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出後、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。残渣をエタノール(15mL)に溶解し、炭酸カリウム(740mg、5.35mmol)を加え50°Cで1時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去した後に、酢酸エチル(50mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、抽出後、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。ショートカラムを通すことで標記化合物の粗生成物(551mg)を得た。

(96d) 4-[(4-シクロプロポキシフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸エチル

(96c)で得られた化合物(551mg、1.62mmol)、メタノール(15mL)、水素化ホウ素ナトリウム(122mg、3.22mmol)を用い、(42d)と同様の方法により、アモルファス状の標記化合物(286mg、収率52%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~1:1、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.75 – 0.78 (4H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.69 – 3.73 (1H, m), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)

z), 6.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.97 (1H, s);

MS (FAB)m/z: 343(M)⁺.

(96e) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-メチルフェノール

(96d)で得られた化合物(286mg, 0.84mmol)、アセトニトリル(5mL)、トリエチルシラン(0.40mL, 2.51mmol)、フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.157mL, 1.25mmol)を用い、(42e)と同様の方法により、フェノール体の粗生成物(254mg)を固体として得た。ただし、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

[0258] 得られた粗生成物(254mg, 0.78mmol)、水素化アルミニウムリチウム(89mg, 2.35mmol)、テトラヒドロフラン(4.5mL)を用い、(47d)と同様の方法により、ジオール体の粗生成物(221mg)を固体として得た。ただし、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

得られた粗生成物(221mg, 0.79mmol)、テトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、酢酸ビニル(3mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(215mg, 0.39mmol)を用い、(44c)と同様の方法により、標記化合物(230mg, 収率84%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73 - 0.75 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.66 - 3.71 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.74 (1H, s), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz);

MS (FAB)m/z: 326(M)⁺.

(96f) 5-アセトキシメチル-2-(4-シクロプロポキシベンジル)-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(645mg, 1.06mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.530mL, 5.24mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.016mL, 0.11mmol)、およびメチレンクロライド(15mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(96e)で得られた化合物(230mg, 0.70mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.133mL, 1.06mmol)、およびメチレンクロ

ライド(15mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物(1.00g)をそのまま次の反応に用いた。

(96g) 2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(96f)で得られた粗生成物(1.00g)、炭酸カリウム(1.40g、10.1mmol)、メタノール(24mL)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1c)と同様の方法により、標記化合物(204mg、収率63%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.61 – 0.64 (2H, m), 0.70 – 0.75 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.20 (3H, s), 3.35 – 3.37 (2H, m), 3.42 – 3.44 (2H, m), 3.67 – 3.72 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.05 – 4.07 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 483 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(実施例97) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号 1-164)

(97a) 4-(4-メチルベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

エチル-3-ヒドロキシ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エステル (EP1571148A1) (1.50g、8.14mmol)、トリエチルアミン(3.40mL、24.4mmol)、4-メチルベンゾイルクロライド(1.32g、8.54mmol)、アセトニトリル(14mL)、トリメチルシアノニトリル(0.13mL、0.97mmol)を用い、(42a)と同様の方法により、標記化合物(2.71g)の粗生成物を得た。

(97b) 4-(4-メチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-オキソシクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステル

(97a)で得られた組成生物(2.71g)、およびメチレンクロライド(25mL)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(3.20mL、24.4mmol)を用い、(46a)と同様の方法により得られた油状の標記化合物(1.61g、収率65%)をそのまま次の工程に用いた。

(97c) 4-(4-メチルベンゾイル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル

(97b) で得られた化合物 (1.60g, 5.26mmol)、トリエチルアミン (2.30mL, 16.5mmol)、アセトニトリル (20mL)、ヨウ化トリメチルシラン (2.76g, 13.8mmol)、トルエン (16mL)、シリカゲル (SK-85) (6.4g)、エチルアルコール (10mL)、炭酸カリウム (0.15g, 1.09mmol) を用い、(47c) と同様の方法により、標記化合物 (0.94g、収率 59%) の粗生成物を得た。

(97d) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-{(4-メチルフェニル)ヒドロキシメチル}フェノール

(97c) で得られた化合物 (0.92g, 3.04mmol)、水素化アルミニウムリチウム (300mg, 7.91mmol)、テトラヒドロフラン (16mL) を用い、(47d) と同様の方法により得られた粗生成物 (0.80g) をそのまま次の反応に用いた。

(97e) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-{(4-メチルフェニル)ヒドロキシメチル}フェノール

(97d) で得られた粗生成物 (0.80g, 3.05mmol)、テトラヒドロフラン (8.0mL)、酢酸ビニル (8.0mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド (0.34g, 0.62mmol) を用い、(44c) と同様の方法により、標記化合物 (835mg、収率 90%) を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1~3:1、V/V) を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=10.6$ Hz, 1.6 Hz), 6.69 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.83 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 327 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(97f) 5-アセトキシメチル-3-フルオロ-2-(4-メチルベンジル)フェノール

(97e) で得られた化合物 (396mg, 1.30mmol)、アセトニトリル (6mL)、トリエチルシラン (0.62mL, 3.89mmol)、フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.25mL, 1.97mmol) を用い、(42e) と同様の方法により、標記化合物 (239mg、収率 64%) を無色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.00 (2H, s)

, 5.12 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.67–6.70 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 288 (M)⁺.

(97g) 3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプトピラノシド

(7d)で得られた化合物(0.51g, 0.835mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.33mL, 3.29mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.015mL, 0.10mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(97f)で得られた化合物(200mg, 0.694mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.045mL, 0.36mmol)、およびメチレンクロライド(5mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

[0259] 上記の粗生成物、ナトリウムメトキシド(0.27g, 1.40mmol)、メタノール(6mL)、テトラヒドロフラン(1.5mL)を用い、(7f)と同様の方法により、標記化合物(227mg、収率78%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール85:15~80:20、V/V)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.21 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.24 (3H, s), 3.36–3.40 (2H, m), 3.42–3.50 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.04 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.04–4.08 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=7.8$ Hz);

MS (FAB) m/z : 423 ($M+H$)⁺.

(実施例98) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ-β-D-グルコ-ヘプタピラノシド(例示化合物番号1-165)

(98a) 3-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンジル)安息香酸エチル

4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(1.00g, 5.15mmol)、4-ブロモトルエン(3.52g, 20.6mmol)、金属マグネシウム(0.50g, 20.6mmol)、テトラヒドロフラン(22mL)を用い、(93a)と同様の方法により得られた粗生成物(1.52g)をそのまま次の反応に用いた。

[0260] 上記の粗生成物(1.52g)、10%パラジウム炭素(0.50g)、2M塩酸(0.26mL)、メタノール(30mL)を用い、(93b)と同様の方法により、標記化合物(1.28g、収率92%)を得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.04–7.11 (5H, m), 7.39 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(98b) 5-アセトキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェノール

(98a)で得られた化合物(1.27g、4.70mmol)、水素化リチウムアルミニウム(0.44g、11.6mmol)、テトラヒドロフラン(24mL)を用い、(93b)と同様の方法により得られた粗生成物(1.11g)をそのまま次の反応に用いた。

[0261] 上記の粗生成物(1.11g)、テトラヒドロフラン(5.5mL)、酢酸ビニル(5.5mL)、ビス(ジブチルクロロチン)オキシド(0.78g、1.41mmol)を用い、(8b)と同様の方法により、標記化合物(1.26g、収率99%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.92 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.80–6.81 (1H, m), 6.86–6.89 (1H, m), 7.09–7.12 (5H, m);

MS (FAB) m/z : 270 (M) $^+$.

(98c) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド

(7d)で得られた化合物(0.39g、0.643mmol)、トリクロロアセトニトリル(0.26mL、2.59mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン($10\mu\text{L}$ 、0.067mmol)、およびメチレンクロライド(4mL)を用い、(1b)と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(98b)で得られた化合物(145mg、0.536mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.035mL、0.28mmol)、およびメチレンクロライド(6mL)を用い、(1b)と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物をその

まま次の反応に用いた。

[0262] 上記の粗生成物、ナトリウムメトキシド(0.21g、1.09mmol)、テトラヒドロフラン(6 mL)、メタノール(1.5mL)を用いて、(7f)と同様の方法により、標記化合物(170mg、収率79%)を無色固体として得た。ただし、精製はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド:メタノール、85:15、V/V)を用いて行った。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.34–3.39 (2 H, m), 3.34–3.39 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.02 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.04–4.07 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 427 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(実施例99) 5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(例示化合物番号1-166)

(99a) 5-アリルオキシカルボニルオキシアセチルオキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(93e)で得られた5-ヒドロキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.69g、1.59mmol)、2,4,6-トリメチルピリジン(10mL)、アリルオキシカルボニルオキシアセチルクロリド(0.64g、3.28mmol)およびメチレンクロライド(14mL)を用いて、(34a)と同様の方法により、標記化合物(0.55g、収率60%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.39–3.41 (2H, m), 3.47–3.49 (2H, m), 3.91–4.06 (5H, m), 4.63–4.65 (2H, m), 4.71 (2 H, d, $J=0.8$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.12–5.25 (3H, m), 5.32–5.37 (1H, m), 5.88–5.98 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=7.7$ and 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.13–7.16 (3H, m);

MS (FAB) m/z : 577 ($M+\text{H}$) $^+$.

(99b) 5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(99a)で得られた化合物(0.55g, 0.96mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(0.11g, 0.42mmol)、ジメドン(0.08g, 0.57mmol)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.11g, 0.095mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物にメチレンクロライドを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メチレンクロライド→メチレンクロライド:エタノール、20:1→10:1→6:1→5:1、V/V)を用いて精製し、淡褐色固体を得た。得られた化合物にメチレンクロライドおよびヘキサンを加えソニケーションし、不溶物を濾過すると、標記化合物(0.38g, 収率81%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.37-3.39 (2H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 4.08-4.14 (5H, m), 4.14 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=7.7$ and 1.4 Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=1.4$ Hz);

MS (FAB) m/z : 492 (M) $^+$.

(実施例100) 5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド
(例示化合物番号1-167)

(100a) 5-アリルオキシカルボニルオキシアセチルオキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(82d)で得られた5-ヒドロキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド(0.20g, 0.46mmol)、2, 4, 6-トリメチルピリジン(2mL)、およびメチレンクロライド(3mL)およびアリルオキシカルボニルオキシアセチルクロリド(0.19g, 1.37mmol)を用いて(34a)と同様の方法により、標記化合物(0.12g, 収率45%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.38-3.41 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.94-4.08 (3H, m), 4.63-4.65 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.95 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.13-5.24 (3H, m), 5.32-5.37 (1H, m), 5.88-5.99 (1H, m), 6.63-6

.66 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m).

(100b) 5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコースヘプトピラノシド

(100a)で得られた化合物(0.11g, 0.19mmol)、テトラヒドロフラン(2mL)、トリフェニルホスフィン(27mg, 0.10mmol)、ジメドン(18mg, 0.13mmol)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(24mg, 0.0mmol)を用いて(99b)と同様の方法により、標記化合物(69mg、収率73%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.37-3.39 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.95-4.10 (3H, m), 4.15 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.63-6.66 (2H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 496 (M) $^+$.

(実施例101) 5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-ビニルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコースヘプトピラノシド(例示化合物番号1-168)

(101a) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-ビニルフェノール
(94f)で得られた化合物(570mg, 1.27mmol)のトルエン(4mL)溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.147g, 0.13mmol)、トリブチルビニルスズ(0.41mL, 1.40mmol)を加え、6時間加熱還流した。室温に冷却後、トルエン(20mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。ショートカラムを通し、得られた粗生成物(302mg)をそのまま次の反応に用いた。

[0263] 得られた粗生成物(302mg)をメチルアルコール(3mL)に溶解し、ピリジン-パラトルエンスルホン酸塩(19mg, 0.076mmol)を加え、48時間攪拌した。適量のトリエチルアミンを加え、減圧下、溶媒を除去した。酢酸エチル(20mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル10:1~3:1, V/V)を用いて残渣を精製し、表記目的化合物(220mg、収率55%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.88 (1H, s), 5.05 (2H, s), 5.31 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 1.2 Hz), 5.65 (1H, dd, $J = 17.4$ Hz, 1.2 Hz), 6.77 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 17.4$ Hz, 11.0 Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.2$ Hz);

MS (FAB) m/z : 312 (M) $^+$.

(101b) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-ビニルフェニル
2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-
ヘプトピラノシド

(7d) で得られた化合物 (400mg, 0.66mmol)、トリクロロアセトニトリル (0.33mL、3.27mmol)、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (90 μ L, 0.060mmol)、およびメチレンクロライド (5mL) を用い、(1b) と同様の方法により、イミダートを調製した。次いで、(99a) で得られた化合物 (136mg, 0.44mmol)、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.082mL, 0.65mmol)、およびメチレンクロライド (6mL) を用い、(1b) と同様の方法により得られた標記化合物の粗生成物 (590mg) をそのまま次の反応に用いた。

(101c) 5-アセトキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-ビニルフェニル
7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド

(101b) で得られた粗生成物 (590mg)、炭酸カリウム (905mg, 6.55mmol)、メタノール (8mL)、およびメチレンクロライド (2mL) を用い、(1c) と同様の方法により、標記化合物 (160mg、収率82%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.35-3.37 (2H, m), 3.42 - 3.44 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 - 4.06 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.58 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 1.5 Hz), 5.63 (1H, dd, $J = 17.5$ Hz, 1.5 Hz), 6.74 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 17.5$ Hz, 11.1 Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.24 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 469 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(試験例1) ヒトSGLT1発現細胞を用いたSGLT1阻害活性の測定

1) ヒトSGLT1 cDNAの動物細胞発現用ベクターの作成

ヒトSGLT1のcDNAクローン(Origene社Clone Number:TC119918; GenBank accession number:NM_000343)を鋳型としPCR法を用いて増幅した。PCR法のセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttaagcttaccatggacagtagcacctggagccc-3' (Primer 1:配列表の配列番号1)、

アンチセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttctcgagtcaggcaaatatgcatggcaa-3' (Primer 2:配列表の配列番号2)

を用いた。PCR反応産物をアガロース電気泳動後、2013塩基に相当する単一バンドより目的のDNA断片を回収し、制限酵素HindIII、XhoIで切断した後、ベクターpCMV-Script (Stratagene社)のHindIII/XhoIサイトに導入し、SGLT1発現プラスミドpCMV-SGLT1とした。pCMV-SGLT1よりHindIII/XhoIフラグメントを切り出し、pENTR1A (Gateway、Invitrogen社)のBamHI/XhoIサイトへ導入し、pENTR-SGLT1を作成した。Gateway Vector Conversion System Cassette A (Invitrogen社)を導入したレトロ・ウイルス・ベクターpLPCX (Clontech社)をDestination Plasmidとして、SGLT1発現レトロ・ウイルス・ベクターpLPCX-SGLT1を作成した。

2) ヒトSGLT1発現細胞の樹立

1)で得られたレトロ・ウイルスpLPCX-SGLT1をインテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現HEK-293細胞にトランスフェクションした後、抗生物質G418(商品名:Geneticin、Invitrogen社製)、puromycin (Clontech社製)で細胞を処理し、耐性を有する目的ベクターの安定発現細胞HEK-SGLT1を取得した。安定発現細胞の培養、維持は、250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、3mM KGT-1075、10%FBS含有DMEM培地を用いて行った。

3) SGLT1阻害活性の測定

HEK-SGLT1細胞を250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、10%FBS含有DMEM培地で 10^6 cells/mlの密度で懸濁し、タイプIコーラゲンコートした96穴培養プレート(コーニング社製)の各ウェルに100 μ lずつ播種した。翌日に培地を糖取り込みバッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM NaCl、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂)に換え、1mM [¹⁴C]- α -methyl-D-glucopyranoside (0.1m Ci) 及び評価化合物と共に30分間37°C培養した後、洗浄バッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM Choline Chloride、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM Mg

Cl₂)で3回洗浄した。96穴プレート各ウェルに100 μ lずつ液体シンチレーションカクテル(商品名: Supermix、パーキンエルマー社製)を加え、10分間攪拌した後、液体シンチレーションカウンター(一種であるマイクロ β (パーキンエルマー社製))により、放射活性を測定した。過剰量のSGLT1阻害化合物存在下での放射活性をバックグラウンドとして各測定値から差し引いた値を糖取り込み活性とし、試験化合物を用いずに求めたコントロールの糖取り込み活性と一定濃度の試験化合物を用いた時の糖取り込み活性から阻害率(%)を求め、糖取り込み活性を50%阻害する試験化合物の濃度を調べた。その結果を表3に示す。下記結果より、本発明の化合物は優れたSGLT1阻害活性を示した。

[0264] [表3]

実施例番号	SGLT1 阻害活性 IC50 (nM)
実施例 9	54
実施例 38	207
実施例 41	87
実施例 42	63
実施例 43	212
実施例 44	29
実施例 45	118
実施例 46	56
実施例 47	66
実施例 57	217
実施例 60	81
実施例 62	155
実施例 63	68
実施例 66	214
実施例 67	491
実施例 68	123
実施例 69	231
実施例 70	199
実施例 74	281
実施例 75	269
実施例 77	252
実施例 78	234
実施例 82	219
実施例 83	142
実施例 84	31
実施例 88	51
実施例 89	81
実施例 93	430
実施例 94	37
実施例 95	82
実施例 96	77
実施例 97	52
実施例 98	180
実施例 101	168

[0265] (試験例2)ヒトSGLT2発現細胞を用いたSGLT2阻害活性の測定

1)ヒトSGLT2 cDNAの動物細胞発現用ベクターへの作成

ヒトSGLT2のcDNAクローン(Origene社Clone Number:TC303267;GenBank accession number:NM_003041)を鋳型としPCR法を用いて増幅した。PCR法のセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttaagcttaccatggaggagcacacagaggcagg-3' (Primer 3:配列表の配列番号3)、

アンチセンス・オリゴヌクレオチド・プライマーとして、

5'-ttctcgagtttaggcatagaagccccagagg-3' (Primer 4:配列表の配列番号4)

を用いた。PCR反応産物をアガロース電気泳動後、2037塩基に相当する単一バンドより目的のDNA断片を回収し、制限酵素HindIII、XhoIで切断した後、ベクターpCMV-Script (Stratagene社)のHindIII/XhoIサイトに導入した。SGLT2発現プラスミドpCMV-SGLT2とした。pCMV-SGLT2よりHindIII/XhoIフラグメントを切り出し、pENTR1A (Gateway、Invitrogen社)のBamHI/XhoIサイトへ導入し、pENTR-SGLT2を作成した。Gateway Vector Conversion System Cassette A (Invitrogen社)を導入したレトロ・ウイルス・ベクターpLPCX (Clontech社)をDestination Plasmidとして、SGLT2発現レトロ・ウイルス・ベクターpLPCX-SGLT2を作成した。

2) ヒトSGLT2発現細胞の樹立

1)で得られたレトロ・ウイルスpLPCX-SGLT2をインテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現HEK-293細胞にトランスフェクションした後、抗生物質G418 (商品名: Geneticin、Invitrogen社製)、puromycin (Clontech社製)で細胞を処理し、耐性を有する目的ベクターの安定発現細胞HEK-SGLT2を取得した。安定発現細胞の培養、維持は、250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、3mM KGT-1075、10%FBS含有DMEM培地を用いて行った。

3) SGLT2阻害活性の測定

HEK-SGLT2細胞を250mg/ml G418、1mg/ml puromycin、10%FBS含有DMEM培地で 10^6 cells/mlの密度で懸濁し、タイプIコーラゲンコートした96穴培養プレート(コーニング社製)の各ウェルに100 μ lずつ播種した。翌日に培地を糖取り込みバッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM NaCl、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂)に換え、1mM [¹⁴C]- α -methyl-D-glucopyranoside (0.1m Ci) 及び評価化合物と共に30分間37°C培養した後、洗浄バッファー(10mM HEPES (pH7.5)、5mM Tris-HCl (pH7.5)、140mM Choline Chloride、2mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂)で3回洗浄した。96穴プレートの各ウェルに100 μ lずつ液体シンチレーションカクテル(商品名: Supermix、パーキンエルマー社製)を加え、10分間攪拌した後、液体シンチレーションカウンターの一種であるマイクロ β (パーキンエルマー社製)により、放射活性を測定した。過剰量のSGLT2阻害化合物存在下での放射活性をバックグラ

ンドとして各測定値から差し引いた値を糖取り込み活性とし、試験化合物を用いずに求めたコントロールの糖取り込み活性と一定濃度の試験化合物を用いた時の糖取り込み活性から阻害率(%)を求め、糖取り込み活性を50%阻害する試験化合物の濃度を調べた。その結果を表4に示す。下記結果より、本発明の化合物は優れたSGLT2阻害活性を示した。

[0266] [表4]

実施例番号	SGLT2 阻害活性 IC50 (nM)
実施例 9	9.4
実施例 38	17
実施例 41	14
実施例 42	18
実施例 43	61
実施例 44	10
実施例 45	45
実施例 46	16
実施例 47	38
実施例 55	10
実施例 56	11
実施例 57	11
実施例 60	12
実施例 62	32
実施例 63	34
実施例 64	13
実施例 65	20
実施例 66	23
実施例 67	30
実施例 68	12
実施例 69	40
実施例 70	40
実施例 74	47
実施例 75	38
実施例 77	25
実施例 78	11
実施例 82	9.4
実施例 83	39
実施例 84	6.3
実施例 85	20
実施例 86	19
実施例 88	19
実施例 89	35
実施例 93	13
実施例 94	11
実施例 95	49
実施例 96	36
実施例 97	11
実施例 98	17
実施例 99	272
実施例 101	136

[0267] (試験例3) in vivo試験

各被検化合物を溶媒(0.5%メチルセルロース液)に10mL/kgの投与容量になるように懸濁あるいは溶解し、複数用量(好適には0.03~10mg/kgの範囲に含まれる)を一晩絶食したC57BL/6NCrIcrIj マウス(7~10週齢、雄性)に経口投与する。対照群に

は溶媒を10mL/kg経口投与する。投与10分後にグルコースを2g/10mL/kg経口投与する。血糖値を経時的(グルコース投与前、投与20、40、60、120分後)に測定し、血糖値の曲線下面積を算出し、各群の血糖値曲線下面積の対照群からの低下率を指標に50%有効用量ED50を求めることで各被検化合物の生体での有効性を評価する。

(製剤例)

錠剤

実施例9の化合物5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

産業上の利用可能性

[0268] 本発明の一般式(I)、(II)若しくは(III)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、副作用が低く優れたヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を示し、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance: IGT)、糖尿病関連疾患(例えば、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風)、又は糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosis)の治療薬または予防薬として有用であり、温血動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ又はブタ、好適にはヒト)の予防若しくは治療のための医薬組成物として有用である。

配列表フリーテキスト

[0269] 配列番号1: ヒトSGLT1のPCRセンスプライマー

配列番号2: ヒトSGLT1のPCRアンチセンスプライマー

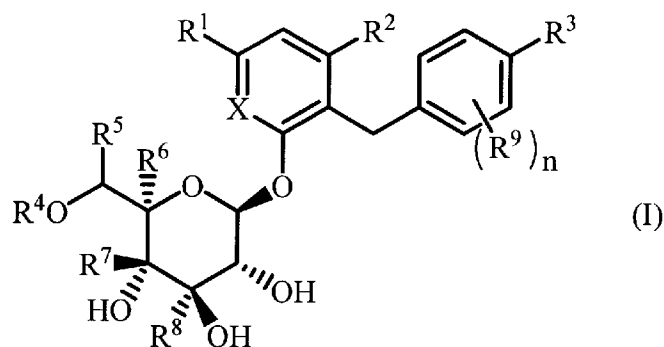
配列番号3: ヒトSGLT2のPCRセンスプライマー

配列番号4: ヒトSGLT2のPCRアンチセンスプライマー

請求の範囲

[1] 一般式(I):

[化1]



(I)

[式中、

R¹は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C₁－C₆アルキル)アミノ基、C₁－C₆アルキル基、ヒドロキシC₁－C₆アルキル基、C₂－C₇アシルオキシC₁－C₆アルキル基、ヒドロキシC₂－C₇アシルオキシC₁－C₆アルキル基又はアミノC₂－C₇アシルアミノ基であり、

R²は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁－C₆アルキル基であり、

R³は、C₁－C₆アルキル基、ヒドロキシC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆アルキルチオ基又はハロゲン化C₁－C₆アルコキシ基であり、

R⁴は、水素原子、C₁－C₆アルキル基、C₂－C₇アシル基、C₁－C₆アルコキシカルボニル基、ヒドロキシC₂－C₇アシル基、ヒドロキシC₁－C₆アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニルC₂－C₇アシル基、C₁－C₆アルコキシC₂－C₇アシル基、C₁－C₆アルコキシC₁－C₆アルコキシカルボニル基又はC₁－C₆アルコキシカルボニルC₂－C₇アシル基であり、

R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子又はC₁－C₆アルキル基であり(但し、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、同一に水素原子ではない)、

R⁹は、ハロゲン原子であり、

nは、0乃至4であり、

Xは、CH又はNである]

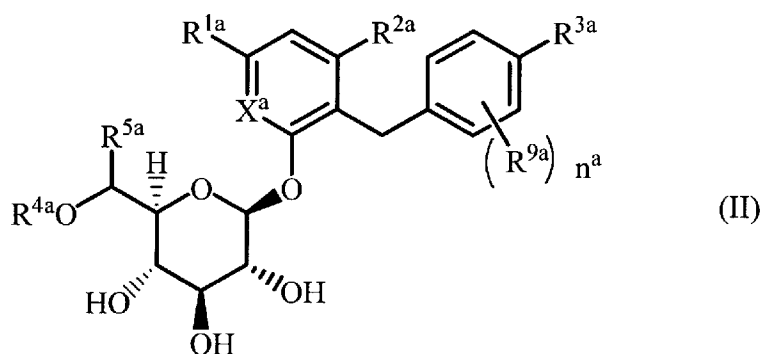
で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

- [2] R^1 が、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [3] R^1 が、アミノ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基又はヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [4] R^1 が、アミノ基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基又はヒドロキシアセチルオキシメチル基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [5] R^2 が、水素原子、フッ素原子又はメチル基である、請求項1乃至4のいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [6] R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基である、請求項1乃至5から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [7] R^3 が、 C_1-C_3 アルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基又はハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基である、請求項1乃至5から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [8] R^3 が、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又はシクロプロピルオキシ基である、請求項1乃至5から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [9] R^4 が、水素原子、 C_2-C_7 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基である、請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [10] R^4 が、水素原子、 C_2-C_3 アシル基又ヒドロキシ C_2-C_3 アシル基である、請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [11] R^4 が、水素原子である、請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化

合物又はその薬理上許容される塩。

- [12] R^5 及び R^7 が、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である、請求項1乃至11から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [13] R^5 及び R^7 が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、請求項1乃至11から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [14] R^6 及び R^8 が、水素原子である、請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [15] n が、1である、請求項1乃至14から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [16] R^9 が、フッ素原子である、請求項1乃至15から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [17] n が、0である、請求項1乃至14から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [18] X が、CHである、請求項1乃至17から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [19] 一般式(II)：

[化2]



[式中、

R^{1a} は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基、

ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシルアミノ基であり、

R^{2a} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^{4a} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基であり、

R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキル基であり

R^{9a} は、ハロゲン原子であり、

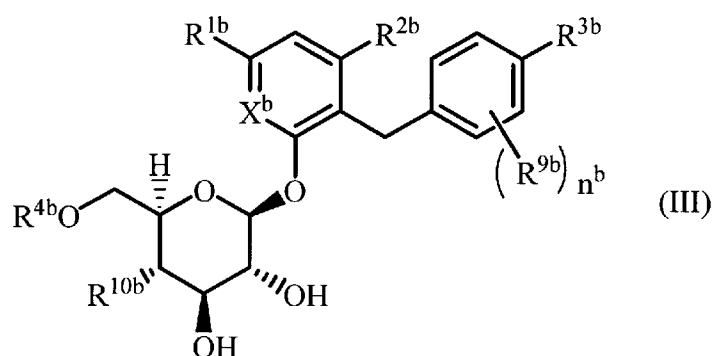
n^a は、0乃至4であり、

X^a は、CH又はNである]

で表される、化合物又はその薬理上許容される塩。

[20] 一般式(III):

[化3]



[式中、

R^{1b} は、水素原子、アミノ基、モノ若しくはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基、

ヒドロキシ C_2-C_7 アシルオキシ C_1-C_6 アルキル基又はアミノ C_2-C_7 アシルアミノ基であり、

R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基又はハロゲン化 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^{4b} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ C_2-C_7 アシル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_2-C_7 アシル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_2-C_7 アシル基であり、

R^{9b} は、ハロゲン原子であり、

n^b は、0乃至4であり、

R^{10b} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、

X^b は、CH又はNであり、

但し、 R^{10b} がヒドロキシ基である場合、 R^{4b} は C_1-C_6 アルキル基である]

で表される、化合物又はその薬理上許容される塩。

[21] 下記から選択される1つの化合物又はその薬理上許容される塩：

2-(4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 4-C-メチル-β-D-グルコピラノシド、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-L-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド、5-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロール-β-D-グルコーヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオ

キシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプタピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシベンジル)-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロピルオキシベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エトキシベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、5-ヒドロキシアセチルオキシメチル-2-(4-エトキシベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロポキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-シクロプロピルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシメチル-フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、3-フルオロ-5-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルベンジル)フェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチル-3-メチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド及び2-(4-シクロプロピルベンジル)-3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルフェニル 7-デオキシ-D-グリセロ- β -D-グルコ-ヘプトピラノシド。

- [22] 請求項1乃至21から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [23] ヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害するための請求項22に記載された医薬組成物。
- [24] 1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症若しくは耐糖能不全の治療又は予防のための請求項23に記載された医薬組成物。
- [25] 1型糖尿病、2型糖尿病若しくは耐糖能不全の治療又は予防のための請求項23に記載された医薬組成物。
- [26] 糖尿病関連疾患の治療又は予防のための請求項23に記載された医薬組成物。
- [27] 糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である請求項26に記載された医薬組成物。
- [28] 糖尿病関連疾患が、肥満である請求項26に記載された医薬組成物。
- [29] 糖尿病合併症の治療又は予防のための請求項23に記載された医薬組成物。
- [30] 糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトosisである請求項29に記載された医薬組成物。
- [31] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至21から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [32] 医薬組成物が、ヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害するための組成物である請求項31に記載された使用。
- [33] 医薬組成物が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症又は耐糖能不全の治療若しくは予防のための組成物である請求項31に記載された使用。
- [34] 医薬組成物が、1型糖尿病、2型糖尿病又は耐糖能不全の治療若しくは予防のための組成物である請求項31に記載された使用。
- [35] 医薬組成物が、糖尿病関連疾患の治療若しくは予防のための組成物である請求項31に記載された使用。
- [36] 糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血

- 圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である請求項35に記載された使用。
- [37] 糖尿病関連疾患が、肥満である請求項35に記載された使用。
- [38] 医薬組成物が、糖尿病合併症の治療若しくは予防のための組成物である請求項31に記載された使用。
- [39] 糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトosisである請求項38に記載された使用。
- [40] 請求項1乃至21から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性を阻害する方法。
- [41] 請求項1乃至21から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療若しくは予防方法。
- [42] 疾病が、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症又は耐糖能不全である請求項41に記載された方法。
- [43] 疾病が、1型糖尿病、2型糖尿病又は耐糖能不全である請求項41に記載された方法。
- [44] 疾病が、糖尿病関連疾患である請求項41に記載された方法。
- [45] 糖尿病関連疾患が、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症又は痛風である請求項44に記載された方法。
- [46] 糖尿病関連疾患が、肥満である請求項44に記載された方法。
- [47] 疾病が、糖尿病合併症である請求項41に記載された方法。
- [48] 糖尿病合併症が、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症又はケトosisである請求項47に記載された方法。
- [49] 温血動物がヒトである請求項40乃至48から選択されるいずれか一項に記載された方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61K31/7036(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H15/203, A61K31/7034, A61K31/7036, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/12, A61P31/00, A61P43/00, C07H17/02

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (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.
A	WO 2005/095429 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 October, 2005 (13.10.05), Full text; particularly, Claims & EP 1731524 A1	1-39
A	JP 2006-510643 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 30 March, 2006 (30.03.06), Full text; particularly, Claims & WO 2004/052902 A1 & EP 1572707 A1 & US 2005/014704 A1 & DE 10258007 A1 & AU 2003298149 A1 & NO 200503212 A & BR 200316605 A & TW 200418869 A & CN 1723212 A & KR 2005085591 A & MX 2005005825 A1 & ZA 200503364 A & NZ 540694 A	1-39

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
05 September, 2007 (05.09.07)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2007 (18.09.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-500416 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 08 January, 2004 (08.01.04), Full text; particularly, Claims & WO 2001/74834 A1 & EP 1268502 A1 & US 2002/111315 A1 & US 6683056 B2 & AU 200149598 A & NO 200204642 A & KR 2003007488 A & CN 1437608 A & MX 2002009522 A1 & ZA 200207030 A & BR 200109326 A & NZ 520822 A	1-39
A	WO 2001/68660 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), Full text; particularly, Claims & EP 1270584 A1 & US 2004/053855 A1 & US 2005/075294 A1 & US 2005/080022 A1 & JP 2006-143735 A & AU 200141146 A & NO 200204424 A & BR 200109323 A & KR 2002086649 A & CN 1418219 A & ZA 200207418 A & NZ 521369 A & MX 2002009034 A1	1-39
A	WO 2002/44192 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text; particularly, Claims & EP 1344780 A1 & US 2004/063170 A1 & US 2005/059614 A1 & US 2005/113315 A1 & US 7053060 B2 & US 7129381 B2 & AU 200223127 A	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065231

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

A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07H17/02(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065231

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40-49
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40 to 49 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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（I P C））

Int.Cl. C07H15/203, A61K31/7034, A61K31/7036, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/06, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/12, A61P31/00, A61P43/00, C07H17/02

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 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), CAOLD (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
A	WO 2005/095429 A1（キッセイ薬品工業株式会社）2005. 10. 13, 全文、特に、特許請求の範囲 & EP 1731524 A1	1 - 3 9

☒ 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

0 5 . 0 9 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 9 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

新留 素子

4 P

2 9 3 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2006-510643 A (サノフィー・アベンティス・ドイチュラント・ゲ ゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2006. 03. 30, 全文、特に、特許請求の範囲 & WO 2004/052902 A1 & EP 1572707 A1 & US 2005/014704 A1 & DE 10258007 A1 & AU 2003298149 A1 & NO 200503212 A & BR 200316605 A & TW 200418869 A & CN 1723212 A & KR 2005085591 A & MX 2005005825 A1 & ZA 200503364 A & NZ 540694 A	1 - 3 9
A	JP 2004-500416 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニ ー) 2004. 01. 08, 全文、特に、特許請求の範囲 & WO 2001/74834 A1 & EP 1268502 A1 & US 2002/111315 A1 & US 6683056 B2 & AU 200149598 A & NO 200204642 A & KR 2003007488 A & CN 1437608 A & MX 2002009522 A1 & ZA 200207030 A & BR 200109326 A & NZ 520822 A	1 - 3 9
A	WO 2001/68660 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001. 09. 20, 全文、特に、特許請求の範囲 & EP 1270584 A1 & US 2004/053855 A1 & US 2005/075294 A1 & US 2005/080022 A1 & JP 2006-143735 A & AU 200141146 A & NO 200204424 A & BR 200109323 A & KR 2002086649 A & CN 1418219 A & ZA 200207418 A & NZ 521369 A & MX 2002009034 A1	1 - 3 9
A	WO 2002/44192 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002. 06. 06, 全文、特に、特許請求の範囲 & EP 1344780 A1 & US 2004/063170 A1 & US 2005/059614 A1 & US 2005/113315 A1 & US 7053060 B2 & US 7129381 B2 & AU 200223127 A	1 - 3 9

発明の属する分野の分類

C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61K31/7036(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07H17/02(2006.01)i

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 40-49 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 40-49 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。