(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年11 月8 日 (08.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/126117 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 15/203 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059394

(22) 国際出願日: 2007 年5 月2 日 (02.05.2007)

(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2006-128680 2006 年5 月2 日 (02.05.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４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): 柿沼 浩行 (KAKINUMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 仁美 (TAKAHASHI, Hitomi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 橋本 優子 (HASHIMOTO, Yuko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小橋 陽平 (KOBASHI, Yohei) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大井 隆宏 (OI, Takahiro) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 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, 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, 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.

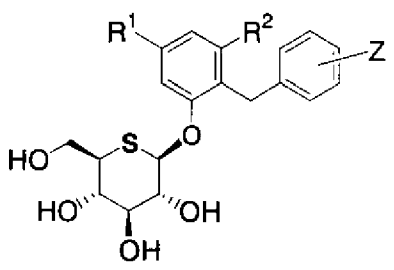
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) **Title:** PHENYL 5-THIOGLUCOSIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: フェニル　５－チオグルコシド化合物



(I)

(57) Abstract: The object is to provide a novel phenyl 5-thioglucoside compound which can control IGT (impaired glucose tolerance) by inhibiting the SGLT1 activity and inhibiting the absorption of glucose through a digestive tract. Provided is a phenyl 5-thioglucoside compound represented by the formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of the compound or the salt. (I) wherein R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a halogen atom; Z represents $-NHSO_2$-phenyl, $-NHSO_2NH_2$ or –Y-Q; Y represents a single bond, a C_{1-6} alkylene group or an alkenylene group; and Q represents $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCON(R^A)R^B$, $-CONH(R^C)$ or a 4- to 6-membered heterocycloalkyl group substituted by at least one member selected from a C_{1-6} alkyl group and an oxo group (the heterocycloalkyl group may be fused with a phenyl group).

[続葉有]

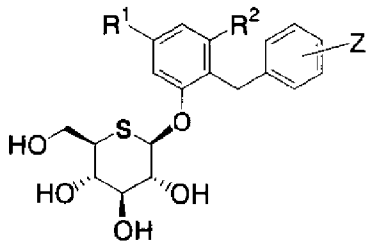
WO 2007/126117 A1

(57) 要約:

SGLT1活性を阻害し、消化管からのグルコース吸収を阻害することで、IGT(耐糖能異常)をコントロールする新規なフェニル 5－チオグルコシド化合物を提供する。

下記式(I)

【化1】



[式(I)中、R^1及びR^2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基又はハロゲン原子であり、

Zは、－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、又は－Y－Qであり、

Yは、単結合、C_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基であり、

Qは、－NHC(＝NH)NH_2、－$NHCON(R^A)R^B$、－$CONH(R^C)$、又はC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基(該ヘテロシクロアルキル基はフェニル基と縮合してもよい)で表されるフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

明 細 書

フェニル 5－チオグルコシド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体1（SGLT1）の阻害活性を有するフェニル 5－チオグルコシド化合物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病に罹患すると、空腹時の血糖値は126mg／dL以上を示す。また、空腹時の血糖値が正常であっても、食事の後に140～200mg／dLという高い血糖値を示す場合には、耐糖能異常（以下、IGT（impaired glucose tolerance）という。）と診断される。IGTから糖尿病の発症を遅らせることは、心血管障害のリスクを低減させると考えられ、それを示す幾つかの知見が得られている。例えば、1997年に中国で行われたDa Qing IGT and Diabetes Studyでは、ダイエットや運動を行うことでIGTから2型糖尿病への移行を有意に抑制したと報告されている(非特許文献1参照)。また、薬剤治療が有効な例として、糖の加水分解酵素を阻害し、小腸からの糖の吸収を遅延させるα－グルコシダーゼ阻害剤アカルボースを投与すると、IGTから2型糖尿病への移行を抑制し、さらに高血圧の発症も有意に抑制することが報告されている(非特許文献2参照)。

[0003] この様なことから、糖尿病の発症を抑えるには、食事療法、運動及び薬物療法によってIGTをコントロールすることが重要である。

[0004] 哺乳動物の小腸上皮には高い頻度でナトリウム依存性グルコース共輸送体1（SGLT1）が発現している。このSGLT1は小腸において、ナトリウムに依存し、グルコース又はガラクトースの能動輸送を司っていることが知られている。そこで、食事由来のグルコース吸収を抑制し、IGTの予防または治療を行うというコンセプトに基づき、SGLT1活性を阻害するグリコシド化合物が報告されている（特許文献1～6参照）。

[0005] また、腎臓には高頻度にナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）が発現しており、糸球体で一旦濾過されたグルコースはSGLT2を介して再吸収される（非特許文献3参照）。そして、SGLT2阻害剤は、尿への糖排泄を促進し、血糖低下作

用を招来するので、新たな糖尿病治療薬の標的分子と考えられるようになった(非特許文献4参照)。このような背景から、SGLT2阻害剤が研究されアリール 5－チオグルコシド誘導体が提供されている(特許文献7参照)。

[0006] しかしながら、従来SGLT1阻害活性を有するチオグルコシド誘導体は知られていなかった。

特許文献1:国際公開第WO2002／098893号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO2004／014932号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO2004／018491号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO2004／019958号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO2005／121161号パンフレット

特許文献6:国際公開第WO2004／050122号パンフレット

特許文献7:国際公開第WO2004／014931号パンフレット

非特許文献1:Pan XR, et al. Diabets Care, 第20巻, 534項, 1997年

非特許文献2:J.－L. Chiasson, et al. Lancent, 第359巻, 2072項, 2002年

非特許文献3:E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol. , 第280巻, F10項, 2001年

非特許文献4:G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., 第688巻, 557項, 1982年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、SGLT1活性を阻害し、消化管からのグルコース吸収を抑制することで、IGTをコントロールすることができる新規なフェニル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド化合物を提供することを目的とする。

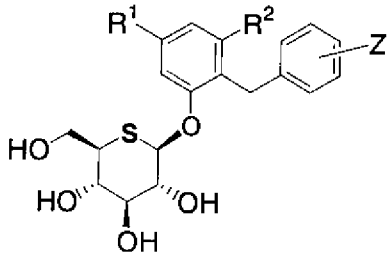
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意研究した結果、ある種の2－ベンジルフェノール誘導体を5－チオグルコシル化した化合物が、今までのチオグルコシド誘導体には見られなかった強いSGLT1阻害活性を有することを発見し、本発明を完成した。

[0009] 以下に、本発明のフェニル 5－チオグルコシド誘導体（以下、「本発明化合物」という）の態様を述べる。

（1） 本発明の態様（1）は、下記式（I）で表されるフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

[0010] [化1]



（Ｉ）

式中、

R^1及びR^2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基又はハロゲン原子であり、

Zは、－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、又は－Y－Qであり、

Yは、単結合、C_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基であり、

Qは、－NHC（＝NH）NH_2、－NHCON（R^A）R^B、－CONH（R^C）、又はC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基はフェニル基と縮合してもよい）であり、

R^A及びR^Bは、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-7}シクロアルキル基、又は水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群より選択される1～3個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基を示し、

R^Cは、水酸基、カルボキシル基及び－$CONR^{C1}R^{C2}$からなる群より選択される1～4個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基であり、

R^{C1}及びR^{C2}は、同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基であるか、あるいはR^{C1}及びR^{C2}が結合している窒素原子と一緒になって、さらに環構成原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を含んでも良い5～6員のヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基は、水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシカルボニル

基で置換されてもよい)を形成してもよい。

(2) 本発明の他の態様は、R^1が、水素原子、水酸基、C_{1-4}アルキル基又はC_{1-4}アルコキシ基であり、R^2が、C_{1-4}アルキル基又はハロゲン原子である、上記態様(1)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(3) 本発明の他の態様は、Zが－Y－NHC(＝NH)NH_2(Yは態様(1)で定義したとおりである)である上記態様(1)または(2)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(4) 本発明の他の態様は、YがC_{1-6}アルキレン基である上記態様(3)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(5) 本発明の他の態様は、Zが－Y－NHCON(R^A)R^B(R^A及びYは態様(1)で定義したとおりであり、R^Bは水素原子である)である態様(1)または(2)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(6) 本発明の他の態様は、Zが－Y－CONH(R^C)(R^Cは態様(1)で定義したとおりであり、YはC_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基である)である態様(1)または(2)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(7) 本発明の他の態様は、R^Cが水酸基及び－CO－$NR^{C1}R^{C2}$(R^{C1}及びR^{C2}は、態様(1)で定義したとおりである)からなる群より選択される1～4個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基である、態様(6)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(8) 本発明の他の態様は、R^1及びR^2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、又はC_{1-6}アルコキシ基であり、

Zは、－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、－NHC(＝NH)NH_2、－NHCON(R^A)R^B、又はメチル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基、又は－Y'－CONH(R^C)であり、

R^A及びR^Bは、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-7}シクロアルキル基、又は水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群より選択される1～3個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基であり、

Y'は、C_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基を示し、R^Cは－$CONH_2$で置換されたC_{1-6}アルキル基である、態様(1)のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

(9) 本発明の他の態様は、態様(1)～(8)のいずれかに記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含むナトリウム依存性グルコース共輸送体1(SGLT1)活性阻害剤である。

(10) 本発明の他の態様は、態様(1)～(8)のいずれかに記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含む糖尿病の予防又は治療剤である。

発明の効果

[0011] 本発明の化合物は、強いSGLT1阻害活性を有するので、糖尿病患者の治療だけでなく、食前血糖が正常域であっても食後高血糖がみられる、境界型(糖尿病予備群)の患者の治療もすることができ、これにより糖尿病への移行予防をすることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明において使用する用語を以下に定義する。

[0013] 「C_{1-6}アルキル基」とは、炭素原子を1－6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、n－ペンチル基、n－ヘキシル基が挙げられる。

[0014] 「C_{3-7}シクロアルキル基」とは、炭素数3－7個の環状アルキル基を示す。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基挙げられる。中でも、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

[0015] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、炭素原子を1－6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキ

シ基を意味し、C_{1-4}アルコキシ基が好ましい。C_{1-4}アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、イソブトキシ基、tert－ブトキシ基が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「C_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基」とは、O、S及びNから選択された1～2個のヘテロ原子を含有する環構成原子数4～6個からなるヘテロシクロアルキル基において、その基上の水素原子がC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された基である。また、ヘテロシクロアルキル基はフェニル基と共に縮合環を形成しても良い。

[0016] より好ましくは、1若しくは2個のオキソ基で置換された4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基である（該ヘテロシクロアルキル基は、C_{1-6}アルキル基で置換されてよく、また、フェニル基で縮合されてもよい）。例えば、2－オキソピロリジニル基、C_{1-6}アルキル基及びオキソ基で置換されてよいイミダゾリジニル基（例えば、5,5－ジメチル－イミダゾリジン－2,4－ジオン－3－イル基）、1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル基等が挙げられる。

[0017] 「水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群より選択される1～3個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基」とは、その基上の水素原子が、水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群から選択される少なくとも1種の基の1～3個によって置換されたC_{1-6}アルキル基を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシ－1,1－ジメチルエチル基、1,3－ジヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル基、カルバモイルメチル基、2－カルバモイルエチル基、ベンジル基、フェネチル基、3－ピリジルメチル基が挙げられる。

[0018] 「水酸基、カルボキシル基及び－$CONR^{C1}R^{C2}$からなる群より選択される1～4個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基」とは、その基上の水素原子が、水酸基、カルボキシル基及び－$CONR^{C1}R^{C2}$からなる群から選択される少なくとも1種の基の1～4個（好ましくは1～3個）によって置換されたC_{1-6}アルキル基を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシ－1,1－ジメチルエチル基、1,3－ジヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル基、1,3－ジヒドロキシ－2－ヒドロキシメチルプロ

パン－2－イル基、カルバモイルメチル基、2－カルバモイルエチル基、2－カルバモイル－2－メチルエチル基が挙げられる。

[0019] 「R^{C1}及びR^{C2}が結合している窒素原子と一緒になって形成し、さらに環構成原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を含んでも良い5～6員のヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基は、水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシカルボニル基で置換されてもよい）」の例としては、1－ピロリジニル基、1－ピペリジニル基、1－ピペラジニル基、4－モルホリノ基、4－チオモルホリノ基、4－メチル－1－ピペラジニル基、4－（2－ヒドロキシエチル）－1－ピペラジニル基、4－メトキシカルボニル－1－ピペラジニル基等が挙げられる。

[0020] 「水酸基で置換されてもよいC_{1-6}アルキル基」とは、少なくとも1個の水酸基によって置換されてもよいC_{1-6}アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシ－1,1－ジメチルエチル基、1,3－ジヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル基、1,3－ジヒドロキシ－2－ヒドロキシメチルプロパン－2－イル基が挙げられる。

[0021] 「C_{1-6}アルキレン基」とは、炭素数1～6個からなる、直鎖または分岐状の2価の飽和炭化水素である。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、2－メチルプロピレン、2，2－ジメチルプロピレン等が挙げられる。

[0022] 「C_{2-6}アルケニレン基」とは、二重結合を含む炭素数2～6個からなる、直鎖または分岐状の2価の不飽和炭化水素である。例えば、エチレン、プロペニレン、2－ブチニレン等が挙げられ、中でもプロペニレンが好ましい。

[0023] 「製薬学的に許容される塩」とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラト

ルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N－アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などが挙げられる。

[0024] 「水和物」とは、本発明の化合物又はその塩の製薬学的に許容される水和物である。本発明の化合物又はその塩は、大気にさらされ、あるいは再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物も含まれる。

[0025] 本発明の化合物はキラル中心を有することがあるので、種々なジアステレオマー形又はエナンチオマー形として存在する。また、本発明の化合物の一部は、例えば、ケト－エノール互変異性体としても存在する。また、本発明の化合物の一部は、幾何異性体（E体、Z体）としても存在する。したがって、本発明の化合物は、上記全ての個々の異性体並びにこれらの混合物を包含する。

本発明化合物の好ましい態様を以下にあげる。

式（I）において、R^1及びR^2の好ましい例は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ基又はハロゲン原子であり、より好ましくは、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基又はハロゲン原子である。

[0026] さらに、R^2がメチル基又はハロゲン原子（特に、塩素原子）であり、R^1が水酸基、メトキシ基、又はメチル基であることが好ましく、さらには、R^1が水酸基であることがより好ましい。

[0027] また、式（I）において、Zの置換位置がベンジル基に対してパラ位であることが好ましい。

[0028] Zの好ましい態様を以下にあげる：

Zが、－Y－NHCON（R^A）R^B、－Y－NHC（＝NH）NH_2又は－Y－CONH(R^C)であることが好ましく、SGLT1阻害活性がより強い点で、－Y－CONH(R^C)がより好ましい。

[0029] Zが、－Y－NHCON（R^A）R^Bである場合の好ましい態様は、

Y－NHCONH$_2$、Y－NHCONH－C$_{1-6}$アルキル（該アルキルは水酸基で置換されてもよい）、Y－NHCONH－C$_{3-7}$シクロアルキル、－NHCONH－CH$_2$－フェニル、－NHCONH－CH$_2$－ピリジルである。より好ましくは、Y－NHCONH－C$_{1-6}$アルキル（該アルキルは水酸基で置換されている）である。

[0030] Zが－Y－NHC（＝NH）NH$_2$である場合の好ましい態様は、YがC$_{1-6}$アルキレン基である場合である。

[0031] Zが－Y－CONH(R^C)である場合の好ましい態様は、YがC$_{1-6}$アルキレン基又はC$_{2-6}$アルケニレン基である場合であり、より好ましくは、プロピレン又はプロペニレン（－CH＝CH－CH$_2$－）である。

[0032] 好ましいR^Cの例としては、水酸基及び－CO－$NR^{C1}R^{C2}$からなる群より選択される1～4個（より好ましくは1～3個）の基で置換されたC$_{1-6}$アルキル基である、R^{C1}及びR^{C2}は同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されても良いC$_{1-6}$アルキル基であるか、あるいはR^{C1}及びR^{C2}が結合している窒素原子と一緒になって、さらに環構成原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでも良い5～6員のヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基は、水酸基で置換されても良いC$_{1-6}$アルキル基またはC$_{1-6}$アルコキシカルボニル基で置換されてもよい）を形成してもよい。

－Y－CONH(R^C)において、R^Cに定義されるC$_{1-6}$アルキル基は、－NH－に結合する炭素原子が分岐している場合が好ましい。

[0033] さらに、本発明の化合物のうち、下記の化合物群は、SGLT1阻害活性が強くかつSGLT2阻害活性も強い点で好ましい。これらの化合物は、下記に述べるSGLT1阻害活性に基づく治療効果が期待できるだけでなく、SGLT2活性を阻害できるので、それによって、糖の再吸収を抑制し、余分な糖を体外に排泄することによって糖尿病を治療することができ、すい臓のβ細胞に負荷を与えずに高血糖を是正し、またインスリン抵抗性を改善することができる。

[0034] SGLT1阻害活性が強くかつSGLT2阻害活性も強い化合物群は、Zが－Y－CONH(R^C)であり、YがC$_{1-6}$アルキレン基又はC$_{2-6}$アルケニレン基（より好ましくは、プロピレン又はプロペニレンである）、R^Cが水酸基及び－CO－$NR^{C1}R^{C2}$からなる群より選

択される1～4個（より好ましくは1～3個）の基で置換されたC_{1-6}アルキル基（該C_{1-6}アルキル基は、－NH－に結合する炭素原子が3級である）である、ここでR^{C1}及びR^{C2}は同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基であるか、あるいはR^{C1}及びR^{C2}が結合している窒素原子と一緒になって、さらに環構成原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を含んでも良い5～6員のヘテロシクロアルキル基（該ヘテロシクロアルキル基は、水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい）を形成してもよい。なお、R^1及びR^2の好ましい例、Zの好ましい置換位置は、上記と同様である。

[0035] 上記の化合物群において、より好ましいZは、－Y－CO－NH－C_{1-6}アルキル（該アルキルは水酸基で置換されている）、－Y－CO－NH－$C(CH_3)_2$－$CONH_2$、－Y－CO－NH－$C(CH_3)_2$－CONH－C_{1-6}アルキル（該アルキルは水酸基で置換されても良い）、－Y－CO－NH－$C(CH_3)_2$－CO－ピペラジノ（該ピペラジノは、水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基で置換されてもよい）である。ここで、Yは、プロピレン又はプロペニレン（－CH＝CH－CH_2－）である。

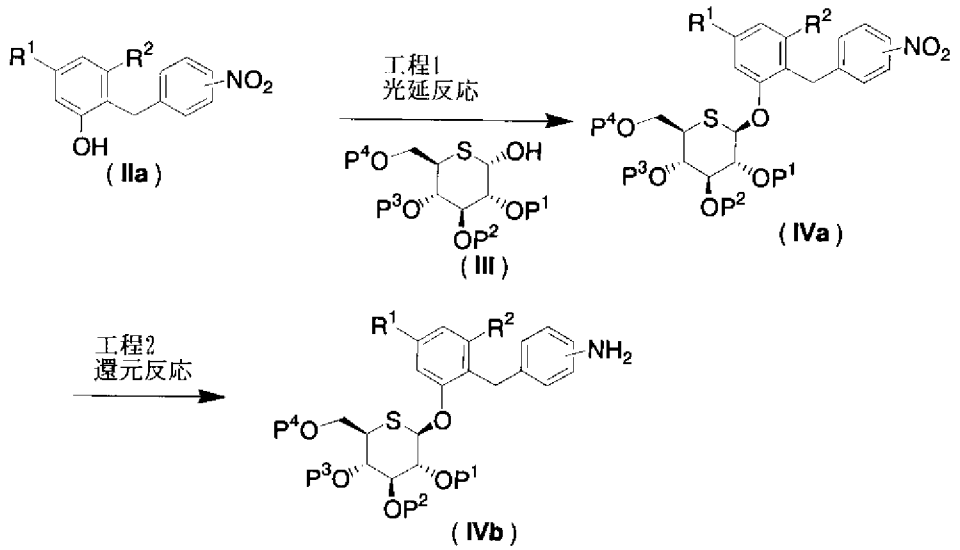
[0036] 以下に、本発明化合物（I）の製造方法を例をあげて以下に詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

[0037] 製造法1

本発明化合物（I）において、Zが－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、－NHC（＝NH）NH_2、又は－NHCON(R^A)R^Bである化合物は以下の方法で合成することができる。

[0038] ただし、P^1、P^2、P^3及びP^4は、アセチル基、ピバロイル基等のC_{2-6}アルカノイル基又はベンゾイル基を示し、その他の記号は前記と同義である。

[0039] [化2]



ここに、フェノール誘導体(IIa)は、国際公開WO2004／050122号に準拠して合成することができる。5－チオグルコース誘導体(III)は、国際公開WO2004／014931号に準拠して合成することができる。

(1)工程1(光延反応)

光延反応(国際公開WO2004／089966号)によって、フェノール誘導体(IIa)と5－チオグルコース誘導体(III)からフェニル 5－チオ－β－D－グルコシド誘導体(IVa)を選択的に製造することができる。この反応における試薬として必要なホスフィン類の例としては、トリフェニルホスフィン、トリ－n－ブチルホスフィン、トリ－t－ブチルホスフィン、トリストリルホスフィンやジフェニル－2－ピリジルホスフィンが挙げられる。中でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル－2－ピリジルホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。

[0040] アゾ試薬の例としては、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ－tert－ブチルアゾジカルボキシレート、1，1'－アゾビス(N，N－ジメチルホルムアミド)や1，1'－(アゾジカルボニル)ジピペリジンを用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。

[0041] 本反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N，N－ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンである。

[0042] 反応温度は－20℃から室温が好ましく、－5℃から＋5℃がより好ましい。

(2)工程2(ニトロ基の還元)

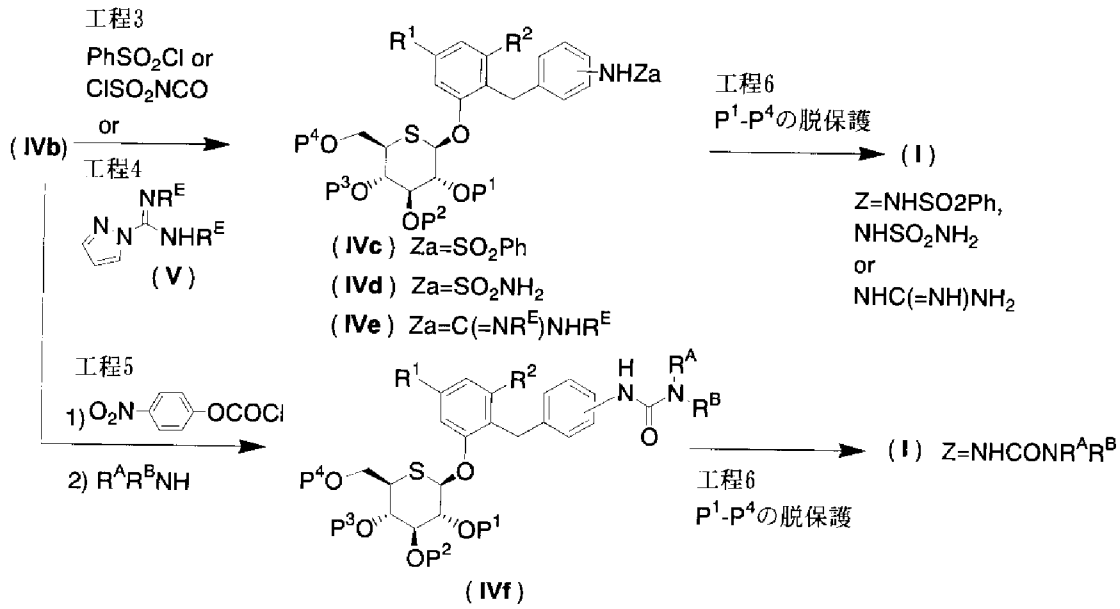
上記で得られた化合物(IVa)をパラジウム活性炭、水酸化パラジウム、又は白金－パラジウム活性炭等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することによりニトロ基をアミノ基に変換し、化合物(IVb)が得られる。中でもパラジウム活性炭、水酸化パラジウムが触媒として好ましい。この反応に使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であるが、室温が好ましい。

[0043] また、塩化スズ(II)1水和物、塩化アンモニウムの存在下、鉄を用いることもできる。この反応に使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度である。

[0044] 引き続いて、化合物(IVb)を中間体として以下に示す方法で本発明化合物(I)を製造することができる。

[0045] R^Eはベンジルオキシカルボニル基又はt－ブトキシカルボニル基を示し、その他の記号は前記と同義である。

[0046] [化3]



(3)工程3(スルホニル基の導入)

化合物(IVb)から適当な塩基の存在下、フェニルスルホニルクロリド又はイソシアン

酸クロロスルホニルを用い、化合物(IVc)又は(IVd)に誘導することができる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、N－エチル－N，N－ジイソプロピルアミン、ピリジン、DBU、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム等が挙げられる。また、使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は0℃から還流温度である。

(4)工程4(グアニジノ基の導入)

化合物(IVb)からグアニジノ化試薬(V)を用いて化合物(IVe)に誘導することができる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度である。

(5)工程5(ウレイド基の構築)

化合物(IVb)から適当な塩基の存在下、p－ニトロフェニルクロロホルメート、N，N－カルボニルジイミダゾール(CDI)やトリホスゲンを用いて、アミンR^AR^BNHと縮合することにより、化合物(IVf)に誘導することができる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、N－エチル－N，N－ジイソプロピルアミン、ピリジン、DBU、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム等が挙げられる。また、使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は0℃から還流温度である。

(6)工程6(P^1、P^2、P^3、P^4及びR^Eの脱保護)

5－チオグルコースの保護基を適当な塩基を用いて除去し、本発明化合物(I)が得られる。この反応に使用する塩基として、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等を用いることができる。反応に適当な溶媒はメタノール、エタノール、水又はこれらの混合溶媒である。反応温度は0℃から室温であり、室温が好ましい。

[0047] また、グアニジノ基の保護基R^Eがベンジルオキシカルボニル基である場合は、製造法1に記載された接触水素添加にて除去することもできる。このときの好ましい触媒は水酸化パラジウムである。

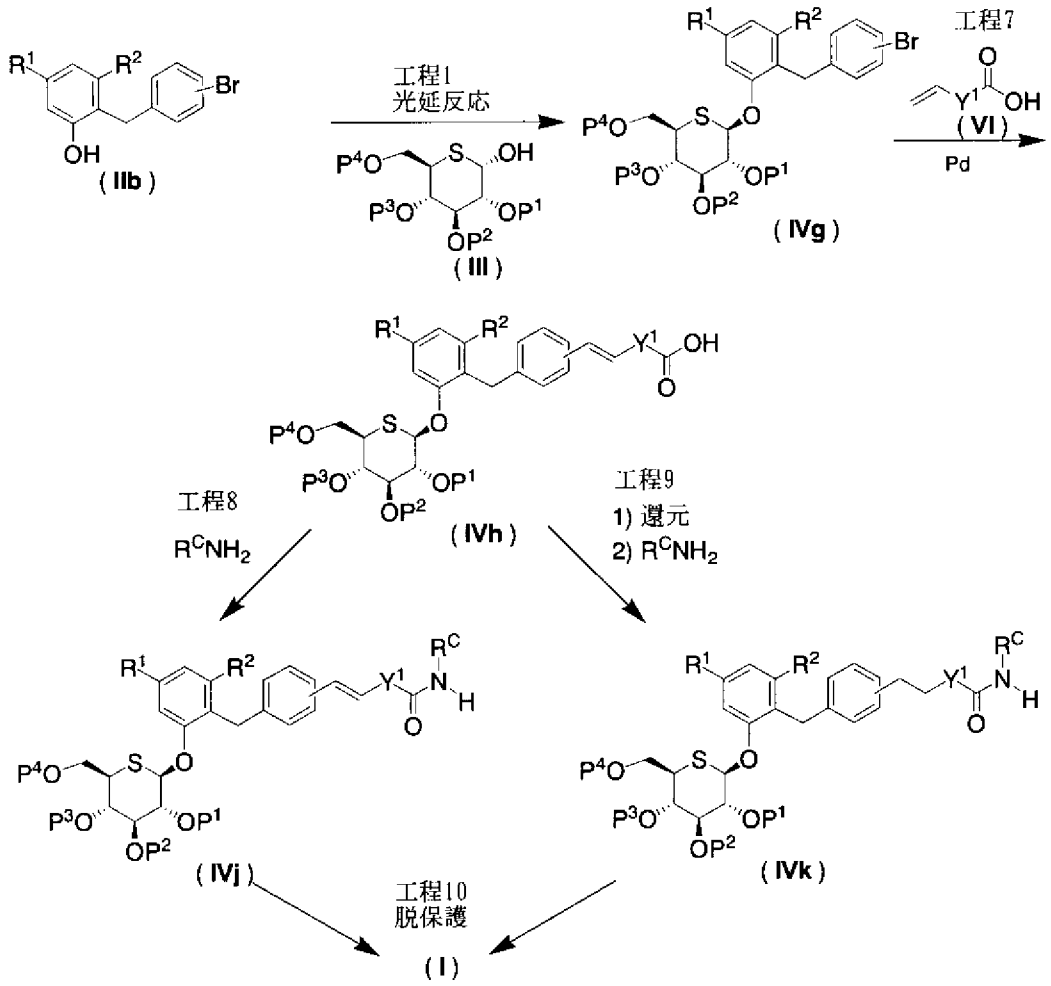
[0048] さらに、Yがメチレン基である化合物は、特許文献7に記載されたチオグルコシド化合物でアミノ基を有する化合物を原料に用い、製造法1の工程5を参考に製造できる。

[0049] 製造法2

本発明の化合物(I)において、Zが－Y－CONH(R^C)である化合物は以下の方法で合成できる。

[0050] ただし、Y^1は単結合又はC_{1-4}アルキレン基を示し、その他の記号は前記と同義である。

[0051] [化4]



まず、製造法1の工程1に示した光延反応により、フェノール誘導体(IIb)から化合物(IVg)を合成することができる。

(7)工程7(Heck反応)

化合物(IVg)とオレフィン酢酸(VI)をパラジウム触媒とホスフィンリガンド、及び適当な塩基の存在下、Heck反応を行うことにより化合物(IVh)を合成することができる。このとき用いるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムクロリド、パラジウム活性炭等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしてはトリフェニルホスフィンやトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン等が挙げられる。また、塩基にはトリエチルアミン、N－エチル－N，N－ジイソプロピルアミン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、カリウムt－ブトキシド等が用いられる。反応に用いられる溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は0℃から還流温度であるが、マイクロウェーブを用いることもある。

(8)工程8(アミド基への変換)

化合物(IVh)とアミン(R^CNH_2)にて脱水縮合し、化合物(IVj)が得られる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、N，N－ジメチルホルムアミド等が好ましく、脱水縮合剤としては、N，N－ジシクロカルボジイミド(DCC)、N－エチル－N'－3－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸(WSC)、CDI、WSC／1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物等が好ましい。ここでの反応温度は0℃～60℃である。

(9)工程9

化合物(IVh)のオレフィン部分を製造法1の工程2に示した接触水素添加を行った後に、アミン(R^CNH_2)と縮合することで、化合物(IVk)を製造することもできる。

(10)工程10(脱保護)

最後に、P^1、P^2、P^3及びP^4を製造法1の工程6に示した方法で脱保護し、本発明化合物(I)が得られる。

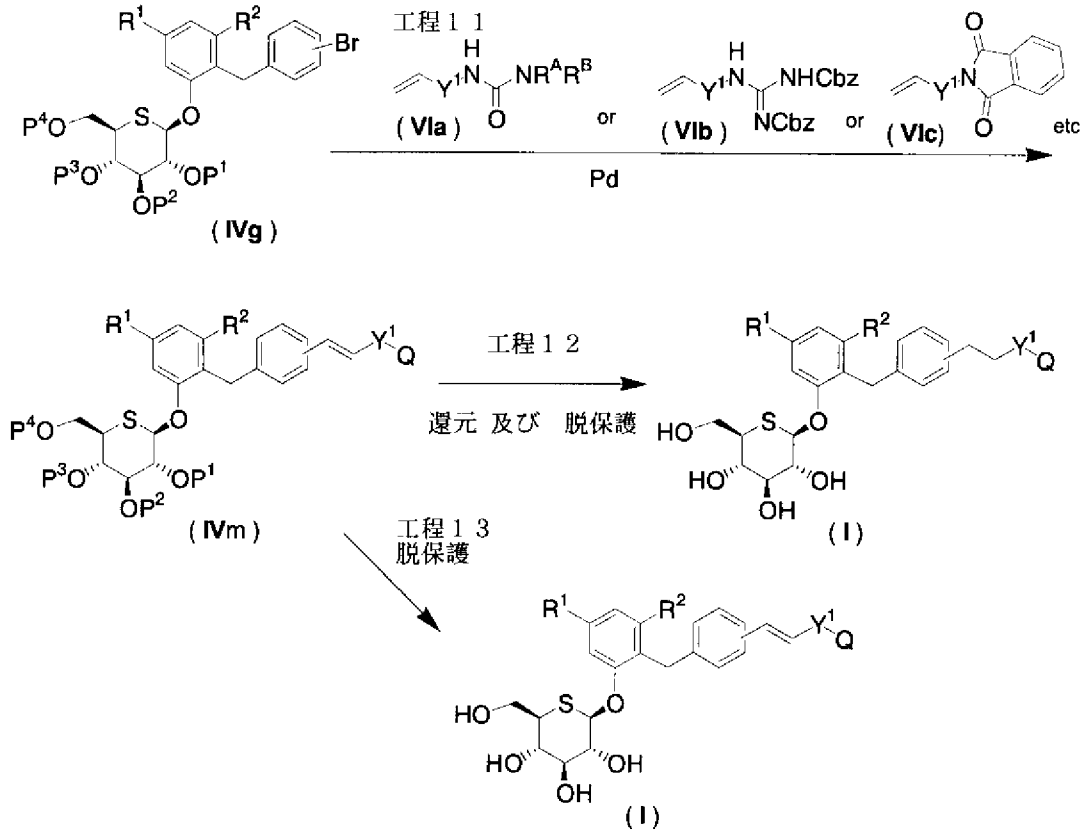
[0052] さらに、Yが単結合またはメチレン基である化合物は、特許文献7に記載されたチオグルコシド化合物でカルボキシル基を有する化合物を原料に用い、製造法2の工程8を参考に製造できる。

[0053] 製造法3

本発明の化合物(I)において、YがC_{2-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基であり

、Qが－NHC(＝NH)NH_2、－NHCON(R^A)R^B、又はC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基(該ヘテロシクロアルキル基はフェニル基と縮合してもよい)である化合物は以下の方法で合成できる。

[0054] [化5]



(11)工程11(Heck反応)

化合物(IVg)とアリルアミン誘導体、式(VIa)化合物、式(VIb)化合物、、又は1若しくは2個のオキシ基で置換され、C_{1-6}アルキル基で置換されてもよい4～6員ヘテロ飽和炭化水素環(該環はフェニル基と縮合してもよい)である化合物(例えば、(VIc)化合物)を製造法2の工程7で記載したHeck反応を用いて化合物(IVm)を製造することができる。

(12)工程12

化合物(IVm)のオレフィン部分を製造法1の工程2に示した接触水素添加を行った後に、P^1、P^2、P^3及びP^4を製造法1の工程6に示した方法で脱保護することで、YがC_{2-6}アルキレン基である本発明化合物(I)が得られる。

(13)工程13(脱保護)

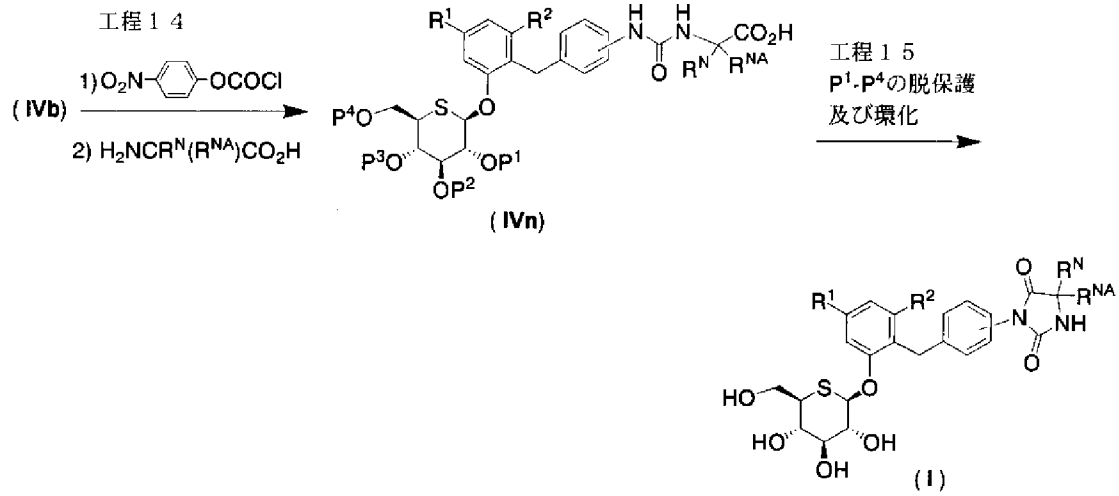
また、化合物(IVm)のP^1、P^2、P^3及びP^4を製造法1の工程6に示した方法で脱保護することで、YがC_{2-6}アルケニレン基である、本発明化合物(I)が得られる。

[0055] 製造法4

ZがC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基である本発明化合物(I)は以下の方法で合成できる。

ただし、R^N及びR^{NA}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である。

[0056] [化6]



(14)工程14(ウレイド基の構築)

製造法1の工程5に記載の方法で、R^AR^BNHとして、アミノ酸(例えば、2－アミノイソブチリックアシッド)を用いて、化合物(IVb)と縮合することにより、例えば、カルボキシル基を有する化合物(IVn)を合成することができる。

(15)工程15(塩基性条件での脱保護)

化合物(IVn)を塩基性条件にて、P^1－P^4の脱保護を行うと同時に、化合物(IVn)中の－$NHCONHCR^N(R^{NA})COOH$が分子内環化し、C_{1-6}アルキル基(好ましくは、メチル基)及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基である、本発明化合物(1)を製造することができる。このときに用いる塩基としてはナトリウムメトキシドが好ましく、溶媒はメタノールまたはエタノールが良い。

[0057] 本発明の化合物は、SGLT1の活性を阻害することで改善しうる疾患又は状態、例

えば、糖尿病、糖尿病関連疾患及び糖尿病合併症を予防又は治療するための医薬の有効成分として用いることができる。 本発明化合物は、SGLT1活性を阻害することによって、小腸からの糖の吸収を抑制して、IGTを改善することができ、これにより糖尿病への移行予防をすることができる点で特に優れている。

[0058] ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。

[0059] ここで、「糖尿病関連疾患」とは、肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが挙げられる。

[0060] ここで、「糖尿病合併症」は、急性合併症及び慢性合併症に分類される。
「急性合併症」には、高血糖(ケトアシドーシスなど)、感染症(皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など)などが挙げられる。

[0061] 「慢性合併症」には、細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など)、神経障害(感覚神経、運動神経、自律神経など)、足壊疽などが挙げられる。

[0062] 主要な合併症は、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害である。

[0063] 本発明の化合物は、医薬として、全身的又は局所的に、経口投与又は非経口投与することができる。

[0064] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減などを目的として、SGLT1及びSGLT2活性阻害薬以外のことなった作用機序の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する) と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合

わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0．01～100重量部用いればよい。

[0065] なお、糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS－1等）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、リボグリタゾン(Rivoglitazone)（CS－011）（R－119702）、シポグリタザール（Sipoglitazar）（TAK－654）、メタグリダセン(Metaglidasen)（MXB－１０２）、ナベグリタザール(Naveglitazar)（LY－519818）、MX－6054、バラグリタゾン(Balaglitazone)（NN－2344）、T－131（AMG131）、PPARγ アゴニスト、PPARγアンタゴニスト、PPARγ／αデュアルアゴニスト、α－グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト、GLP－1受容体アゴニスト（例、GLP－1、GLP－1MR剤、リラグルチド（Liraglutide）（NN－2211）、Exenatide(AC－2993)（exendin－4）、Exenatide LAR、BIM－51077、Aib(8, 35) hGLP－1(7, 37) NH2、CJC－1131、AVE0010、GSK-716155）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤（例、WO02/038541に記載の化合物、NVP－DPP－278、PT－100、P32／98、ビルダグリプチン(Vildagliptin)（LAF－237）、P93／01、シタグリプチン(Sitagliptin)(MK－431)、サクサグリプチン（Saxagliptin）（BMS－477118）、SYR－322、MP－513、T－6666、GRC－8200等）、β3アゴニスト（例、AJ－9677、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、

グルコース－6－ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、フルクトース－1，6－ビスホスファターゼ阻害剤)、SGLT (sodium－glucose cotransporter) 阻害剤(例、WO04/014931、WO04/089967、WO06/073197に記載の化合物、T－1095、Sergliflozin(GSK－869682)、GSK－189075、KGT－1251、KGT－1681、KGA－2727、BMS－512148、AVE2268、SAR7226等)、11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、WO06/51662に記載の化合物、BVT－3498、INCB13739)、GPR119アゴニスト(例、PSN－632408、APD－668)、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS－2868)、AMPK活性化薬、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro－28－1675)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL－962)、DGAT－1阻害薬が挙げられる。

[0066] 糖尿病性合併症治療剤としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT－112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT－3、BDNF、ニューロトロフィン産生・分泌促進剤)、神経再生促進薬(例、Y－128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate; LY－333531))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N－フェナシルチアゾリウムブロマイド(ALT766)、ALT－711、EXO－226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ－1(ASK－1) 阻害薬が挙げられる。

[0067] 抗高脂血症剤としては、例えばスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩)) 、スクアレン合成酵素阻害剤(例、TAK－475)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロー

ル(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ－oryzanol))、CETP阻害薬(例、Torcetrapib、JTT－705、JTT－302、FN－VP4等)、コレステロール吸収抑制薬(例、エゼチミブ(Ezetimibe)等)が上げられる。

[0068] 降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、アジルザルタン(TAK－536))、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L－27152、AL0671、NIP－121)、クロニジンが挙げられる。

[0069] 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、WO06/035967に記載の化合物、SB－568849; SNAP－7941、T－226296);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP－422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、リモナバント(Rimonabant)(SR－141716)、SR－147778);グレリン拮抗薬; 11β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT－3498、INCB13739))、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL－962)、DGAT－1阻害薬、β3アゴニスト(例、AJ－9677、AZ40140)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL－15849)、摂食抑制薬(例、P－57)が挙げられる。

[0070] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、

アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドが挙げられる。

[0071] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)、AVE－5026）、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(argatroban)、キシメラガトラン(Ximelagatran)、ダビガトラン(Dabigatran)、Odiparcil、Lepirudin、bivalirudin、Desirudin、ART－123、Idraparinux、SR－123781、AZD－0837、MCC－977、TGN－255、TGN－167、RWJ－58436、LB－30870、MPC－0920、Pegmusirudin、Org－426751等)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)等)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlepidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)、抗Xa阻害薬(例、Fondaparinux、BAY－59－7939、DU－176b、YM－150、SR－126517、Apixaban、Razaxaban、LY－517717、MLN－102、Octaparine、Otamixaban、EMD－503982、TC－10、CS－3030、AVE－3247、GSK－813893、KFA－1982等)、血漿中カルボキシペプチターゼB(または活性型thrombin－activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa]としても知られている)阻害薬(例、AZD－9684、EF－6265、MN－462)などが挙げられる。

[0072] 本発明の化合物を医薬として提供する場合、固形剤、液剤等の種々の態様の製剤形態を適宜に採択することができる。その際、製薬学的に許容される担体を配合することも可能である。そのような担体の例としては、一般的な賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒などが挙げられる。本発明の化合物とこれらの担体から、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等を調製することができる。

[0073] また、本発明の化合物は、α、β若しくはγ－シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等に包接させて、その溶解性を改善することも可能である。

[0074] 本発明の化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なってくるが、成人に対し、1日当たり0．1～1000mg／kg体重であり、0．1～200mg／kg体重が好ましく、0．1～10mg／kg体重がより好ましい。これを1日1回から数回に分けて投与することができる。

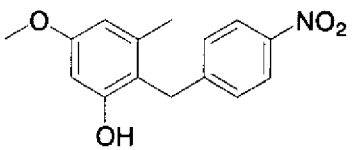
参考例

以下に、本発明化合物を製造するための中間体の製造例を参考例によって示す。

[0075] 参考例1

5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノールの合成

[0076] [化7]



(1)3，5－ジメトキシトルエン(3．83mL、26．2mmol)と4－ニトロベンゾイルクロリド(5．35g、28．8mmol)のクロロホルム(75mL)溶液に氷冷下塩化アルミニウム(3．67g、27．5mmol)を加えて30分攪拌した後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に氷水、1M塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1→3:1)にて精製し、(2，4－ジメトキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンを得た。

(2)次に、(2，4－ジメトキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンをクロロホルム(30mL)に溶解し、氷冷下1．0M三塩化ホウ素のヘプタン溶液(10．7mL、10．7mmol)を滴下して、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に氷水、10%塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1→2:1)にて精製し、(2－ヒドロキシ－4－メトキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンを得た。

(3)次に、(2－ヒドロキシ－4－メトキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンをテトラヒドロフラン(26mL)に溶解しトリエチルアミン(1．39mL、9．96mmol)を加え、この溶液に氷冷下クロロギ酸メチル(0．67mL、8．76mmol)を加えて、室温で21時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝5:1)にて精製して5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンゾイル)フェニル　メチル　カルボナートを得た。

(4)次に、5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンゾイル)フェニル　メチル　カルボナートをテトラヒドロフラン(26mL)と水(26mL)に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(1．20g、31．8mmoL)を加えて、室温で2．5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、淡黄色粉末の表題化合物(2．0g、28%)を得た。

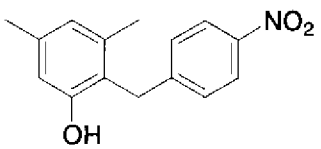
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.07 (s, 2 H) 4.75 - 4.77 (m, 1 H) 6.26 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 8.07 - 8.13 (m, 2 H).

ESI m/z = 272 (M-H).

参考例2

3，5－ジメチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノールの合成

[0077] [化8]



(1)3，5－ジメチルフェノール(8．0g、0．066mol)とトリエチルアミン(9．9mL)のクロロホルム溶液に4℃にて4－ニトロベンゾイルクロリド(12．0g、0．065mol)を加えて、室温にて1．5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン:酢酸エチル＝10:1の混合溶媒で洗浄し、無色粉末状の3, 5－ジメチルフェニル 4－ニトロベンゾアート(14. 9g、85%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.36 (s, 6 H) 6.85 (s, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 8.36 (s, 4 H).

(2)次に、3, 5－ジメチルフェニル 4－ニトロベンゾアート(9. 9g、36. 5mmol)に塩化アルミニウム(6. 3g、47. 4mmol)を加え、140℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1M塩酸を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、2%水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層を分取した。氷冷下、水層に濃塩酸を加えて酸性にし、析出した結晶を濾過して黄色粉末状の(2－ヒドロキシ－4, 6－ジメチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノン(3. 39g、34%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 2 H) 8.27 - 8.35 (m, 2 H) 9.60 (s, 1 H).

ESI m/z = 270 (M-H).

(3)次に、(2－ヒドロキシ－4, 6－ジメチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノン(3. 39g、12. 5mmol)及びトリエチルアミン(2. 17mL、13. 7mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に氷冷下クロロギ酸メチル(1. 06mL、13. 7mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝5:1)にて精製して3, 5－ジメチル－2－(4－ニトロベンゾイル)フェニル メチル カルボナートを得た。これをテトラヒドロフラン(40mL)と水(40mL)に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(1. 89g、50. 0mmol)を加えて、室温で2. 5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、淡黄色粉末の3, 5－ジメチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノール(2. 55g、79%)を得た。

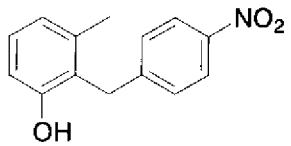
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.97 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 8.25 - 8.32 (m, 2 H).

ESI m/z = 256 (M-H).

参考例3

3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノールの合成

[0078] [化9]



(1)3－メチルフェノールと4－ニトロベンゾイルクロリドから参考例2の(1)と同様の方法で、3－メチルフェニル 4－ニトロベンゾアートを得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 7.00 - 7.07 (m, 2 H) 7.13 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=7.85 Hz, 1 H) 8.37 (s, 4 H).

(2)次に、3, 5－ジメチルフェニル 4－ニトロベンゾアートの代わりに3－メチルフェニル 4－ニトロベンゾアート(15. 0g、0. 058mol)を用いて参考例2の(2)と同様のFries転移を用いて、(2－ヒドロキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノン(0. 42g)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 6.80 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=8.86 Hz, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H) 8.27 - 8.36 (m, 2 H) 8.62 - 8.71 (m, 1 H).

また、(2－ヒドロキシ－4－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノン(1. 32g)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.40 (s, 3 H) 6.71 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.32 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.86 Hz, 2 H) 8.37 (d, J=8.86 Hz, 2 H) 11.86 (s, 1 H).さらに、(4－ヒドロキシ－2－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノン(1. 31g)を得た。

(3)次に、(2－ヒドロキシ－4, 6－ジメチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンの代わりに(2－ヒドロキシ－6－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンを用いて

参考例2の(3)と同様の方法で3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノールを得た。

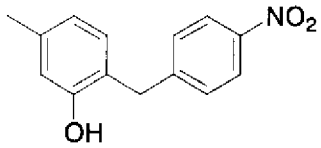
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 6.67 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 8.07 - 8.14 (m, 2 H).

ESI m/z = 242 (M-H).

参考例4

5－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノールの合成

[0079] [化10]



(2－ヒドロキシ－4, 6－ジメチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンの代わりに(2－ヒドロキシ－4－メチルフェニル)(4－ニトロフェニル)メタノンを用いて参考例2の(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

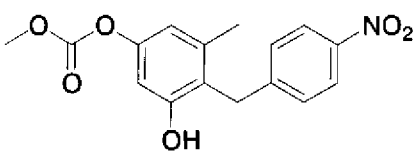
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.03 (s, 2 H) 4.57 (s, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 2 H).

ESI m/z = 242 (M-H).

参考例5

3－ヒドロキシ－5－メチル－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナートの合成

[0080] [化11]



3, 5－ジメトキシトルエンと4－ニトロベンゾイルクロリドより、国際公開WO2004／050122号に準拠して合成した。

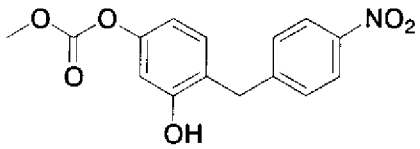
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.08 (s, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 6.53 - 6.56 (m, 1 H) 6.63 - 6.65 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 2 H).

ESI m/z = 316 (M-H).

参考例6

3－ヒドロキシ－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナートの合成

[0081] [化12]



3, 5－ジメトキシベンゼンと4－ニトロベンゾイルクロリドより国際公開WO2004／050122号に準拠して合成した。

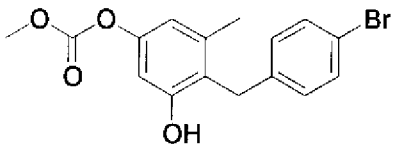
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 4.04 (s, 2 H) 6.65 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=8.36, 2.29 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 8.09 - 8.15 (m, 2 H).

ESI m/z = 302 (M-H).

参考例7

4－(4－ブロモベンジル)－3－ヒドロキシ－5－メチルフェニル メチル カルボナートの合成

[0082] [化13]



3, 5－ジメトキシトルエンと4－ブロモベンゾイルクロリドより国際特許公開WO2004／050122号に準拠して合成した。

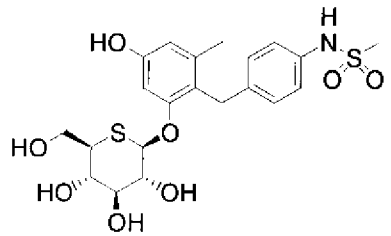
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 2 H) 4.97 (s, 1 H) 6.52 - 6.55 (m, 1 H) 6.61 - 6.65 (m, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H).

ESI m/z = 374 (M+Na).

参考例8

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

[0083] [化14]



(1)メチル 3－メチル－4－(4－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナートの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(3. 46g、9. 50mmol)、3－ヒドロキシ－5－メチル－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナート(2. 19g、6. 33mmol)及びトリフェニルホスフィン(2. 49g、9. 50mmol)のトルエン(16mL)溶液に食塩を含む氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液;5. 16mL、9. 50mmol)をゆっくりと滴下した。氷冷下で30分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し、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＝2:1～1:1)にて精製し、褐色ガム状物質として表題化合物(1. 89g、45%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.87 - 4.18 (m, 6 H) 4.28 (dd, J=12.05, 5.21 Hz, 1 H) 5.08 - 5.54 (m, 4 H) 6.78 - 6.81 (m, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 8.06 - 8.14 (m, 2 H).

ESI m/z = 686 (M+Na).

(2)4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

メチル 3－メチル－4－(4－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナート(1．89g、2．85mmol)のメタノール(30mL)溶液にパラジウム－活性炭素(10%)(0．63g)を加え、水素雰囲気下、室温にて2．5日間攪拌した。反応液をセライトろ過後、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＝2:1～1:10)にて精製し、淡黄色粉末として表題化合物(1．13g、63%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 1 H) 3.70 - 4.18 (m, 6 H) 4.25 - 4.36 (m, 1 H) 5.06 - 5.40 (m, 3 H) 5.49 - 5.62 (m, 1 H) 6.51 - 6.60 (m, 2 H) 6.71 - 6.95 (m, 4 H).

ESI m/z = 656 (M+Na).

(3)N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(200mg、0．316mmol)のクロロホルム(10mL)溶液にピリジン(0．061mL、0．758mmol)とメタンスルホニルクロリド(0．049mL、0．632mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0．14mL、0．632mmol)を加え、室温で1．5時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1で精製し、褐色粉末として表題化合物(125mg、81%)を得た。

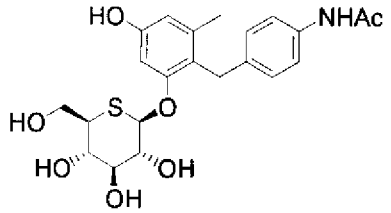
1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.81 - 2.94 (m, 4 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.68 - 3.80 (m, 2 H) 3.86 - 3.94 (m, 2 H) 4.02 (d, J=15.59 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 6.31 - 6.35 (m, 1 H) 6.65 - 6.69 (

m, 1 H) 7.03 - 7.12 (m, 4 H). ESI m/z = 508 (M+Na).

参考例9

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]アセトアミドの合成

[0084] [化15]



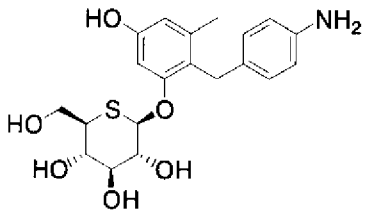
参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナート(200mg、0．316mmol)のピリジン(0．060mL)溶液に無水酢酸(0．061mL)を加え室温で1．5時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0．27mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1で精製し、褐色粉末として表題化合物(106mg、75%)を得た。

1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 2 H) 3.87 - 3.94 (m, 2 H) 4.01 (d, J=15.59 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 2 H) 7.33 - 7.36 (m, 2 H). ESI m/z = 472 (M+Na).

参考例10

2－(4－アミノベンジル)－5－ヒドロキシ－3－メチルフェニル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

[0085] [化16]



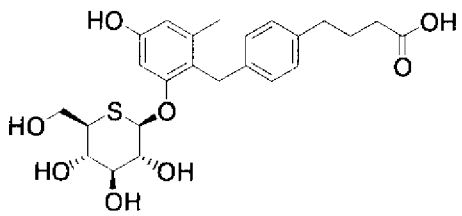
参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(200mg、0．316mmol)のメタノール(2mL)溶液にナトリウム メトキシド(25%メタノール溶液、0．27mL、1．26mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、無色粉末として表題化合物(94mg、73%)を得た。

1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.84 - 2.89 (m, 1 H) 3.25 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.54 (dd, J=10.09, 9.17 Hz, 1 H) 3.70 - 3.83 (m, 3 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 5.05 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 6.29 - 6.33 (m, 1 H) 6.59 - 6.62 (m, 2 H) 6.64 - 6.66 (m, 1 H) 6.83 - 6.88 (m, 2 H). ESI m/z = 430 (M+Na).

参考例11

4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイックアシッドの合成

[0086] [化17]



(1)4－(4－ブロモベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(15．4g、42．3mmol)と4－(4－ブロモベンジル)－3－ヒドロキシ－5－メチルフェニル メチル

カルボナート(9．92g、28．2mmol)、トリフェニルホスフィン(11．1g、42．3mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液;23．0mL、42．3mmol)を用い、参考例8の(1)に示す方法と同様の方法で表題化合物(4．24g、22%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.77 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.21 - 3.33 (m, 1 H) 3.75 - 3.82 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 5.07 - 5.41 (m, 3 H) 5.48 - 5.59 (m, 1 H) 6.71 - 7.05 (m, 4 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H).

ESI m/z = 719 (M+Na).

(2)(3E)－4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタ－3－エノイックアシッドの合成

4－(4－ブロモベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(1．08g、1．55mmol)のアセトニトリル(16mL)溶液にビニル酢酸(321mg、3．73mmol)、酢酸パラジウム(II)(35mg、0．155mmol)、トリ－O－トリルホスフィン(94mg、0．310mmol)、トリエチルアミン(1．08mL、7．75mmol)を加え、biotage社製マイクロウェーブを用いて120℃、20分間反応を行った。反応液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール＝100:1～30:1、ヘキサン:酢酸エチル＝1:4～0:1)にて精製し、淡黄色粉末として表題化合物(990mg、91%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.96 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.79 - 4.17 (m, 7 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 5.06 - 5.38 (m, 3 H) 5.49 - 5.60 (m, 1 H) 6.13 - 6.26 (m, 1 H) 6.40 - 6.50 (m, 1 H) 6.74 - 6.77 (m, 1 H) 6.88 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H).

ESI m/z = 725 (M+Na).

(3)4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－

テトラ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－グルコピラノシル）オキシ］ベンジル］フェニル］ブタノイックアシッドの合成

（3E）－４－［４－［４－［（メトキシカルボニル）オキシ］－２－メチル－６－［（2，3，4，6－テトラ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－グルコピラノシル）オキシ］ベンジル］フェニル］ブタ－３－エノイックアシッド（1．99g、2．83mmol）のメタノール（28mL）溶液にパラジウム－活性炭素（10％）（660mg） を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、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（クロロホルム：メタノール＝50：1～30：1）にて精製し、無色粉末として表題化合物（1．81g、91％）を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.74 (s, 3 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.30 - 2.38 (m, 2 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.77 - 4.17 (m, 6 H) 4.30 (dd, J=11.89, 5.21 Hz, 1 H) 5.06 - 5.39 (m, 3 H) 5.49 - 5.59 (m, 1 H) 6.68 - 7.09 (m, 6 H).

ESI m/z = 727 (M+Na).

（4）４－［４－［４－ヒドロキシ－２－メチル－６－［（５－チオ－β－Ｄ－グルコピラノシル）オキシ］ベンジル］フェニル］ブタノイックアシッドの合成

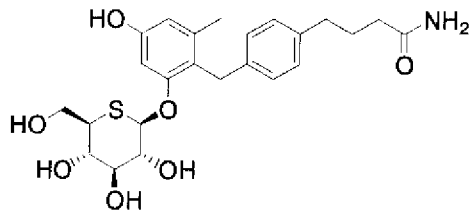
４－［４－［４－［（メトキシカルボニル）オキシ］－２－メチル－６－［（2，3，4，6－テトラ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－グルコピラノシル）オキシ］ベンジル］フェニル］ブタノイックアシッド（160mg、0．227mmol）のメタノール溶液に、ナトリウムメトキシド（25％メタノール溶液；0．20mL、0．908mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：エタノール：水＝20：2：1～5：2：1）で精製し、表題化合物（51mg、47％）を合成した。

1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.22 - 2.28 (m, 2 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.82 - 3.94 (m, 2 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 5.06 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 4 H). ESI m/z = 501 (M+Na).

参考例12

4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

[0087] [化18]



(1)4－[4－(4－アミノ－4－オキソブチル)ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナートの合成

参考例11の(3)で得られた4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイックアシッド(180mg、0. 255mmol)のクロロホルム(3mL)の溶液に、塩化アンモニウム(27mg、0. 511mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(43mg、0. 281mmol)、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(68mg、0. 357mmol)、トリエチルアミン(0. 18mL、1. 28mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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(クロロホルム:メタノール＝50:1～10:1)で精製し、表題化合物(140mg、78%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.78 (s, 3 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.10 - 2.19 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.55 - 2.66 (m, 2 H) 3.20 - 3.33 (m, 1 H) 3.78 - 4.17 (m, 6 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 5.06 - 5.60 (m, 6 H) 6.68 - 7.09 (m, 6 H).

ESI m/z = 726 (M+Na).

(2)4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシ

ル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

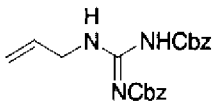
4－[4－(4－アミノ－4－オキソブチル)ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(140mg、0. 199mmol)のメタノール溶液に、ナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 17mL、0. 796mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、表題化合物(66mg、69%)を合成した。

1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.14 - 2.19 (m, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.21 - 3.26 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 4.04 (m, 3 H) 5.05 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 500 (M+Na).

参考例13

ジベンジル[(Z)－(アリルアミノ)メチルイリデン]ビスカルバメートの合成

[0088] [化19]



アリルアミン(250mg、4. 38mmol)のテトラヒドロフラン(4. 3mL)溶液にN, N'－ビス－ベンジルオキシカルボニル－1－グアニルピラゾール(1. 98g、5. 25mmol)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液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)にて精製し、無色粉末として表題化合物(1. 45g、90%)を得た。

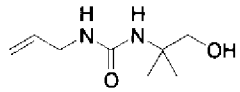
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.03 － 4.12 (m, 2 H) 5.11 － 5.28 (m, 6 H) 5.81 － 5.96 (m, 1 H) 7.23 － 7.43 (m, 10 H) 8.35 － 8.45 (m, 1 H) 11.76 (s, 1 H).

ESI m/z = 368(M+H).

参考例14

N－アリル－N'－(2－ヒドロキシ－1，1－ジメチルエチル)ウレアの合成

[0089] [化20]



アリルアミン(1．5g、26．3mmol)のクロロホルム(60mL)溶液にトリエチルアミン(4．9mL、35．5mmol)を加え、4℃にて4－ニトロフェニル クロロホルメート(6．09g、30．2mmol)を加え1時間攪拌した。この反応液に同温にて2－アミノ－2－メチルプロパノール(2．58g、28．9mmol)のクロロホルム(3mL)溶液を加えて、室温で一晩攪拌した。反応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(酢酸エチル)にて精製し、黄色油状化合物として表題化合物(4．0g、88%)を得た。

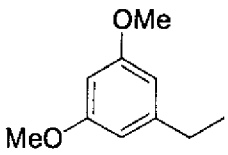
1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 (s, 6 H) 3.55 (s, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.85 - 5.08 (m, 2 H) 5.08 - 5.24 (m, 2 H) 5.77 - 5.91 (m, 1 H).

ESI m/z = 195 (M+Na).

参考例15

1－エチル－3，5－ジメトキシベンゼンの合成

[0090] [化21]



(1)1，3－ジメトキシ－5－ビニルベンゼンの合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(43．0g、120mmol)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、－78℃で、n－ブチルリチウム(2．67Mヘキサン溶液、45mL、120mmol)を滴下した。室温で30分攪拌後、反応液を0℃に冷却し、3，5－ジメトキシベンズアルデヒド(9．93g、60．2mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を滴下した。室温に昇温後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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(n－ヘキサン:酢酸エ

チル＝9:1)で精製し、表題化合物(8．2g、83%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.79 (s, 6 H) 5.24 (dd, J=10.88, 0.93 Hz, 1 H) 5.72 (dd, J=17.56, 0.93 Hz, 1 H) 6.38 (t, J=2.25 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.64 (dd, J=17.56, 10.88 Hz, 1 H).

(2)1－エチル－3，5－ジメトキシベンゼンの合成

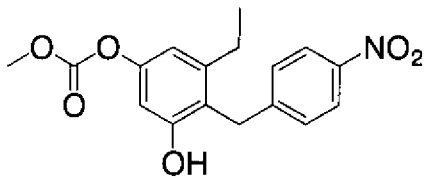
1，3－ジメトキシ－5－ビニルベンゼン(8．2g)のメタノール(200mL)溶液に10%パラジウム－活性炭素(0．82g)を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルを通して濾過し(n－ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)、減圧濃縮した。残渣を同様にメタノール(200mL)に溶解させ、10%パラジウム－活性炭素(0．82g)を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルを通して濾過し(n－ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)、減圧濃縮し、無色液体として表題化合物 (7．2g、87%)を得た。

[0091] 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 2.60 (q, J=7.62 Hz, 2 H) 3.78 (s, 6 H) 6.30 (t, J=2.25 Hz, 1 H) 6.37 (d, J=2.25 Hz, 2 H).

参考例16

3－エチル－5－ヒドロキシ－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カーボナートの合成

[0092] [化22]



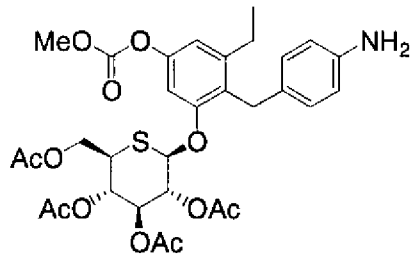
1－エチル－3，5－ジメトキシベンゼンと4－ニトロベンゾイルクロリドより、国際公開WO2004／050122号に準拠して合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.56 (q, J=7.54 Hz, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 (s, 2 H) 5.80 (s, 1 H) 6.54 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.24 Hz, 2 H).

参考例17

4－(4－アミノベンジル)－3－エチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カーボナートの合成

[0093] [化23]



(1)メチル 3－エチル－4－(4－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カーボナートの合成

3－ヒドロキシ－5－メチル－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナートの代わりに3－エチル－5－ヒドロキシ－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カーボナートを用い、参考例8(1)と同様の方法で表題化合物を得た(1．47g、31％)

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.12 (t, J=7.36 Hz, 3 H) 1.83 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.56 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.96 - 4.16 (m, 3 H) 4.26 (dd, J=11.97, 5.28 Hz, 1 H) 5.12 (t, J=9.33 Hz, 1 H) 5.23 - 5.33 (m, 2 H) 5.41 - 5.50 (m, 1 H) 6.83 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.86 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=8.86 Hz, 2 H).

(2)4－(4－アミノベンジル)－3－エチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カーボナート の合成

メチル 3－メチル－4－(4－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナートの代わりに、メチル 3－エチル－4－(4－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カーボナートを用い、参考例8(2)と同様の方法で表題化合物を得た(0．242g、17％)。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.09 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.55 (q, J=7.46 Hz, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 4 H) 4.07 - 4.17 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=11.89, 5.21 Hz, 1 H) 5.11 (t, J=9.25 Hz, 1 H) 5.24 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 5.29 - 5.39 (m, 1 H) 5.54 (t, J=8.55 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 6.75 - 6.83 (m, 3 H) 6.89 (d, J=2.18 Hz, 1 H).

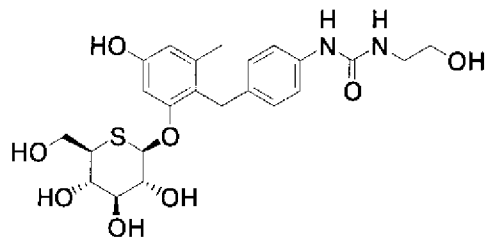
実施例

[0094] 以下に実施例及び試験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

[0095] 実施例1

N－(2－ヒドロキシエチル)－N'－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0096] [化24]



参考例8の(2)で合成した、4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナート(200mg、0. 316mmol)のクロロホルム(8mL)溶液にピリジン(0. 034mL、0. 426mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(73mg、0. 363mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン(0. 088mL、0. 631mmol)と2－アミノエタノール(21mg、0. 347mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液、0. 30mL、1. 38mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、酢酸エチルで洗浄し、無色粉末として表題化合物 (71mg、45%)を得た。得られた化合物の構

造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

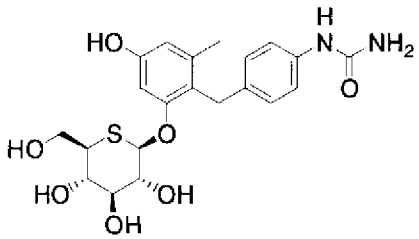
[0097] 実施例2 ウレイド誘導体の合成

参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナートとそれぞれ対応するアミン、すなわち、3－アミノメチルピリジン、2－アミノ－2－メチル－1－プロパノール、グリシンアミド塩酸塩、β－アラニンアミド塩酸塩、ベンジルアミン、イソプロピルアミン、ジメチルアミン、n－ヘキシルアミン、シクロヘキシルアミンを用い、実施例1に示した方法と同様の方法で“化合物2”乃至“化合物5” または“化合物7”乃至“化合物11”を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0098] 実施例3

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0099] [化25]



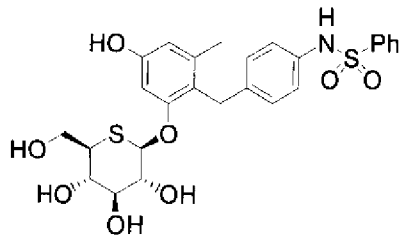
参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナート(200mg、0．316mmol)のクロロホルム(8mL)溶液にピリジン(0．034mL、0．426mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(73mg、0．363mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。アンモニア(2Mメタノール溶液;1．58mL、3．16mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0．27mL、1．26mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、酢酸エチルで洗浄し、無色粉末として表題化合物

（85mg、60%）を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0100] 実施例4

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ベンゼンスルホンアミドの合成

[0101] [化26]

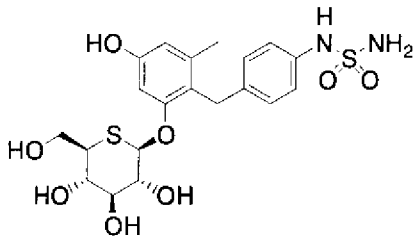


参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートとベンゼンスルホニルクロリドを用い、参考例8(3)に示した方法と同様の方法で化合物14を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0102] 実施例5

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]スルファミドの合成

[0103] [化27]



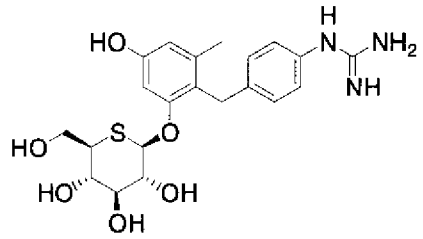
イソシアン酸 クロロスルホニル(0. 083mL、0. 948mmol)のアセトニトリル(4mL)溶液に水(0. 02mL)を加え、室温で10分間攪拌した。この反応混合物を、参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(200mg、0. 316mmol)および、トリエチルアミン(0. 20mL、1. 42mm

ol)のクロロホルム(8mL)溶液に加え、室温で2．5日間攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液、0．27mL、1．26mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、無色粉末として表題化合物(71mg、46%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0104] 実施例6

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]グアニジンの合成

[0105] [化28]



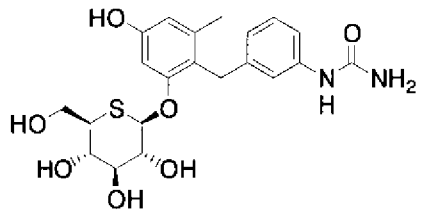
参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナート(187mg、0．295mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液にN，N’－ビス(ベンジルオキシカルボニル)－1H－ピラゾール－1－カルボキサミジン(123mg、0．325mmol)を加え、室温で3時間、60℃で4時間攪拌し、8時間加熱還流した。反応液を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝1:1)で精製し、無色ガム状物質を得た。これにメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液、0．26mL、1．18mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。ナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液、0．52mL、2．36mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。さらにナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液、0．52mL、2．36mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を合成吸着剤HP20(メタノール:水＝1:1

～1:0)で精製し、酢酸エチルで洗浄後、淡褐色粉末として表題化合物(24mg、18%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0106] 実施例7

N－[3－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0107] [化29]



(1)メチル 3－メチル－4－(3－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナートの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(3. 4g、9. 46mmol)と3－ヒドロキシ－5－メチル－4－(3－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナート(2. 0g、6. 30mmol)、トリフェニルホスフィン(2. 5g、9. 46mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液;5. 1mL、9. 46mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(1. 61g、39%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.85 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.99 - 4.15 (m, 3 H) 4.27 (dd, J=11.89, 5.36 Hz, 1 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 5.25 - 5.39 (m, 2 H) 5.46 - 5.55 (m, 1 H) 6.78 - 6.81 (m, 1 H) 6.89 - 6.93 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 1 H).

ESI m/z = 686 (M+Na).

(2)4－(3－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

メチル 3－メチル－4－(3－ニトロベンジル)－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナート(1. 59g、2. 40mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(0. 76g)を用い、参考例8の(2)に示した方法と同様の方法で表題化合物(660mg、43%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.78 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 4.30 (dd, J=11.97, 5.13 Hz, 1 H) 5.08 - 5.40 (m, 3 H) 5.52 - 5.61 (m, 1 H) 6.34 - 6.38 (m, 1 H) 6.42 - 6.50 (m, 2 H) 6.73 - 6.76 (m, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H).

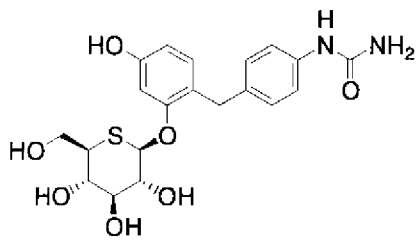
(3)N－[3－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

4－(3－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(200mg、0. 316mmol)とピリジン(0. 034mL、0. 426mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(73mg、0. 363mmol)、アンモニア(2Mメタノール溶液;1. 58mL、3. 16mmol)、ナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液)を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物(110mg、77%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0108] 実施例8

N－[4－[4－ヒドロキシ－2－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレア合成

[0109] [化30]



(1)メチル 4－(4－ニトロベンジル)－3－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナートの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(5. 39g、14. 8mmol)と3－ヒドロキシ－4－(4－ニトロベンジル)フェニル メチル カルボナート(3. 27g、9. 85mmol)、トリフェニルホスフィン(3. 88g、14. 8mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液;8. 04mL、14. 8mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(0. 95g、15%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 3.88 - 4.03 (m, 4 H) 4.06 - 4.17 (m, 2 H) 4.29 (dd, J=11.97, 5.28 Hz, 1 H) 5.10 - 5.58 (m, 4 H) 6.87 (dd, J=8.24, 2.26 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 8.10 - 8.16 (m, 2 H).

ESI m/z = 672 (M+Na).

(2)4－(4－アミノベンジル)－3－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

メチル 4－(4－ニトロベンジル)－3－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル カルボナート(0. 95g、1. 46mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(0. 48g)を用い、参考例8の(2)に示した方法と同様の方法で表題化合物(0. 51g、56%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 3.23 - 3.32 (m, 1 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 - 4.17 (m, 2 H) 4.32 (dd, J=11.97, 5.28 Hz, 1 H) 5.11 - 5.43 (m, 3 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 6.60 - 6.66 (m, 2 H) 6.77 - 6.82 (m, 1 H) 6.91 - 7.06 (m, 4 H).

ESI m/z = 642 (M+Na).

(3)N－[4－[4－ヒドロキシ－2－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

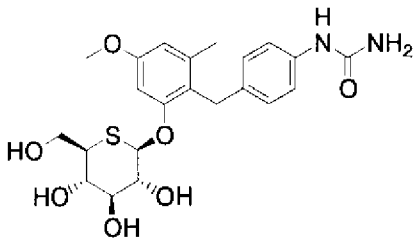
4－(4－アミノベンジル)－3－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(200mg、0. 323mmol)とピリジン(0. 035mL、0. 436mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(75mg、0. 371mmol)、アンモニア(2Mメタノール溶液;1. 62mL、3. 23mmol)、ナトリ

ウムメトキシド(25%メタノール溶液;0．28mL、1．29mmol)を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物(89mg、63%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0110] 実施例9

N－[4－[4－メトキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0111] [化31]



(1)5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(2．0g、5．48mmol)と5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノール(1．0g、3．66mmol)、トリフェニルホスフィン(1．4g、5．48mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2．8mL、5．48mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(0．71g、31%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.82 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.90 - 4.12 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=11.97, 5.13 Hz, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 5.26 - 5.36 (m, 2 H) 5.45 - 5.52 (m, 1 H) 6.48 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 2 H) 8.06 - 8.12 (m, 2 H).

ESI m/z = 642 (M+Na).

(2)2－(4－アミノベンジル)－5－メトキシ－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

5－メトキシ－3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(0．71g、1．15mmol)とパラジ

ウム－活性炭素（10%）（0．3g）を用い、参考例8の（2）に示した方法と同様の方法で表題化合物（540mg、80%）を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.77 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=12.12, 3.89 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.05, 5.05 Hz, 1 H) 5.11 (t, J=9.25 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 5.34 (dd, J=10.41, 9.48 Hz, 1 H) 5.55 (t, J=8.86 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 6.62 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.55 Hz, 2 H).

ESI m/z = 612 (M+Na).

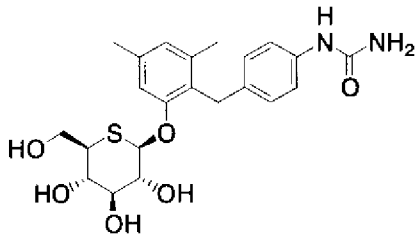
（3）N－[4－[4－メトキシ－2－メチル－6－[（5－チオ－β－D－グルコピラノシル）オキシ]ベンジル]フェニル]ウレア

2－（4－アミノベンジル）－5－メトキシ－3－メチルフェニル 2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド（200mg、0．34mmol）とピリジン（0．037mL、0．46mmol）、クロロギ酸 4－ニトロフェニル（79mg、0．39mmol）、アンモニア（2M メタノール溶液、1．69mL、3．39mmol）、ナトリウムメトキシド（25% メタノール溶液、0．3mL、1．36mmol）を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物（88mg、56%）を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0112] 実施例10

N－[4－[2，4－ジメチル－6－[（5－チオ－β－D－グルコピラノシル）オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0113] [化32]



（1）3，5－ジメチル－2－（4－ニトロベンジル）フェニル 2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(2. 12g、5. 83mmol)と3, 5－ジメチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノール(1. 0g、3. 89mmol)、トリフェニルホスフィン(1. 53g、5. 83mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2. 9mL、5. 83mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(442mg、19%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.84 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (d, J=2.49 Hz, 6 H) 2.17 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 1 H) 3.92 - 4.14 (m, 3 H) 4.29 (dd, J=12.05, 5.05 Hz, 1 H) 5.10 - 5.19 (m, 1 H) 5.28 - 5.37 (m, 2 H) 5.45 - 5.53 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H).

ESI m/z = 626 (M+Na).

(2)2－(4－アミノベンジル)－3, 5－ジメチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

3, 5－ジメチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(442mg、0. 73mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(221mg)を用い、参考例8の(2)に示した方法と同様の方法で表題化合物(300mg、71%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.79 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.05 (d, J=8.55 Hz, 6 H) 2.15 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.72 - 3.82 (m, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 4.31 (dd, J=11.89, 5.05 Hz, 1 H) 5.12 (t, J=9.25 Hz, 1 H) 5.24 - 5.41 (m, 2 H) 5.55 (t, J=8.86 Hz, 1 H) 6.53 - 6.61 (m, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 6.78 - 6.86 (m, 3 H).

ESI m/z = 596 (M+Na).

(3)N－[4－[2, 4－ジメチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレア

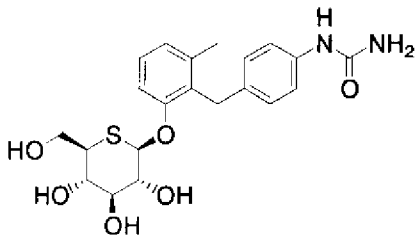
2－(4－アミノベンジル)－3, 5－ジメチルフェニル2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(289mg、0. 50mmol)とピリジン(0. 055mL、0. 68mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(117mg、0. 579mmol)、アン

モニア(2M メタノール溶液、1．5mL、3．0mmol)、ナトリウムメトキシド(25% メタノール溶液、0．44mL、2．01mmol)を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物(179mg、79%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0114] 実施例11

N－[4－[2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0115] [化33]



(1)3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(667mg、1．83mmol)と3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノール(297mg、1．22mmol)、トリフェニルホスフィン(480mg、1．83mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0．93mL、1．83mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.98 - 4.16 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=12.05, 5.21 Hz, 1 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 5.28 - 5.37 (m, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 1 H) 6.94 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 3 H) 8.06 - 8.12 (m, 2 H).

ESI m/z = 588 (M-H).

(2)2－(4－アミノベンジル)－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

3－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル

－5－チオ－β－D－グルコピラノシド（195mg、0．33mmol）とパラジウム－活性炭素（10％）（98mg）を用い、参考例8の（2）に示した方法と同様の方法で表題化合物（71mg、10％）を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.78 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.82 (d, J=15.70 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=15.70 Hz, 1 H) 4.08 - 4.15 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=11.89, 5.36 Hz, 1 H) 5.13 (t, J=9.25 Hz, 1 H) 5.27 - 5.40 (m, 2 H) 5.56 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 6.59 - 6.72 (m, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 3 H) 7.02 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H).

ESI m/z = 582 (M+Na).

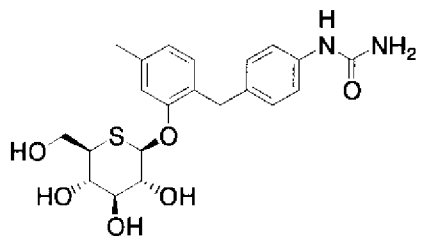
（3）N－[4－[2－メチル－6－[（5－チオ－β－D－グルコピラノシル）オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

2－（4－アミノベンジル）－3－メチルフェニル 2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド（71mg、0．126mmol）とピリジン（0．014mL、0．171mmol）、クロロギ酸 4－ニトロフェニル（29mg、0．146mmol）、アンモニア（2M メタノール溶液、0．63mL、1．26mmol）、ナトリウムメトキシド（25％ メタノール溶液、0．11mL、0．507mmol）を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物（23mg、42％）を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0116] 実施例12

N－[4－[4－メチル－2－[（5－チオ－β－D－グルコピラノシル）オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

[0117] [化34]



（1）5－メチル－2－（4－ニトロベンジル）フェニル 2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－D－グルコピラノース(2. 24g、6. 16mmol)と5－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェノール(1. 0g、4. 11mmol)、トリフェニルホスフィン(1. 62g、6. 16mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(3. 11mL、6. 16mmol)を用い、参考例8の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(0. 56g、23%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.93 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 2.37 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 3.94 (d, J=3.42 Hz, 2 H) 4.09 (dd, J=12.12, 3.73 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=11.97, 5.13 Hz, 1 H) 5.12 - 5.21 (m, 1 H) 5.31 - 5.40 (m, 2 H) 5.49 - 5.56 (m, 1 H) 6.84 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.01 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 2 H).

ESI m/z = 612 (M+Na).

(2)2－(4－アミノベンジル)－5－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

5－メチル－2－(4－ニトロベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(0. 56g、0. 949mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(0. 28g)を用い、参考例8の(2)に示した方法と同様の方法で表題化合物(171mg、32%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 1 H) 3.76 (s, 2 H) 4.13 (dd, J=11.89, 3.50 Hz, 1 H) 4.32 (dd, J=11.81, 5.13 Hz, 1 H) 5.16 (t, J=9.25 Hz, 1 H) 5.29 - 5.44 (m, 2 H) 5.60 (t, J=8.86 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 6.87 - 7.00 (m, 4 H).

ESI m/z = 582 (M+Na).

(3)N－[4－[4－メチル－2－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ウレアの合成

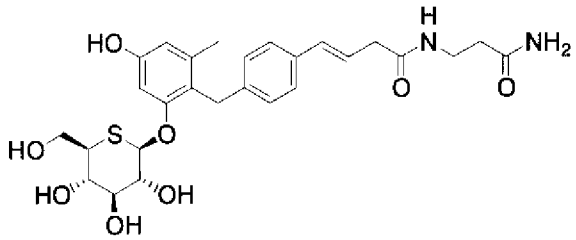
2－(4－アミノベンジル)－5－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(171mg、0. 305mmol)とピリジン(0. 033mL、0. 412mmol)、クロロギ酸 4－ニトロフェニル(71mg、0. 351mmol)、アンモ

ニア(2M メタノール溶液)(1．53mL、3．06mmol)、ナトリウムメトキシド(25% メタノール溶液、0．26mL、1．22mmol)を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物(67mg、50%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0118] 実施例13

(3E)－N－(3－アミノ－3－オキソプロピル)－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタ－3－エンアミドの合成

[0119] [化35]



(1)4－[4－[(1E)－4－[(3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ]－4－オキソブタ－1－エン－1－イル}ベンジル)－3－メチル－5－[(2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

参考例11の(2)で得られた(3E)－4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタ－3－エノイックアシッド(360mg、0．512mmol)のクロロホルム(5mL)溶液にβ－アラニンアミド塩酸塩(128mg、1．02mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(86mg、0．564mmol)、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(137mg、0．717mmol)、トリエチルアミン(0．36mL、2．56mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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(クロロホルム:メタノール＝50:1～10:1)で精製し、無色粉末として表題化合物(240mg、61%)を得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.75 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 3.06 - 3.14 (m, 2 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 3.81 - 4.06 (m, 5 H) 4.11 (dd, J=12.16, 4.04 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=12.16, 5.52 Hz, 1 H) 5.07 - 5.39 (m, 3 H) 5.48 - 5.59 (m, 1 H) 5.67 (brs, 1 H) 6.11 - 6.25 (m, 1 H) 6.34 (brs, 1 H) 6.41 - 6.51 (m, 1 H) 6.74 - 6.78 (m, 1 H) 6.88 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H).

ESI m/z = 795 (M+Na).

(2) (3E)－N－(3－アミノ－3－オキソプロピル)－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタ－3－エンアミドの合成

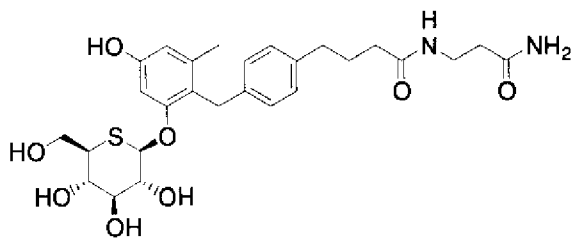
4－[4－[(1E)－4－[(3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ]－4－オキソブタ－1－エン－1－イル}ベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(120mg、0. 155mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 14mL、0. 621mmol)を用い、実施例3に示す方法と同様の方法で表題化合物(55mg、65%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例13と同様な方法で、対応するアミンを用い、“化合物25”乃至“化合物29”を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0120] 実施例14

N－(3－アミノ－3－オキソプロピル)－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

[0121] [化36]



(1)4－[4－[4－[(3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ]－4－オキソブチル}ベン

ジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

実施例13の(1)で得られた4－[4－[(1E)－4－[(3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ]－4－オキソブタ－1－エン－1－イル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(120mg、0. 155mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(40mg)を用い、参考例11の(3)に示した方法と同様の方法で表題化合物(80mg、67%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.76 (s, 3 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.13 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 3.18 - 3.33 (m, 1 H) 3.44 - 3.58 (m, 2 H) 3.79 - 4.18 (m, 6 H) 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 5.06 - 5.38 (m, 3 H) 5.49 - 5.57 (m, 1 H) 5.73 (brs, 1 H) 6.20 (brs, 1 H) 6.74 - 6.77 (m, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 2 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H).

ESI m/z = 797 (M+Na).

(2)N－(3－アミノ－3－オキソプロピル)－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

4－[4－[4－[(3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ]－4－オキソブチル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(80mg、0. 103mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 090mL、0. 412mmol)を用い、実施例3に示した方法と同様の方法で表題化合物(55mg、97%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

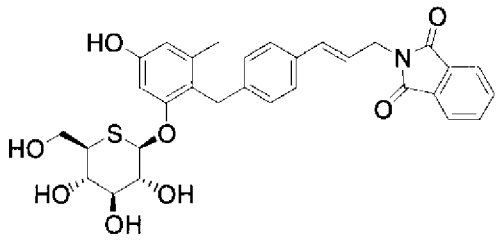
実施例14と同様な方法で、対応するアミンを用い、“化合物30”乃至“化合物32”を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例15

2－[4－[(1E)－3－[1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2

－イル]プロパ－1－エン－1－イル]ベンジル]5－ヒドロキシ－3－メチルフェニル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

[0122] [化37]



(1)4－[4－[(1E)－3－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)プロパ－1－エン－1－イル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナートの合成

参考例11の(1)で得られた4－(4－ブロモベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル カルボナート(180mg、0. 258mmol)、2－アリル－1H－イソインドール－1, 3(2H)－ジオン(116mg、0. 619mmol)、酢酸パラジウム(II)(12mg、0. 0516mmol)、トリ－O－トリルホスフィン(31mg、0. 103mmol)、トリエチルアミン(0. 18mL、1. 29mmol)を用い、参考例11の(2)に示した方法と同様の方法で表題化合物(190mg、92%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.71 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 1 H) 3.79 - 4.04 (m, 5 H) 4.10 (dd, J=11.89, 3.65 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=11.89, 5.21 Hz, 1 H) 4.39 - 4.45 (m, 2 H) 5.06 - 5.15 (m, 1 H) 5.21 - 5.39 (m, 2 H) 5.48 - 5.57 (m, 1 H) 6.11 - 6.24 (m, 1 H) 6.55 - 6.64 (m, 1 H) 6.72 - 6.76 (m, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 3 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H).

ESI m/z = 826 (M+Na).

(2)2－[4－[(1E)－3－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)プロパ－1－エン－1－イル]ベンジル]5－ヒドロキシ－3－メチルフェニル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

4－[4－[(1E)－3－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル)プロパ－1－エン－1－イル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチルカルボナート(190mg、0. 236mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 21mL、0. 945mmol)を用い、参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で表題化合物(75mg、55%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

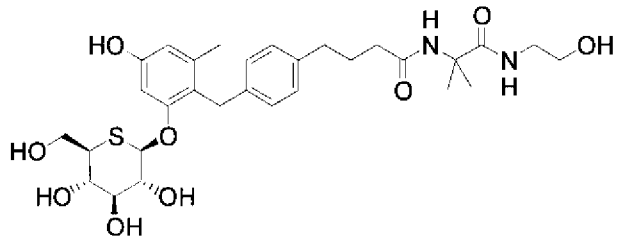
また、N－アリル－N'－(2－ヒドロキシ－1, 1－ジメチルエチル)ウレアを用いて、実施例15と同様な方法で、化合物34を合成した。

ジベンジル[(Z)－(アリルアミノ)メチルイリデン]ビスカルバメートを用いて、実施例15(1)のHeck反応につづいて、参考例11(3)の接触水素添加により、化合物35を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例16

N－[2－[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

[0123] [化38]



(1) 2－[[4－[(1E)－4－[[1, 1－ジメチル－2－オキソ－2－(フェニルメトキシ)エチル]アミノ]－4－オキソ－1－ブテニル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

参考例11の(2)で得られた(3E)－4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタ－3－エノイックアシッド(1. 15g、1. 63

mmol)とベンジル 2－メチルアラニナート(629mg、3．26mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(374mg、2．44mmol)、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(531mg、2．77mmol)、トリエチルアミン(1．13mL、8．14mmol)を用い、実施例13の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(980mg、69%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (s, 6 H) 1.75 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.06 - 3.12 (m, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=11.97, 3.65 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=11.97, 5.21 Hz, 1 H) 5.08 - 5.12 (m, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 5.23 - 5.38 (m, 2 H) 5.55 (t, J=8.86 Hz, 1 H) 6.12 - 6.24 (m, 2 H) 6.46 (d, J=16.32 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 7.31 - 7.34 (m, 5 H).

ESI m/z = 900 (M+Na).

(2) 2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

2－[[4－[(1E)－4－[[1, 1－ジメチル－2－オキソ－2－(フェニルメトキシ)エチル]アミノ]－4－オキソ－1－ブテニル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(980mg、1．12mmol)とパラジウム－活性炭素(10%)(245mg)を用い、参考例11の(3)に示した方法と同様の方法で表題化合物(850mg、96%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H) 1.90 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.16 (t, J=7.38 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.60 (t, J=7.31 Hz, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.93 - 4.01 (m, 1 H) 4.08 - 4.15 (m, 1 H) 4.24 - 4.33 (m, 1 H) 5.11 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 5.22 - 5.39 (m, 2 H) 5.51 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 6.03 (brs, 1 H) 6.76 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.33 Hz, 1 H) 6.93 - 7.05 (m, 4 H).

ESI m/z = 812 (M+Na).

(3)N－[2－[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(208mg、0. 263mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(1. 3mL)溶液にエタノールアミン(0, 032mL、0. 526mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(80mg、0. 526mmol)、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(101mg、0. 526mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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(クロロホルム:メタノール＝20:1～5:1)で精製し、無色粉末として表題化合物(64mg、31%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.08 - 2.16 (m, 5 H) 2.54 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.25 - 3.42 (m, 3 H) 3.69 (t, J=4.90 Hz, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.85, 3.81 Hz, 1 H) 4.28 (dd, J=11.85, 5.13 Hz, 1 H) 5.14 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 5.28 - 5.38 (m, 2 H) 5.50 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 6.56 - 6.63 (m, 2 H) 6.72 (t, J=6.06 Hz, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 4 H).

ESI m/z = 775 (M+H).

(4)N－[2－[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

N－[2－[(2－ヒドロキシエチル)アミノ]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－

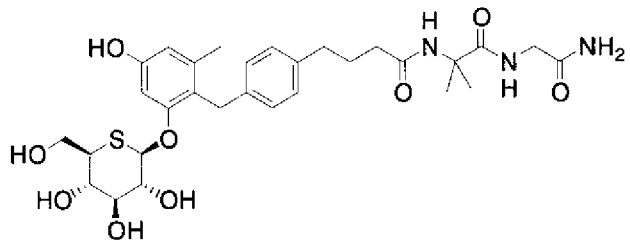
チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミド(64mg、0.0826mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0.072mL、0.330mmol)を用い、参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で表題化合物(50mg、99%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0124] また、実施例16(2)で得た2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシドを参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で脱保護し、化合物37を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例17

N－[4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイル]－2－メチルアラニルグリシンアミドの合成

[0125] [化39]



(1)N－[4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル}フェニル)ブタノイル]－2－メチルアラニルグリシンアミドの合成

実施例16の(2)で得られた2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(208mg、0.263mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(1.3mL)溶液にグリシンアミド塩酸塩(58mg、0.526mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(80mg、0.526mmol)、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(101mg、0.526mmol)、トリエチルアミン(0.11mL、0.789mmol)を加え、

一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を炉別後、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(クロロホルム:メタノール＝20:1～10:1)で精製し、無色粉末として表題化合物(110mg、49%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (s, 6 H) 1.84 (s, 3 H) 1.86 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.14 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.58 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 7 H) 4.08 - 4.15 (m, 1 H) 4.27 (dd, J=11.97, 5.44 Hz, 1 H) 5.07 - 5.15 (m, 1 H) 5.23 - 5.37 (m, 3 H) 5.50 (t, J=8.55 Hz, 1 H) 6.01 (brs, 1 H) 6.54 - 6.61 (m, 1 H) 6.76 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 6.93 - 7.04 (m, 4 H) 7.21 (brs, 1 H).

ESI m/z = 868 (M+Na).

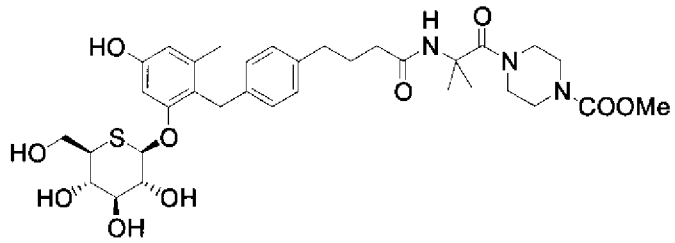
(2)N－[4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイル]－2－メチルアラニルグリシンアミドの合成

N－[4－[4－[4－[(メトキシカルボニル)オキシ]－2－メチル－6－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイル]－2－メチルアラニルグリシンアミド(110mg、0. 130mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 113mL、0. 520mmol)を用い、参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で表題化合物(74mg、92%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0126] 実施例18

メチル 4－[N－[4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイル]－2－メチルアラニル]ピペラジン－1－カルボキシラートの合成

[0127] [化40]



(1)4－[4－[4－[(1, 1－ジメチル－2－オキソ－2－ピペラジン－1－イルエチル)アミノ] －4－オキソブチル]ベンジル] －3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

実施例16の(2)で得られた2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(186mg、0. 235mmol)とピペラジン無水物(41mg、0. 471mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(72mg、0. 471mmol)、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(90mg、0. 471mmol)、トリエチルアミン(0. 098mL、0. 705mmol)を用い、実施例17の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(30mg、15%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.55 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 5 H) 2.56 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.41 - 3.48 (m, 4 H) 3.58 - 3.67 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.93, 3.73 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=11.93, 5.21 Hz, 1 H) 5.15 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 5.29 - 5.40 (m, 2 H) 5.52 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.62 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 4 H).

ESI m/z = 880 (M+Na).

(2)メチル 4－[N－[4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタノイル]－2－メチルアラニル]ピペラジン－1－カルボキシラートの合成

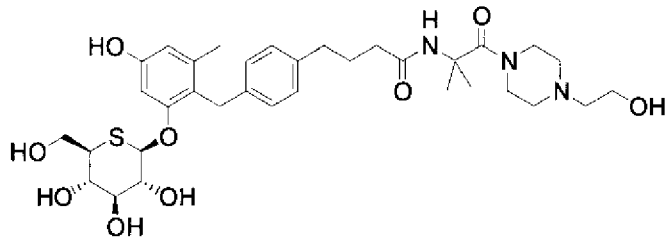
4－[4－[4－[(1, 1－ジメチル－2－オキソ－2－ピペラジン－1－イルエチル)ア

ミノ]－4－オキソブチル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(30mg、0. 0350mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 030mL、0. 140mmol)を用い、参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で表題化合物(20mg、83%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

[0128] 実施例19

N－[2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

[0129] [化41]



(1)4－[4－[4－[[2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル] －1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]アミノ]－4－オキソブチル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナートの合成

実施例16の(2)で得られた2－[[4－[4－[(1－カルボキシ－1－メチルエチル)アミノ]－4－オキソブチル]フェニル]メチル]－5－[(メトキシカルボニル)オキシ]－3－メチルフェニル 2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(186mg、0. 235mmol)と1－ピペラジンエタノール(61mg、0. 471mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(72mg、0. 471mmol)、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(90mg、0. 471mmol)、トリエチルアミン(0. 098mL、0. 705mmol)を用い、実施例17の(1)に示した方法と同様の方法で表題化合物(106mg、50%)を合成した。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 (s, 6 H) 1.75 (s, 3 H) 1.82 -

1.95 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.08 - 2.17 (m, 5 H) 2.43 - 2.62 (m, 8 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 3.49 (s, 3 H) 3.59 - 3.73 (m, 6 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 4.12 (dd, J=11.93, 3.81 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=11.93, 4.97 Hz, 1 H) 5.13 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 5.26 - 5.40 (m, 2 H) 5.53 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.60 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 4 H). ESI m/z = 902 (M+H).

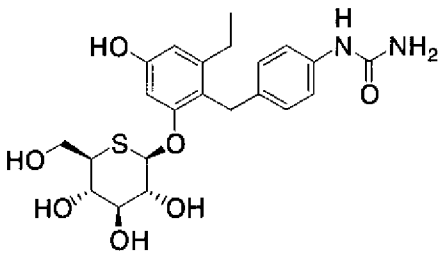
(2)N－[2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]－1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]－4－[4－[4－ヒドロキシ－2－メチル－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]ブタンアミドの合成

4－[4－[4－[[2－[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル] －1, 1－ジメチル－2－オキソエチル]アミノ]－4－オキソブチル]ベンジル]－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カルボナート(106mg、0. 118mmol)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 103mL、0. 472mmol)を用い、参考例11の(4)に示した方法と同様の方法で表題化合物(67mg、84%)を合成した。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例22

N－[4－[2－エチル－4－ヒドロキシ－6－[(5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]ベンジル]フェニル]尿素の合成

[0130] [化42]

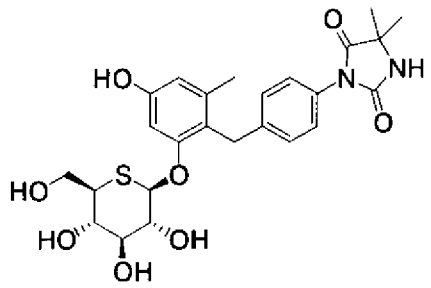


参考例17で合成した4－(4－アミノベンジル)－3－エチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニル メチル カーボナートを用い、実施例3同様の方法で表題化合物(0. 076g、82%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

実施例23

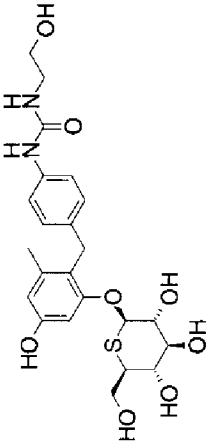
2－[4－(4, 4－ジメチル－2, 5－ジオキソイミダゾリジン－1－イル)ベンジル]－5－ヒドロキシ－3－メチルフェニル　5－チオ－β－D－グルコピラノシドの合成

[0131] [化43]

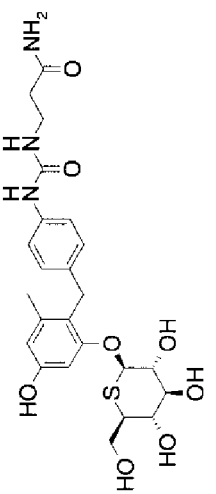
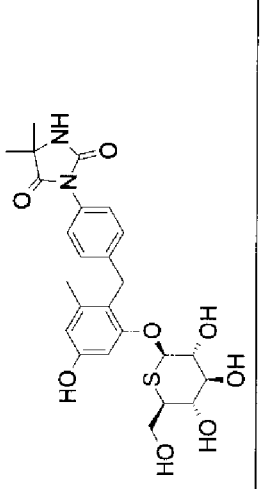
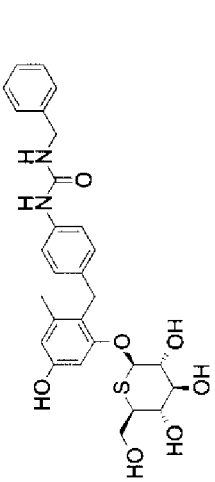
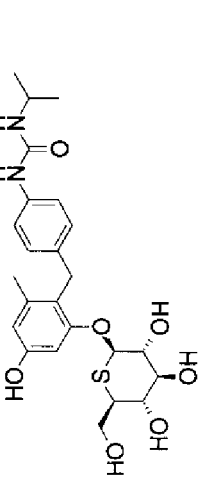


参考例8の(2)で得られた4－(4－アミノベンジル)－3－メチル－5－[(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－5－チオ－β－D－グルコピラノシル)オキシ]フェニルメチル　カルボナート(200mg、0. 316mmol)のクロロホルム(8mL)溶液にピリジン(0. 034mL、0. 426mmol)、クロロギ酸　4－ニトロフェニル(73mg、0. 363mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。トリエチルアミン(0. 88mL、0. 631mmol)と2－アミノイソブチリックアシッド(35mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール(2mL)とナトリウムメトキシド(25%メタノール溶液;0. 27mL、1. 26mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水＝20:2:1～5:2:1)で精製し、酢酸エチルで洗浄し、無色粉末として表題化合物　(78mg、48%)を得た。得られた化合物の構造、NMRデータ及びMSデータを表1に示す。

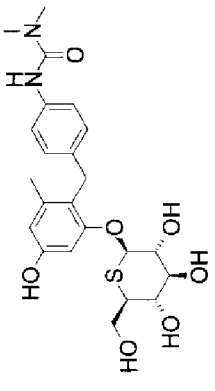
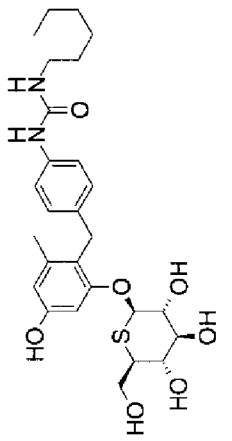
[0132] [表1-1]

化合物No.	構造式	NMR、MS
1		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 3 H) 3.53 (dd, J =10.09, 9.17 Hz, 1 H) 3.60 (t, J =5.50 Hz, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.86 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.99 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.02 (m, 2 H) 7.15 - 7.18 (m, 2 H). ESI m/z = 517 (M+Na).
2		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.83 - 3.93 (m, 2 H) 3.99 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 4.41 (s, 2 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.30 - 6.33 (m, 1 H) 6.65 - 6.68 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 7.16 - 7.20 (m, 2 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.79 - 7.83 (m, 1 H) 8.40 - 8.43 (m, 1 H) 8.49 - 8.53 (m, 1 H). ESI m/z = 564 (M+Na).
3		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.25 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 3 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.83 - 4.01 (m, 3 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.98-7.00 (m, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H). ESI m/z = 545 (M+Na).
4		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.79 - 2.84 (m, 1 H) 3.17 - 3.21 (m, 1 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.65 - 3.72 (m, 2 H) 3.77 (s, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 3.93 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.01 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.25 - 6.26 (m, 1 H) 6.60 - 6.62 (m, 1 H) 6.94 - 6.97 (m, 2 H) 7.12 - 7.15 (m, 2 H). ESI m/z = 530 (M+Na).

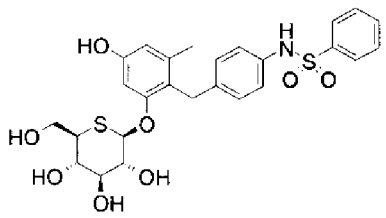
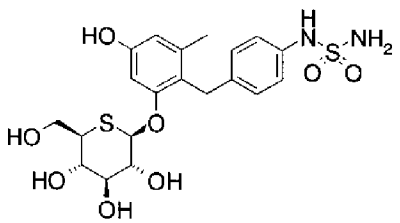
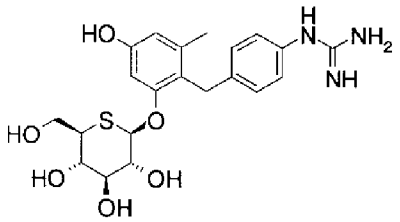
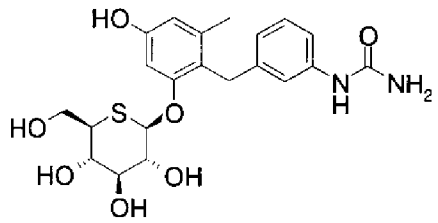
[0133] [表1-2]

5		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.42 (t, J =6.42 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.43 (t, J =6.42 Hz, 2 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.71 - 3.77 (m, 2 H) 3.86 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.99 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.30 - 6.33 (m, 1 H) 6.65 - 6.68 (m, 1 H) 6.98 - 7.02 (m, 2 H) 7.14 - 7.17 (m, 2 H). ESI m/z = 544 (M+Na).
6		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.47 (s, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.86 - 2.92 (m, 1 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 3.91 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.98 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 4.11 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 5.10 (d, J =8.25 Hz, 1 H) 6.33 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.69 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H). ESI m/z = 541 (M+Na).
7		1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 3.27 - 3.39 (m, 1 H) 3.47 - 3.97 (m, 5 H) 4.27 (d, J =5.75 Hz, 2 H) 4.70 (t, J =5.75 Hz, 1 H) 4.95 - 5.07 (m, 3 H) 5.33 (d, J =5.13 Hz, 1 H) 6.25 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.53 (t, J =5.91 Hz, 1 H) 6.61 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.97 (d, J =8.55 Hz, 2 H) 7.17 - 7.37 (m, 6 H) 8.41 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). ESI m/z = 563 (M+Na).
8		1H NMR (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.18 (d, J =6.53 Hz, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.52 - 3.69 (m, 1 H) 3.72 - 4.08 (m, 6 H) 5.11 (d, J =8.70 Hz, 1 H) 6.36 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.71 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 7.03 (d, J =8.39 Hz, 2 H) 7.19 (d, J =8.39 Hz, 2 H). ESI m/z = 515 (M+Na).

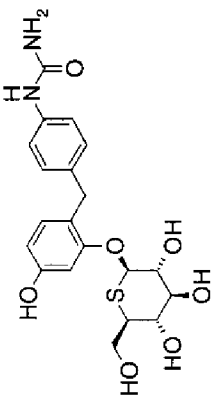
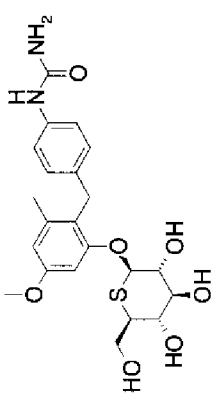
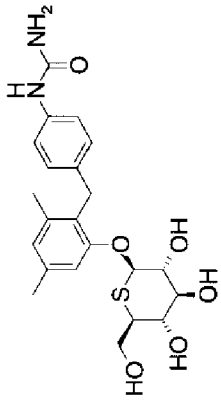
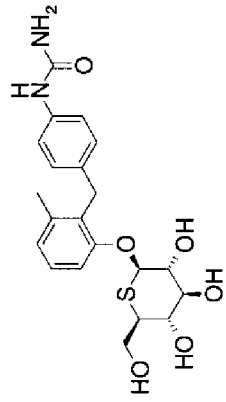
[0134] [表1-3]

9		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_3) δ ppm 1.47 (s, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.86 - 2.92 (m, 1 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 3.91 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.98 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 4.11 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 5.10 (d, J =8.25 Hz, 1 H) 6.33 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.69 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H). ESI m/z = 541 (M+Na).
10		1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 3.27 - 3.39 (m, 1 H) 3.47 - 3.97 (m, 5 H) 4.27 (d, J =5.75 Hz, 2 H) 4.70 (t, J =5.75 Hz, 1 H) 4.95 - 5.07 (m, 3 H) 5.33 (d, J =5.13 Hz, 1 H) 6.25 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.53 (t, J =5.91 Hz, 1 H) 6.61 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.97 (d, J =8.55 Hz, 2 H) 7.17 - 7.37 (m, 6 H) 8.41 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). ESI m/z = 563 (M+Na).
11		1H NMR (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.18 (d, J =6.53 Hz, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.52 - 3.69 (m, 1 H) 3.72 - 4.08 (m, 6 H) 5.11 (d, J =8.70 Hz, 1 H) 6.36 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 6.71 (d, J =2.18 Hz, 1 H) 7.03 (d, J =8.39 Hz, 2 H) 7.19 (d, J =8.39 Hz, 2 H). ESI m/z = 515 (M+Na).
12		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.87 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.99 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 7.15 - 7.19 (m, 2 H). ESI m/z = 473 (M+Na).

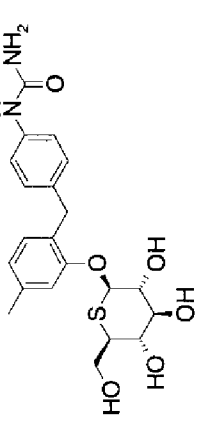
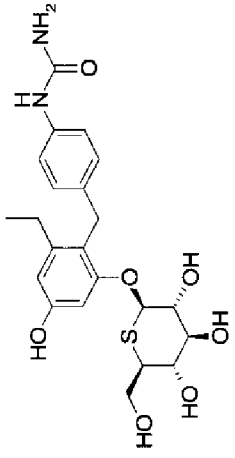
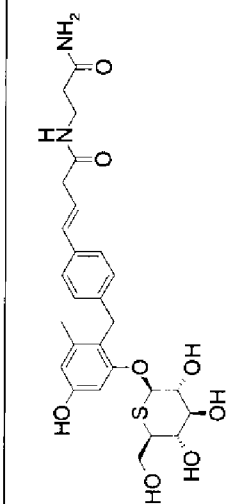
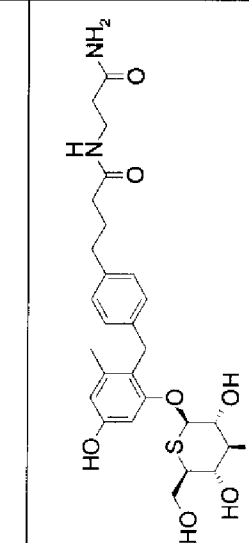
[0135] [表1-4]

13		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 3.81 - 3.86 (m, 1 H) 3.91 (dd, J =11.69, 3.44 Hz, 1 H) 3.93 - 3.98 (m, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.30 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 2 H) 6.93 - 6.97 (m, 2 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.51 - 7.56 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H). ESI m/z = 570 (M+Na).
14		1H NMR (300 MHz, METHANOL-d_4) d ppm 1.11 - 1.49 (m, 6 H) 1.55 - 1.97 (m, 4 H) 2.10 (s, 3 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 3.19 - 4.05 (m, 8 H) 5.07 (d, J =8.70 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.33 Hz, 1 H) 6.67 (d, J =2.33 Hz, 1 H) 7.00 (d, J =8.39 Hz, 2 H) 7.15 (d, J =8.39 Hz, 2 H). ESI m/z = 555 (M+Na).
15		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.86 - 2.91 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, Hz, 1 H) 3.66 - 3.71 (m,1 H) 3.76 (dd, J =11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.87 - 3.94 (m, 2 H) 4.09 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.09 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.08 - 7.11 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 2 H). ESI m/z = 450 (M+H).
16		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.88 - 4.03 (m, 3 H) 5.07 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.31 - 6.34 (m, 1 H) 6.65 - 6.69 (m, 1 H) 6.76 - 6.80 (m, 1 H) 6.99 - 7.02 (m, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H). ESI m/z = 473 (M+Na).

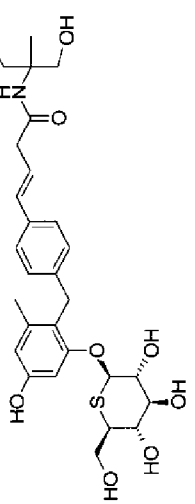
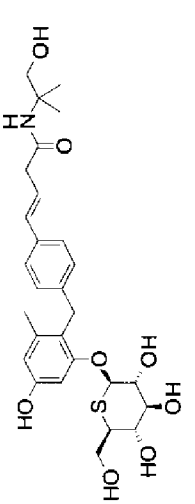
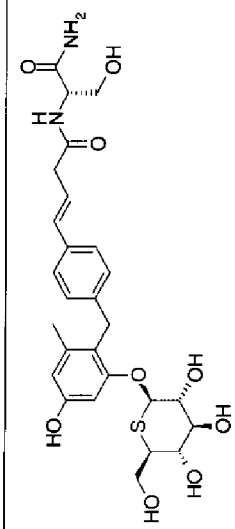
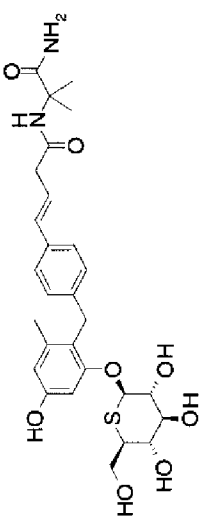
[0136] [表1-5]

17		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.87 - 2.92 (m, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.74 - 3.94 (m, 5 H) 5.08 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.36 (dd, J =8.25, 2.29 Hz, 1 H) 6.75 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.85 (d, J =8.25 Hz, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 2 H) 7.19 - 7.23 (m, 2 H). ESI m/z = 459 (M+Na).
18		1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.74 - 3.81 (m, 2 H) 3.93 (d, J =15.13 Hz, 1 H) 4.68 (t, J =5.50 Hz, 1 H) 4.95 - 5.02 (m, 2 H) 5.16 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 5.35 (d, J =5.04 Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.97 (d, J =8.25 Hz, 2 H) 7.21 (d, J =8.71 Hz, 2 H) 8.40 (s, 1 H). ESI m/z = 487 (M+Na).
19		1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 2 H) 3.78 (d, J =14.67 Hz, 2 H) 3.96 (d, J =15.13 Hz, 1 H) 4.69 (s, 1 H) 5.00 (s, 2 H) 5.14 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 5.35 (s, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 3 H) 7.20 (d, J =8.71 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H). ESI m/z = 471 (M+Na).
20		1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 3.50 - 3.61 (m, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 2 H) 4.04 (d, J =15.13 Hz, 1 H) 4.68 (t, J =5.73 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J =10.32, 4.81 Hz, 2 H) 5.15 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 5.37 (d, J =5.04 Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.81 (d, J =7.34 Hz, 1 H) 6.99 (d, J =8.71 Hz, 2 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.21 (d, J =8.71 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H). ESI m/z = 457 (M+Na).

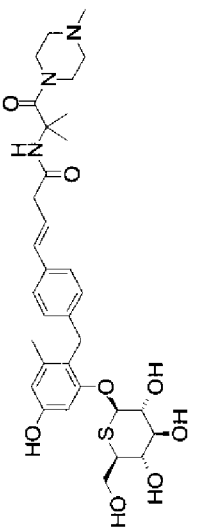
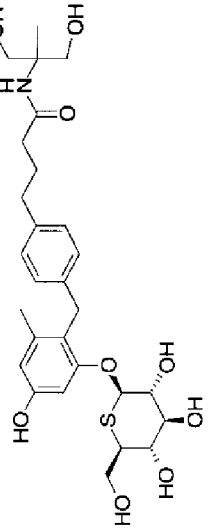
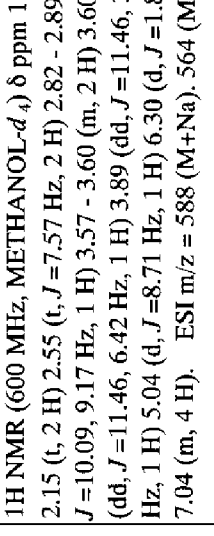
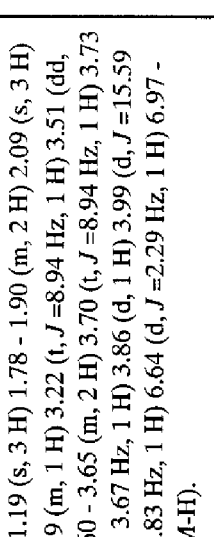
[0137] [表1-6]

21		1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.83 - 2.90 (m, 1 H) 3.11 - 3.17 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.72 - 3.87 (m, 3 H) 4.69 (t, *J* =5.50 Hz, 1 H) 5.01 (dd, *J* =17.88, 4.59 Hz, 2 H) 5.16 (d, *J* =8.71 Hz, 1 H) 5.40 (d, *J* =5.04 Hz, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 6.71 (d, *J* =6.88 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J* =7.34 Hz, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 3 H) 7.25 (d, *J* =8.71 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H). ESI m/z = 457 (M+Na).
22		1H NMR (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 (t, J=7.36 Hz, 3 H) 2.49 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 3.21 - 3.36 (m, 1 H) 3.53 (dd, J=10.10, 9.01 Hz, 1 H) 3.66 - 3.80 (m, 2 H) 3.84 - 3.95 (m, 2 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 5.07 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=8.55 Hz, 2 H). ESI m/z = 487 (M+Na), 463 (M-H).
23		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.41 (t, *J* =6.88 Hz, 2 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.07 (dd, *J* =6.88, 1.38 Hz, 2 H) 3.25 (t, *J* =8.94 Hz, 1 H) 3.43 (t, *J* =6.88 Hz, 2 H) 3.53 (dd, *J* =10.32, 8.94 Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.87 - 3.94 (m, 2 H) 4.03 (d, *J* =15.59 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J* =8.71 Hz, 1 H) 6.17 - 6.25 (m, 1 H) 6.32 (d, *J* =2.29 Hz, 1 H) 6.43 - 6.48 (m, *J* =16.05 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J* =2.29 Hz, 1 H) 7.02 - 7.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H). ESI m/z = 569 (M+Na).
24		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.83 - 1.89 (m, 2 H) 2.10 - 2.16 (m, 5 H) 2.39 (t, *J* =6.88 Hz, 2 H) 2.55 (t, *J* =7.34 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.22 - 3.26 (m, 1 H) 3.39 (t, *J* =6.88 Hz, 2 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.00 (d, *J* =15.59 Hz, 1 H) 5.04 (d, *J* =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, *J* =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J* =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 4 H). ESI m/z = 571 (M+Na).

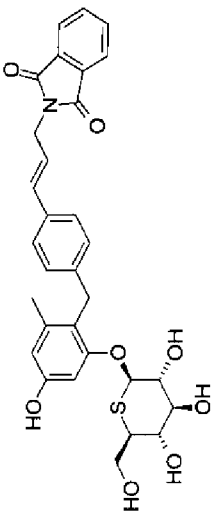
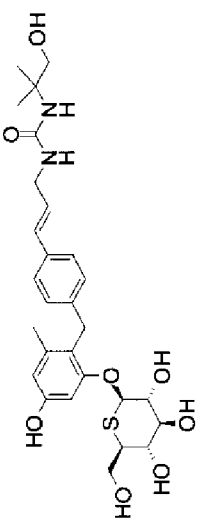
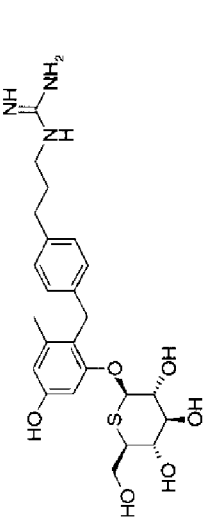
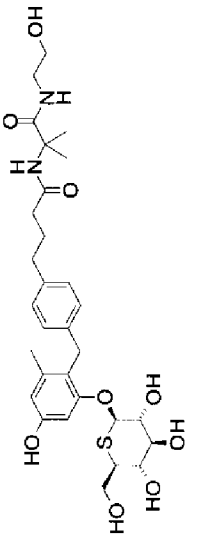
[0138] [表1-7]

25		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 3.08 (dd, J =7.11, 1.15 Hz, 2 H) 3.23 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J =10.32, 8.94 Hz, 1 H) 3.60 (d, 1 H) 3.65 (d, 1 H) 3.71 (t, J =8.71 Hz, 1 H) 3.74 (dd, J =11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 2 H) 4.01 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.23 (dt, 1 H) 6.30 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.44 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.02 (d, J =8.25 Hz, 2 H) 7.13 - 7.28 (m, 2 H) 7.21 (d, J =8.25 Hz, 2 H). ESI m/z = 586 (M+Na). 562 (M-H).
26		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.86 - 2.90 (m, 1 H) 3.05 (dd, J =7.34, 1.38 Hz, 2 H) 3.25 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.53 (dd, J =10.32, 8.94 Hz, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.88 - 3.93 (m, 2 H) 4.03 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.08 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.19 - 6.25 (m, 1 H) 6.31 - 6.33 (m, 1 H) 6.44 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 6.67 - 6.69 (m, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 2 H) 7.21 - 7.24 (m, 2 H). ESI m/z = 570 (M+Na).
27		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.08 - 2.11 (m, 3 H) 2.85 - 2.91 (m, 1 H) 3.17 - 3.21 (m, 2 H) 3.25 (t, J =9.17 Hz, 1 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.71 - 3.83 (m, 4 H) 3.88 - 3.93 (m, 2 H) 4.03 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 4.42 (t, J =5.27 Hz, 1 H) 5.08 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.49 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 6.68 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H). ESI m/z = 585 (M+Na).
28		1H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.47 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.08 - 3.12 (m, 2 H) 3.25 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.88 - 3.93 (m, 2 H) 4.03 (d, J =15.81 Hz, 1 H) 5.07 (d, J =8.94 Hz, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 6.32 (d, J =2.06 Hz, 1 H) 6.46 (d, J =15.81 Hz, 1 H) 6.67 (d, J =2.06 Hz, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 2 H). ESI m/z = 583 (M+Na).

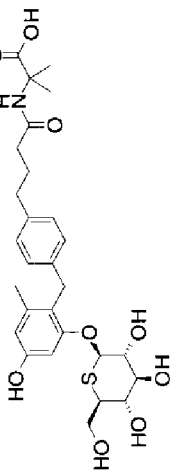
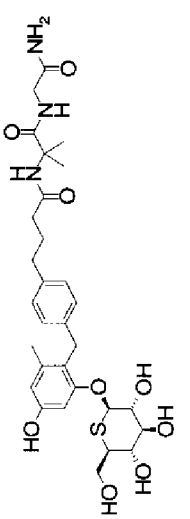
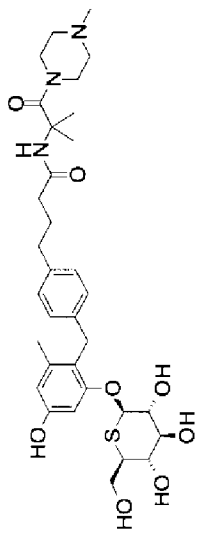
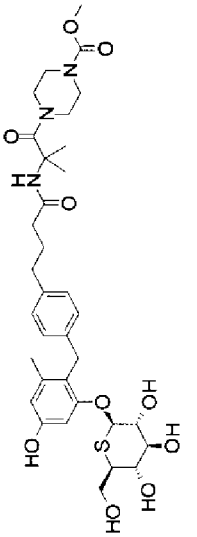
[0139] [表1-8]

29		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.45 (s, 6 H) 2.08 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.23 - 2.36 (m, 4 H) 2.85 - 2.91 (m, 1 H) 3.05 - 3.08 (m, 2 H) 3.25 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 4 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.86 - 3.93 (m, 2 H) 4.04 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.08 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.21 - 6.28 (m, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.48 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 6.68 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.04 - 7.08 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 2 H). ESI m/z = 666 (M+Na).
30		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.19 (s, 3 H) 1.78 - 1.90 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.15 (t, 2 H) 2.55 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.82 - 2.89 (m, 1 H) 3.22 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J =10.09, 9.17 Hz, 1 H) 3.57 - 3.60 (m, 2 H) 3.60 - 3.65 (m, 2 H) 3.70 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.73 (dd, J =11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.89 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 3.86 (d, 1 H) 3.99 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.04 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.30 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 6.64 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 4 H). ESI m/z = 588 (M+Na). 564 (M-H).
31		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.81 - 1.88 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.11 - 2.16 (m, 2 H) 2.55 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.24 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.84 - 3.94 (m, 2 H) 4.01 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 572 (M+Na).
32		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.43 (s, 6 H) 1.84 - 1.89 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.15 - 2.19 (m, 2 H) 2.56 (t, J =7.34 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.24 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.01 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.31 - 6.33 (m, 1 H) 6.65 - 6.67 (m, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 585 (M+Na).

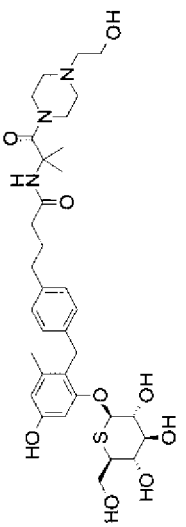
[0140] [表1-9]

33		1H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.26 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 2 H) 3.86 - 3.94 (m, 2 H) 4.00 - 4.12 (m, 2 H) 5.08 (d, J =8.94 Hz, 1 H) 6.20 - 6.29 (m, 1 H) 6.32 (d, J =2.41 Hz, 1 H) 6.57 (d, J =15.81 Hz, 1 H) 6.68 (d, J =2.41 Hz, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 2 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H). ESI m/z = 578 (M+H).
34		1H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 2.08 (s, 3 H) 2.86 (ddd, J =10.13, 6.31, 3.82 Hz, 1 H) 3.24 (t, J =8.98 Hz, 1 H) 3.47 - 3.54 (m, 3 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 3.80 (dd, J =6.12, 1.53 Hz, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.01 (d, J =15.67 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.41 Hz, 1 H) 6.12 (ddd, J =15.86, 6.12, 5.92 Hz, 1 H) 6.31 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.43 (d, J =16.05 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.02 (d, J =8.03 Hz, 2 H) 7.20 (d, J =8.41 Hz, 2 H). ESI m/z = 585 (M+Na). 561 (M-H).
35		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.84 (quin, J =7.34 Hz, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.60 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.83 - 2.90 (m, 1 H) 3.11 (t, J =7.11 Hz, 2 H) 3.23 (t, J =9.17 Hz, 1 H) 3.50 (d, J =9.63 Hz, 1 H) 3.69 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.75 (dd, J =11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.85 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 3.88 (dd, J =11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.01 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.04 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.31 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.65 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 492 (M+H).
36		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.14 - 2.20 (m, 2 H) 2.56 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 3 H) 3.49 - 3.58 (m, 3 H) 3.69 - 3.79 (m, 2 H) 3.83 - 3.94 (m, 2 H) 4.01 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 4 H). ESI m/z = 629 (M+Na).

[0141] [表1-10]

37		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.45 (s, 6 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.15 (t, J =7.34 Hz, 2 H) 2.56 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.25 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.00 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 586 (M+Na).
38		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.18 - 2.23 (m, 2 H) 2.57 (t, J =7.57 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.24 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.02 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.05 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 4 H). ESI m/z = 642 (M+Na).
39		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 1.83 - 1.89 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.13 - 2.17 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.31 - 2.39 (m, 4 H) 2.57 (t, J =7.34 Hz, 2 H) 2.85 - 2.91 (m, 1 H) 3.24 (t, J =9.17 Hz, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 4 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.02 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.31 - 6.33 (m, 1 H) 6.65 - 6.67 (m, 1 H) 7.01-7.03 (m, 4 H). ESI m/z = 668 (M+Na).
40		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.42 (s, 6 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.13 - 2.18 (m, 2 H) 2.57 (t, J =7.34 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.24 (t, J =8.94 Hz, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 4 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.57 - 3.64 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.02 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.25 Hz, 1 H) 6.31 - 6.33 (m, 1 H) 6.65 - 6.68 (m, 1 H) 7.01-7.03 (m, 4 H). ESI m/z = 712 (M+Na).

[0142] [表1-11]

41		1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.41 (s, 6 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.13 - 2.17 (m, 2 H) 2.42 - 2.49 (m, 4 H) 2.49 (t, J =5.73 Hz, 2 H) 2.57 (t, J =7.34 Hz, 2 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 3.24 (t, J =9.17 Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 6 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.02 (d, J =15.59 Hz, 1 H) 5.06 (d, J =8.71 Hz, 1 H) 6.32 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 6.66 (d, J =2.29 Hz, 1 H) 7.01-7.03 (m, 4 H). ESI m/z = 698 (M+Na).

製剤実施例

[0143] [表2]

薬物含量 100mg 錠剤の処方:	
1錠中含量:	
薬物	108.35 mg
乳糖一水和物	38.65 mg
結晶セルロース	22.00 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.00 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.00 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.00 mg
	200.00 mg

製造方法

薬物(本発明化合物)を乳糖一水和物、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム及びヒドロキシプロピルセルロースと混合し、この混合物を粉砕機で粉砕する。粉砕された混合物を撹拌造粒機で1分間混合し、その後、水で4～8分間造粒する。得られた造粒物を70℃、40分間乾燥する。造粒乾燥末を500μmの篩で篩過する。篩過後の造粒乾燥末とステアリン酸マグネシウムを、V型混合機を用いて30rpmで3分間混合する。ロータリー式打錠機を用いて得られた打錠用顆粒を圧縮成形し製錠する。

[0144] [表3]

錠剤重量:		200mg
錠径	:	8 mm, 円形

試験例1

(1)ヒトSGLT1とヒトSGLT2のクローニングと発現ベクターへの導入

ヒト小腸由来mRNAからヒトSGLT1配列(NM_000343)を逆転写の後増幅し、pCMV－tag5A(ストラタジーン社)に導入した。また、ヒトSGLT2配列(NM_003041)はヒト腎由来mRNAから同様な方法で調製し、pcDNA3．1＋hygro(インビトロジェン社)に導入した。それぞれのクローンの配列が、報告されている配列と一致することを確認した。

(2)ヒトSGLT1及びヒトSGLT2を安定に発現するCHO－k1細胞の作成

ヒトSGLT1およびヒトSGLT2発現ベクターを、リポフェクトアミン2000(インビトロジェン社)を用いてCHO－K1細胞へトランスフェクションした。SGLT発現細胞は、500μg／mLの濃度のジェネティシン(SGLT1)またはハイグロマイシンB(SGLT2)の存在下で培養し耐性株を選択し、下記に示す系により糖取り込み比活性を指標に取得した。

(3)細胞におけるナトリウム依存的糖取り込み阻害試験

ヒトSGLT1又はヒトSGLT2を安定に発現する細胞をナトリウム依存的グルコース取り込み活性阻害試験に用いた。

[0145] 前処理用緩衝液(140mM 塩化コリン、2mM KCl、1mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、10mM HEPES／5mM Tris、pH7.4)200μLをヒトSGLT1発現細胞に又は2mLをヒトSGLT2発現細胞に加え、20分間インキュベーションした。前処理用緩衝液を除去し、試験化合物を含む取り込み用緩衝液([^{14}C]メチル α－D－グルコピラノシドを含むメチル α－D－グルコピラノシド(1mM)、145mM NaCl、2mM KCl、1mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、10mM HEPES／5mM Tris、pH7.4)を75μL(SGLT1の場合)又は200μL(SGLT2の場合)加え、37℃にて30分(SGLT1の場合)又は1時間(SGLT2の場合)取り込み反応を行った。反応後細胞を洗浄用緩衝液(10mM メチル α－D－グルコピラノシド、140mM 塩化コリン2mM KCl、1mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、10mM HEPES／5mM Tris、pH7.4)200μL(SGLT1の場合)又は2mL(SGLT2の場合)で2回洗浄し、0.2M NaOH溶液75μL(SGLT1の場合)又は400μL(SGLT2の場合)に溶かした。液体シンチレーター(パーキンエルマー社)を加えよく混和した後、microBETA(SGLT1の場合)又は液体シンチレーションカウンター(SGLT2の場合)(ベックマンコールター社)で放射活性を測定した。対照群として試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を調製した。また基礎取り込み用としてNaClに代えて塩化コリンを含む取り込み用緩衝液を調製した。

[0146] IC_{50}値を求めるにあたり、適当な6濃度の試験化合物を用い、対照群の糖取り込み量(100%)に対し、糖取り込み量が50%阻害される試験化合物濃度(IC_{50}値)を算出した。試験結果を表4に示す。

[0147] [表4]

化合物No.	IC50 for SGLT1(nM)	IC50 for SGLT2(nM)
2	269	—
7	322	—
10	711	—
11	652	—
12	127	10879
18	521	—
19	482	—
20	671	—
23	112	1637
25	20	333
26	14	104
27	36	1548
28	17	436
29	13	341
30	75	191
31	35	154
32	34	329
33	979	—
34	45	1101
35	404	—
36	77	798
37	1341	—
38	82	1101
39	28	116
40	236	—
41	59	330

試験例2

ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

(1)糖尿病モデルラットの作製

7週齢のSD／IGSラット(日本チャールスリバー株式会社, 雄性)について約16時間の絶食後、エーテル麻酔下でストレプトゾトシン(STZ)50mg／kgを尾静脈内投

与し、糖尿病モデルラットを作製した．同様にエーテル麻酔下，1．25mmol／Lクエン酸生理食塩液1mL／kgを尾静脈内投与し、正常対照ラットを作製した。STZまたは1．25mmol／Lクエン酸生理食塩液投与1週後（8週齢）、経口グルコース負荷試験に供した。

(2)経口グルコース負荷試験

ラットを約16時間の絶食後、薬物投与群には、0．5%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に懸濁した薬物（1mg／kg）を，対照群には0．5%CMC水溶液のみ経口投与した。薬物投与5分後に、グルコース溶液（2g／kg）を経口投与し、薬物投与前（0time）、及び、経口投与0．25、0．5、1，2時間後の計5点で採血した。

[0148] 採血は、エーテル麻酔下でラット眼窩静脈洞よりヘパリンコート採血管を用いて行い、遠心分離後、血漿を分取した。血漿中グルコース濃度の定量は、グルコースCIIテストワコー（和光純薬株式会社）を用いて測定した。血糖値上昇抑制作用強度は、各薬物投与群の0から1時間までの血糖値より台形法を用いて血糖値-時間曲線下面積(AUC)を算出し、basalを差し引いた血糖増加面積(ΔAUC)として表記し、対照群のそれに対する降下の割合で表記した。結果を表5に示す。

[0149] [表5]

化合物 No	STZ rats-OGTT(2g/kg)
	%inhibition ΔAUC0-1h(mgh/dL) @1mg/kg
30	42.4
31	32.1
32	43.2
39	61.8
41	58.6

産業上の利用可能性

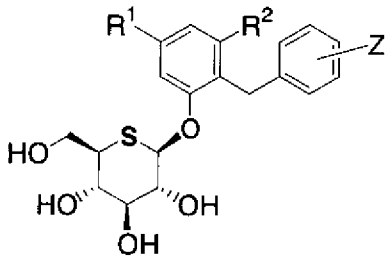
[0150] 本発明により、小腸上皮に発現するSGLT1（ナトリウム依存性グルコース共輸送体

1)を阻害し、小腸からの糖吸収を阻害することによって、IGT(耐糖能異常)を制御するフェニル 5－チオグルコシド化合物を有効成分として含有する糖尿病の予防又は治療剤を提供することが期待される。

請求の範囲

[1] 下記式(I)で表されるフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[化1]



（Ｉ）

式中、

R^1及びR^2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基又はハロゲン原子であり、

Zは、－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、又は－Y－Qであり、

Yは、単結合、C_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基であり、

Qは、－NHC(＝NH)NH_2、－NHCON(R^A)R^B、－CONH(R^C)、又はC_{1-6}アルキル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基(該ヘテロシクロアルキル基はフェニル基と縮合してもよい)であり、

R^A及びR^Bは、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-7}シクロアルキル基、又は水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群より選択される1～3個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基を示し、

R^Cは、水酸基、カルボキシル基及び－$CONR^{C1}R^{C2}$からなる群より選択される1～4個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基であり、

R^{C1}及びR^{C2}は、同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基であるか、あるいはR^{C1}及びR^{C2}が結合している窒素原子と一緒になって、さらに環構成原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を含んでも良い5～6員のヘテロシクロアルキル基(該ヘテロシクロアルキル基は、水酸基で置換されても良いC_{1-6}アルキル基、またはC_{1-6}アルコキシカルボニル

基で置換されてもよい)を形成してもよい。

[2] R^1が、水素原子、水酸基、C_{1-4}アルキル基又はC_{1-4}アルコキシ基であり、R^2が、C_{1-4}アルキル基又はハロゲン原子である、請求項1記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[3] Zが－Y－NHC(＝NH)NH_2(Yは請求項1で定義したとおりである)である請求項1または2記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[4] YがC_{1-6}アルキレン基である請求項3記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[5] Zが－Y－NHCON(R^A)R^B(R^A及びYは請求項1で定義したとおりであり、R^Bは水素原子である)である請求項1または2記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物である。

[6] Zが－Y－CONH(R^C)(R^Cは請求項1で定義したとおりであり、YはC_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基である)である請求項1または2記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[7] R^Cが水酸基及び－CO－$NR^{C1}R^{C2}$(R^{C1}及びR^{C2}は請求項1で定義したとおりである)からなる群より選択される1～4個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基である、請求項6記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[8] R^1及びR^2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、又はC_{1-6}アルコキシ基であり、

Zは、－$NHSO_2$フェニル、－$NHSO_2NH_2$、－NHC(＝NH)NH_2、－NHCON(R^A)R^B、又はメチル基及びオキソ基の少なくとも1種で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基、又は－Y'－CONH(R^C)であり、

R^A及びR^Bは、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-7}シクロアルキル基、又は水酸基、－$CONH_2$、フェニル基及びピリジル基からなる群より選択される1～3個の基で置換されたC_{1-6}アルキル基であり、

Y'は、C_{1-6}アルキレン基又はC_{2-6}アルケニレン基を示し、R^Cは－$CONH_2$で置換さ

れたC_{1-6}アルキル基である、請求項1記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

[9] 請求項1～8のいずれか1項に記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含むナトリウム依存性グルコース共輸送体1（SGLT1）活性阻害剤。

[10] 請求項1～8のいずれか1項に記載のフェニル 5－チオグルコシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含む糖尿病の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/059394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07H15/203(2006.01)i, *A61K31/7034*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(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

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)
REGISTRY/CAplus/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/014931 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2004 (19.02.04), & US 2005/0209390 A1 & EP 1528066 A1	1-10
X	JP 2005-247834 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 September, 2005 (15.09.05), (Family: none)	1-10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 May, 2007 (31.05.07)	12 June, 2007 (12.06.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５９３９４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H15/203, A61K31/7034

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７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）

REGISTRY/CAplus/WPIDS(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
X	WO 2004/014931 A1 (大正製薬株式会社) 2004.02.19 & US 2005/0209390 A1　& EP 1528066 A1	1-10
X	JP 2005-247834 A (大正製薬株式会社) 2005.09.15 (ファミリーなし)	1-10

☐　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	国際調査報告の発送日
３１．０５．２００７	１２．０６．２００７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　８８２９
大宅　郁治
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２