

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5036698号
(P5036698)

(45) 発行日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)

(24) 登録日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 H 17/02 (2006. 01)	C 0 7 H 17/02 C S P
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 7/02 (2006. 01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 K 31/706 (2006. 01)	A 6 1 K 31/706

請求項の数 11 (全 63 頁)

(21) 出願番号	特願2008-502445 (P2008-502445)	(73) 特許権者	596160894
(86) (22) 出願日	平成18年3月24日 (2006. 3. 24)		ラボラトワール フルニエ エス・アー
(65) 公表番号	特表2008-535813 (P2008-535813A)		フランス国 エフ-21000 ディジ
(43) 公表日	平成20年9月4日 (2008. 9. 4)		ョン, プールヴァール クレマンソー 2
(86) 国際出願番号	PCT/FR2006/050259		8
(87) 国際公開番号	W02006/100413	(74) 代理人	110000914
(87) 国際公開日	平成18年9月28日 (2006. 9. 28)		特許業務法人 安富国際特許事務所
審査請求日	平成21年1月27日 (2009. 1. 27)	(74) 代理人	100086586
(31) 優先権主張番号	0502978		弁理士 安富 康男
(32) 優先日	平成17年3月25日 (2005. 3. 25)	(74) 代理人	100117112
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 秋山 文男
		(72) 発明者	バルベルース, ヴェロニック
			フランス国 エフ-21121 オートヴ
			イル レ ディジョン, リュ ドウ ラ
			リュロット 13

最終頁に続く

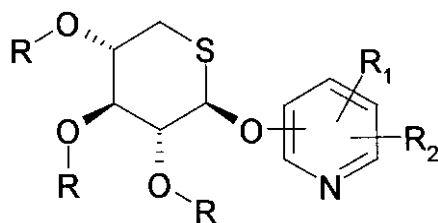
(54) 【発明の名称】 5-チオキシロースから誘導される新規化合物及び治療におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】

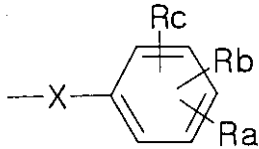


I

10

(式中、
 ペンタピラノシル基は、遊離の又はアシル化された 5-チオ-β-D-キシロピラノシル基であり、
 R は、水素原子又は C₂-C₆ アシル基であり、
 R₁ は、C₁-C₄ アルキルスルホニル基、C₂-C₆ アシル基、基 CONR' R' ' 又は基

【化 2】



(式中、

Xは、単結合、酸素原子、スルホキシ基、基-CO-又は基-CHOH-であり、

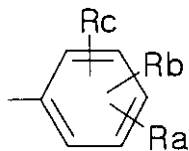
Raは、水素原子、ハロゲン、水酸基、C₁-C₄アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁-C₄ヒドロキシアルキル基、C₂-C₄アシル基、C₁-C₄アルコキシ基又は基NR'R''であり、Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基、シアノ基又はC₁-C₄アルコキシ基である)であり、R₂は、水素原子、C₁-C₄アルキル基又はハロゲン原子であり、かつ、R'及びR''は、それぞれ独立して、水素原子、又は、必要に応じて芳香族環で置換されているC₁-C₄アルキルであるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5又は6個の炭素原子を有する環を形成する))；又は

それらの付加塩である化合物。

【請求項 2】

R₁基は、以下の式の基

【化 3】



(式中、Ra、Rb及びRcは請求項1に記載のとおりである)であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Rは水素原子である

ことを特徴とする請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 4】

Rは基COCH₃である

ことを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の化合物群：

6-アセチル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド、2-アセチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、2-アセチル-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、[2-(4-シアノベンゾイル)-3-ピリジニル] 5-チオ-β-D-キシロピラノシド、[6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-ピリジニル] 5-チオ-β-D-キシロピラノシド、[2-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル] 5-チオ-β-D-キシロピラノシド、5-フェニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド、[5-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル] 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロ

10

20

30

40

50

ピラノシド、

5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロ

ピラノシド、

5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロ

ピラノシド、

6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド、

4-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド、

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシ

ロピラノシド、

5-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド、

5-(2-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド、

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロ

ピラノシド

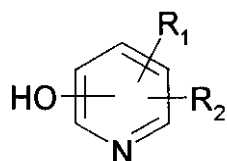
からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

以下の工程を含む：

a) 以下の式 (I I) のピリジノール

【化4】

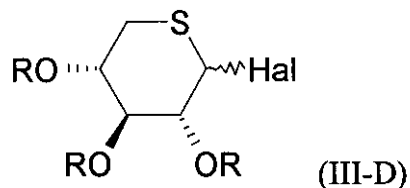


II

(式中、 R_1 及び R_2 は、請求項1で定義したとおりである) を、

以下の式 (I I I - D) の5-チオキシロピラノース誘導体

【化5】



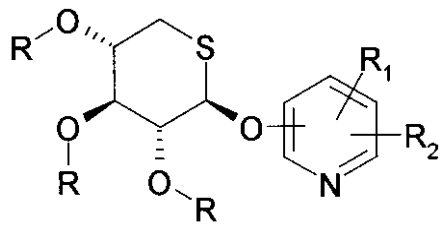
(III-D)

(式中、

Hal はハロゲンであり、かつ、 R は、 $C_2 - C_6$ アシル基である) と、

非プロトン性溶媒中で、銀塩又は亜鉛塩の存在下で、無水媒体中において、25～110℃の温度で、1～10時間反応させて、以下の式 (I) の化合物

【化6】

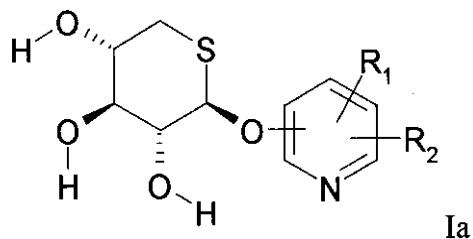


I

(式中、 R 、 R_1 及び R_2 は、前記で定義したとおりである) を得る工程；

b) 必要に応じて、前記で得た式 (I) の化合物を、アンモニアのメタノール溶液と反応させることによって、以下の式 (I a) の化合物

【化 7】



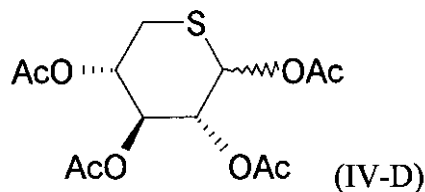
(式中、 R_1 及び R_2 は、前記で定義したとおりである) を得る工程；及び
 c) 必要に応じて、前記で得た式 (I) 又は (I a) の化合物の 1 つを、当業者に公知の
 方法で酸と反応させて、対応する酸付加塩を得る工程；
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 7】

以下の工程：

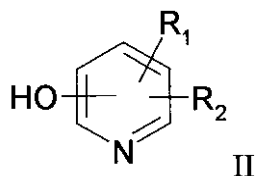
a) 以下の式 (I V-D) のテトラ-O-アセチル-5-チオキシピラノース

【化 8】



(式中、Ac はアシル基である) を、以下の式 (I I) の化合物

【化 9】

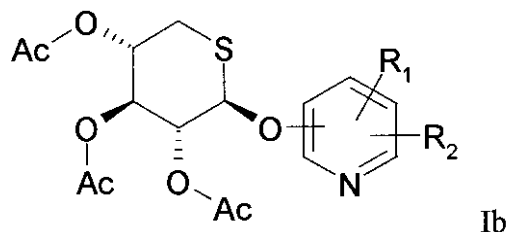


(式中、

 R_1 及び R_2 は請求項 1 で定義したとおりである) と、

非プロトン性溶媒中、ルイス酸型触媒の存在下、 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ の温度で、 $1 \sim 2$ 時間反応
 させることにより、以下の式 (I b) の化合物

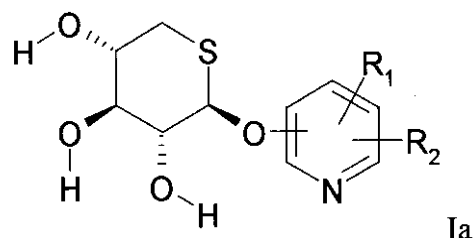
【化 10】



(式中、 R_1 及び R_2 は、出発化合物で定義したとおりである) を得る工程；

b) 必要に応じて、前記で得た式 I の化合物を、アンモニアのメタノール溶液と反応させ
 ることによって、以下の式 (I a) の化合物

【化 1 1】



(式中、 R_1 及び R_2 は、前記で定義したとおりである) を得る工程；及び
 c) 必要に応じて、前記で得た式 I 又は Ia の化合物の 1 つを酸と反応させて、対応する
 酸付加塩を得る工程：を有する
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の、血栓症の予防又は治療を意図する薬物の製造のための使用。

【請求項 10】

血栓症が静脈血栓症である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の、心臓の機能不全の予防又は治療を意図する薬物の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規 5-チオキシロース化合物、好ましくは 5-チオキシロピラノース型の誘導体、その製造方法、及び、特に血栓症の治療又は予防を意図した薬物の活性物質としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

D-キシロース誘導体は、例えば、特許文献 1 ～ 3 又は非特許文献 1 に既に開示されている。これらの文献に記載の化合物は、ヒトにおいて静脈血栓症のリスクを低減するのに有用である。これらの化合物の作用機序は、血漿グリコサミノグリカンに対する効果であるように考えられる（非特許文献 2）。

【特許文献 1】欧州特許第 0 5 1 0 2 3 B 1 号

【特許文献 2】米国特許第 4 8 7 7 8 0 8 号

【特許文献 3】欧州特許第 4 2 1 8 2 9 B 1 号

【非特許文献 1】J. Med. Chem., vol. 36 no. 7, pp 898-903

【非特許文献 2】J. Biol. Chem., vol. 270 no. 6, pp 2662-68; Thromb. Haemost., 1999, 81, pp 945-950

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

良好な抗血栓活性を示し、かつ、効率的に合成することができる、チオキシロースから誘導される化合物の新規ファミリーがここで見出された。

【課題を解決するための手段】

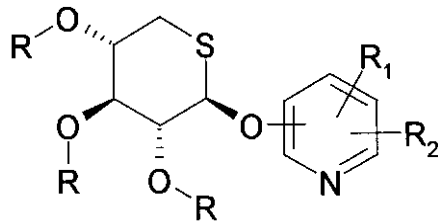
【0004】

本発明の新規化合物は、以下のものから選択される：

a) 以下の式の化合物：

【0005】

【化1】



I

10

【0006】

(式中、

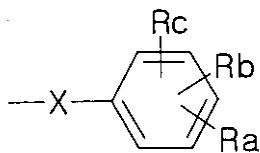
ペンタピラノシル基は、遊離の又はアシル化された5-チオ-β-D-キシロピラノシル基であり、

Rは、水素原子又はC₂-C₆アシル基であり、

R₁は、C₁-C₄アルキルスルホニル基、C₂-C₆アシル基、基CONR'R''又は基

【0007】

【化2】



20

【0008】

(式中、

Xは、単結合、酸素原子、スルホキシ基、基-CO-又は基-CHOH-であり、

Raは、水素原子、ハロゲン、水酸基、C₁-C₄アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁-C₄ヒドロキシアルキル基、C₂-C₄アシル基、C₁-C₄アルコキシ基又は基NR'R''であり、

30

Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基、シアノ基又はC₁-C₄アルコキシ基である)であり、

R₂は、水素原子、C₁-C₄アルキル基又はハロゲン原子であり、かつ、

R'及びR''は、それぞれ独立して、水素原子、又は、必要に応じて芳香族環で置換されているC₁-C₄アルキルであるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5又は6個の炭素原子を有する環を形成する)；

b) それらの付加塩；並びに

c) それらの活性代謝物。

【0009】

本発明は、さらに、薬理学的に活性な物質として用いるための式Iの化合物に関する。

40

【0010】

特に、本発明は、ヒト又は動物の治療に有用な薬物の製造のための式Iの化合物及びそれらの非毒性塩から選択される少なくとも1つの物質の使用に関し、血栓症、特に静脈血栓症の予防又は治療を意図する。本発明の化合物は、グリコサミノグリカンに關与する作用機序により活性化されるので、グリコサミノグリカンが關与するあらゆる他の疾患の治療又は予防を意図した薬物の活性物質として有用であり得る。

【0011】

式Iにおいて、C₁-C₄アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖又は環状炭化水素鎖を意味するものとする。C₁-C₄アルキル基の特定の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチルエチル、1,1-ジメチルエチル、1-メチルプロ

50

ピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル又はシクロプロピルメチル基である。

【0012】

芳香族環で必要に応じて置換されているアルキル基は、例えば、フェニルメチル（ベンジル）又はフェニルエチル基を意味するものとする。

【0013】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、好ましくはフッ素又は塩素原子を意味するものとする。

【0014】

C₂ - C₆ アシル基は、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル又はヘキサノイル基、あるいは鎖が分岐していてもよいそれらの類縁体を意味する。

10

【0015】

C₁ - C₄ アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を有しかつ酸素原子を介して結合している直鎖、分岐鎖又は環状の炭化水素鎖を意味するものとする。C₁ - C₄ アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、1-メチルエトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ又はシクロプロピルメトキシ基を挙げることができる。

【0016】

付加塩は、式 I の化合物を、鉱酸又は有機酸と反応させることにより得られる付加塩を意味するものとする。医薬上許容され得る付加塩が好ましい。式 I の化合物の水和物又は溶媒和物、あるいは式 I の化合物の塩の水和物又は溶媒和物もまた、本発明の一部を形成する。

20

【0017】

式 I の塩基性化合物を塩にするのに適した鉱酸の中でも、塩酸、臭化水素酸、リン酸及び硫酸が好ましい。式 I の塩基性化合物を塩にするのに適した有機酸の中でも、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸及びトリフルオロ酢酸が好ましい。

【0018】

活性代謝物は、式 I の化合物から生物学的媒体により産生され、本特許出願に記載の式 I の化合物と同じ性質の薬理学的活性を有する化合物を意味するものとする。例えば、R₁ がアシル基である式 I の化合物は、ケトン基のアルコール基（-CHOH-）への還元により、式 I の化合物と同じ性質の薬理学的活性を保持する新規化合物（代謝物）へと代謝され得る。

30

【0019】

本発明の特に好ましい化合物は、上記のように、R₁ が基 R_a、R_b 及び R_c によって必要に応じて置換されているフェニル基であるものである。

【0020】

本発明の他の好ましい化合物は、R が水素原子又は基 -COCH₃ であるものである。

【0021】

本発明の式 I の化合物は、当業者に公知のグリコシル化法を用いて製造することができる。特に：

40

【0022】

a) 書籍 “The Carbohydrate, Chemistry and Biochemistry”, 2nd edition, Academic Press, New York, London 1972, volume I A pages 292-294 に記載の、過アセチル化糖をルイス酸の存在下でヒドロキシ化芳香族ヘテロ環と縮合することによる、HELPERICH 法；

【0023】

b) ハロゲン化アシロース (acylose) を、シアン化水銀、銀イミダゾレート又は銀トリフルオロメチルスルホネートなどのプロトン受容体の存在下でフェノール性水酸基と縮合させることによる、KOENIGS-KNORR 法 (idem, pages 29

50

5-299) ;

【0024】

c) トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホネート又はエーテル酸ボロントリフルオリドなどのルイス酸の存在下で、オシルトリクロロアセトイミダート (ocyl trichloroacetimidate) とヒドロキシル化芳香族ヘテロ環とを縮合させることによる、SCHMIDT法。

【0025】

式Iの化合物は、好ましくは、上述した方法から誘導される方法により調製される。

【0026】

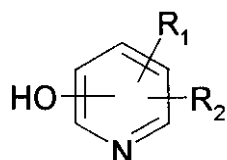
第1の一般的な方法は、以下からなる工程を行うことを含む：

10

a) 以下の式のピリジノール

【0027】

【化3】



II

【0028】

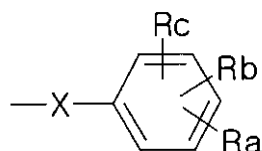
(式中、

20

R_1 は、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル基、 $C_2 - C_6$ アシル基、基 $CONR'R''$ 、又は基

【0029】

【化4】



【0030】

30

(式中、

Xは、単結合、酸素原子、スルホキシ基、基 $-CO-$ 又は基 $-CHOH-$ であり、

Raは、水素原子、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル基、 $C_2 - C_4$ アシル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基又は基 $NR'R''$ であり、

Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、シアノ基又は $C_1 - C_4$ アルコキシ基である) であり、

R_2 は、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基又はハロゲン原子であり、かつ、

R' 及び R'' は、それぞれ独立して、水素原子、又は、芳香族環で必要に応じて置換されている $C_1 - C_4$ アルキル基であるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に

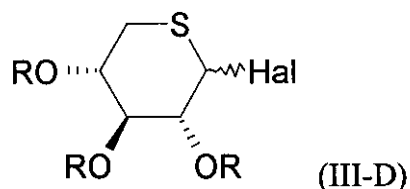
40

なって、5又は6の炭素原子を有する環を形成する) を、

以下の式の5-チオキシロピラノース誘導体

【0031】

【化5】



(III-D)

50

【0032】

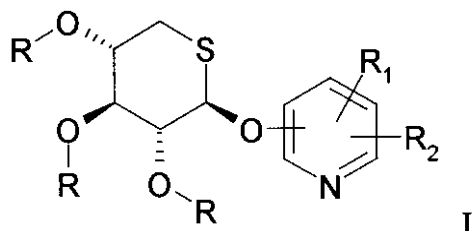
(式中、

Hal は、ハロゲン、好ましくは臭素であり、かつ、R は、 $C_2 - C_6$ アシル基、好ましくはアセチル基である) と、

アセトニトリル又はトルエンなどの非プロトン性溶媒中で、銀塩（特に酸化銀又は銀イミダゾレート）又は亜鉛塩（特にオキシド又はクロリド）の存在下で、無水媒体中において、 $25 \sim 110^\circ C$ の温度で、 $1 \sim 10$ 時間反応させて、以下の式の化合物

【0033】

【化6】



I

10

【0034】

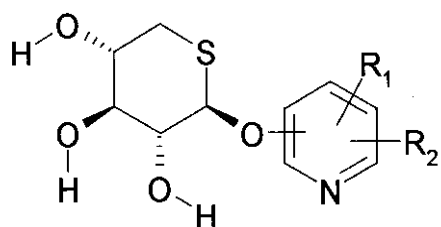
(式中、R、 R_1 及び R_2 は、出発化合物で定義したとおりである) を得る工程；

b) 必要に応じて、上記で得た式 I の化合物を、アンモニアのメタノール溶液と反応させて脱アシル化を行うことによって、アシル基を水素原子で置換して、以下の式の化合物

20

【0035】

【化7】



Ia

【0036】

(式中、 R_1 及び R_2 は、上記で定義したとおりである) を得る工程；及び

c) 必要に応じて、上記で得た式 I 又は Ia の化合物の 1 つを、当業者に公知の方法で酸と反応させて、対応する酸付加塩を得る工程。

30

【0037】

上記工程 b) の変形例として、水素原子によるアシル基の置換を、金属アルコラート、好ましくはメタノール中の触媒量のナトリウムメチラートと温度 $0 \sim 30^\circ C$ で $0.5 \sim 2$ 時間反応させて実施することによって、R が $C_2 - C_6$ アシル基である式 I の化合物から式 Ia の化合物を得ることができる。

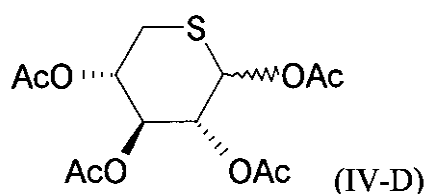
【0038】

第2の方法では、式 I の化合物は、以下の式のテトラ-O-アセチル-5-チオキシピラノース

40

【0039】

【化8】



(IV-D)

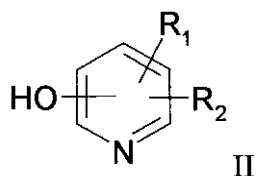
【0040】

50

(式中、Acはアシル基である)を、以下の式の化合物

【0041】

【化9】



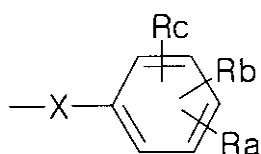
【0042】

(式中、

R₁は、C₁－C₄アルキルスルホニル基、C₂－C₆アシル基、基CONR'R''、又は基

【0043】

【化10】



【0044】

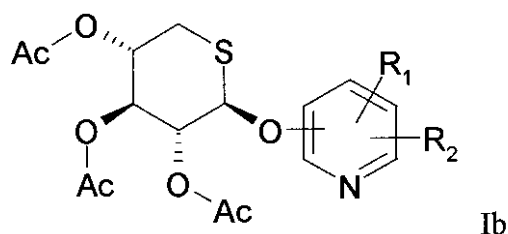
(式中、

Xは、単結合、酸素原子、スルホキシ基、基－CO－又は基－CHOH－であり、
Raは、水素原子、ハロゲン、C₁－C₄アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁－C₄ヒドロキシアルキル基、C₂－C₄アシル基、C₁－C₄アルコキシ基又は基NR'R''であり、
Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁－C₄アルキル基、シアノ基又はC₁－C₄アルコキシ基である)であり、
R₂は、水素原子、C₁－C₄アルキル基又はハロゲン原子であり、かつ、
R'及びR''は、それぞれ独立して、水素原子、又は、芳香族環で必要に応じて置換されているC₁－C₄アルキル基であるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に

なって、5又は6の炭素原子を有する環を形成する)と、
ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、ルイス酸型触媒(例えば、四塩化スズなど)の存在下、20～60℃の温度で、1～2時間反応させることにより、以下の式の化合物

【0045】

【化11】



【0046】

(式中、R₁及びR₂は、出発化合物で定義したとおりである)を得ることにより、得ることができる。

【0047】

次いで、式Ibの化合物を、上記方法に記載のプロトコルに従って反応させて、未置換のピラノシル化合物及び／又は酸との塩を得ることができる。

【0048】

10

20

30

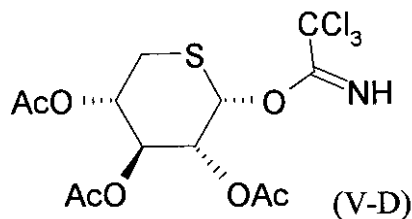
40

50

第3の方法では、式Iの化合物は、以下の式のキシロース誘導体

【0049】

【化12】



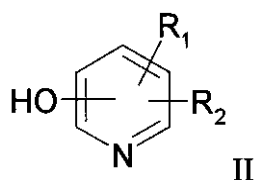
10

【0050】

(式中、Acは、アセチル基である)を、以下の式の化合物

【0051】

【化13】



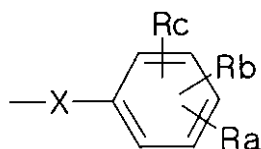
【0052】

(式中、

R_1 は、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル基、 $C_2 - C_6$ アシル基、基CONR'R''、又は基

【0053】

【化14】



30

【0054】

(式中、

Xは、単結合、酸素原子、スルホキシ基、基-CO-又は基-CHOH-であり、

Raは、水素原子、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル基、 $C_2 - C_4$ アシル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基又は基NR'R''であり、

Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、シアノ基又は $C_1 - C_4$ アルコキシ基である)であり、

R2は、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基又はハロゲン原子であり、かつ、

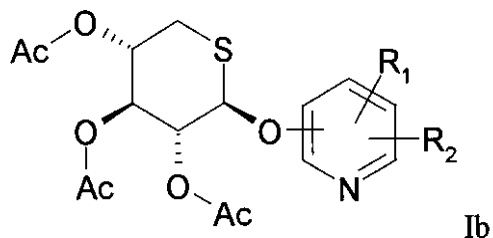
R'及びR''は、それぞれ独立して、水素原子、又は、芳香族環で必要に応じて置換されている $C_1 - C_4$ アルキル基であるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に、5又は6の炭素原子を有する環を形成する)と、

ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートなどの触媒の存在下、 -25°C ～室温の温度で、1～5時間反応させることにより、以下の式のチオキシロピラノシド

【0055】

40

【化 1 5】



【0056】

(式中、 R_1 及び R_2 は、出発化合物で定義したとおりである) を得ることにより、得ることができる。 10

【0057】

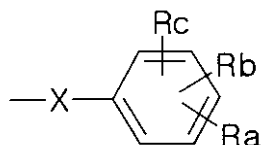
次いで、得られた式 I b の化合物を、上記に従って反応させて、未置換のピラノシル化合物及び／又はその酸との塩を得ることができる。

【0058】

R_1 が

【0059】

【化 1 6】



20

【0060】

(式中、X は単結合である) である本発明の式 I の化合物はまた、2つの芳香族環の間のスズキ (Suzuki) カップリング反応により、ハロゲン化グリコシル化生成物から製造することもできる。

【0061】

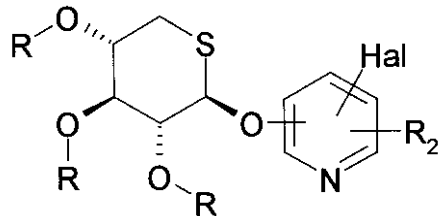
1つの一般的な方法は、以下からなる工程を行うことを含む：

a) 以下の式の化合物

30

【0062】

【化 1 7】

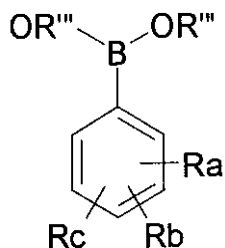


【0063】

(式中、Hal は、ハロゲン原子、好ましくは臭素又はヨウ素であり、 R_2 は、水素原子、ハロゲン原子 (臭素又はヨウ素以外) 又は $C_1 - C_4$ アルキル基であり、かつ R は、水素原子又は $C_2 - C_6$ アシル基である) を、
以下の式のフェニルボロン酸誘導体又はアルキルフェニルボロネート

【0064】

【化 1 8】



【0065】

(式中、

10

Raは、水素原子、ハロゲン、水酸基、C₁－C₄アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁－C₄ヒドロキシアルキル基、C₂－C₄アシル基、C₁－C₄アルコキシ基又は基NR'R''であり、

Rb及びRcは、互いにそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁－C₄アルキル基、シアノ基又はC₁－C₄アルコキシ基である)であり、

R'及びR''は、それぞれ独立して、水素原子、又は、芳香族環で必要に応じて置換されているC₁－C₄アルキル基であるか、あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に、5又は6の炭素原子を有する環を形成し、かつ、

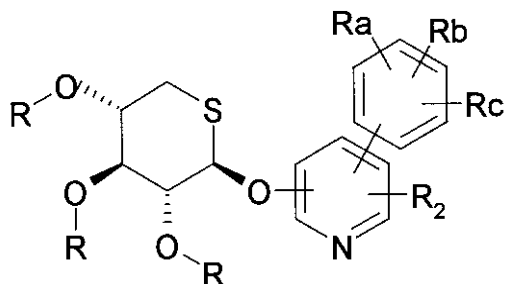
R'''は、水素原子又はC₁－C₄基である)と、

[1, 1-ビスジフェニルホスフィノフェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン、樹脂上に固定したパラジウム触媒又はHerrmann触媒などのパラジウム触媒の存在下、メタノールなどの極性プロトン性溶媒の存在下、かつ、必要に応じて塩化リチウムが添加されたフッ化セシウム又は炭酸ナトリウム又は他の鉍物塩基の存在下、70℃～150℃の温度で、5分～72時間にわたって、マイクロ波又は従来の様式の加熱の補助の下で反応させて、以下の式の化合物

20

【0066】

【化 1 9】



30

【0067】

(式中、Ra、Rb、Rc、R及びR₂は、出発化合物で定義したとおりである)を得ることにより、得ることができる。

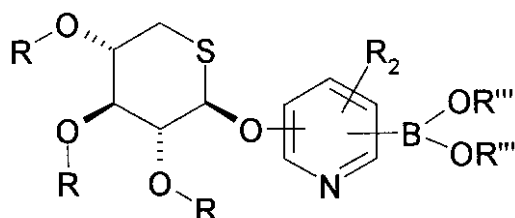
【0068】

この型の化合物については、以下からなる、別の同様の方法を用いることができる：以下の式のグリコシル化ピリジニルボロネート

40

【0069】

【化 2 0】



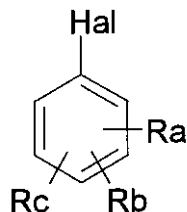
50

【0070】

を、以下の式のアリールハライド

【0071】

【化21】



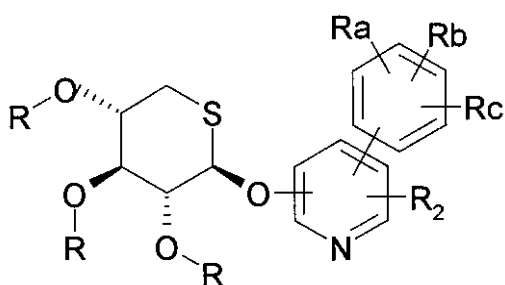
10

【0072】

と、上記と同じ条件下で反応させて、以下の式の化合物

【0073】

【化22】



20

【0074】

(式中、Ra、Rb、Rc、R及びR₂は、出発物質について定義したとおりである)を得る、工程。

【0075】

一般的な意味では、β-D-5-チオキシロピラノース誘導体を製造する場合、2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-D-キシロピラノシルプロミド又はテトラ-O-アセチル-5-チオ-α-D-キシロピラノースを用いることが好ましい。

【0076】

上記グリコシル化反応はα及びβ配置の異性体混合物を生じる場合が多いため、β配置の異性体が優勢であるような割合とするためには、一般に、操作条件を最適化する必要がある。同様の理由により、純粋なβ異性体を得るためには、再結晶化又はクロマトグラフィーのいずれかによる精製を行うことも必要であり得る。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0077】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図しており、いかなる場合も本発明の範囲を限定するものではない。融点は、Kofflerベンチ又は毛細管中で測定し、核磁気共鳴スペクトル値は、シグナルに関連するプロトンの数により、及び、シグナルの形(sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線)により、TMSに対して計算された化学シフトにより特徴付けられる。実行の頻度及び用いる溶媒は、それぞれの化合物について示される。

40

【0078】

以下の略号を用いた：

mMは、ミリモル(10⁻³ mol)を示す。

DMSOは、ジメチルスルホキシドを示す。

THFは、テトラヒドロフランを示す。

CHCl₃は、クロロホルムを示す。

DMEは、ジメトキシエタンを示す。

【0079】

50

調製 1 :

(4-ブロモフェニル) (3-ヒドロキシ-2-ピリジニル) メタノン
48.5 g (205.5 mM) の 1, 4-ジブロモベンゼンを、150 ml の THF で被覆した 1 つのヨウ素結晶及び 5 g (205.5 mM) の金属マグネシウムを含む混合物に滴下する。混合物を、溶媒の還流温度で 2 時間攪拌し、次いで、10℃に冷却する。次いで、12.34 g (102.7 mM) の 2-シアノー-3-ピリジノールを滴下する。反応媒体を、溶媒の還流温度で 3 時間加熱し、次いで、室温で 18 時間攪拌し、次いで、300 ml の 0.5 N 硫酸で処理する。溶媒を減圧下で除去し、残存する水相を、必要かつ十分な量の 2 N 水酸化ナトリウム溶液を添加することにより、pH 4 にする。中和した混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒の蒸発後、所望の生成物を、35%の収率で、黄色固体の形態で得る。

10

M. p. = 94-95℃.

【0080】

調製 2 :

4-[(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル) カルボニル] ベンゾニトリル
10 g (35.96 mM) の (4-ブロモフェニル) (3-ヒドロキシ-2-ピリジニル) メタノンを、90 ml のジエチルホルムアミド中で、6.44 g (71.92 mM) の銅シアニドと混合する。混合物を 21 時間還流する。水 42.5 ml 中の 19.25 g の塩化鉄(III)と 6.7 ml の濃塩酸との溶液を調製し、冷却した反応媒体に添加し、次いで、得られた混合物を、90℃で 30 分加熱する。冷却後、酢酸エチル及び水を添加し、混合物をセライトでろ過する。次いで、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。溶媒を減圧下で蒸発させて、所望の生成物を、45%の収率で、黄色固体の形態で得る。

20

M. p. = 145-146℃.

【0081】

調製 3 :

(5-ヒドロキシ-2-ピリジニル) [4-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノン
23.4 g (104 mM) の 1-ブromo-4-トリフルオロメチルベンゼンの 100 ml の THF 中の溶液を、2.53 g (104 mM) の金属マグネシウム及びヨウ素結晶 1 つを 100 ml の THF で被覆したものに滴下する。混合物を、溶媒の還流温度で 2 時間攪拌し、次いで 10℃に冷却する。次いで、5 g (42 mM) の 2-シアノー-5-ピリジノールの 80 ml の THF 中の溶液を滴下する。混合物を 2 時間還流し、次いで、室温で 18 時間攪拌する。これを 120 ml の 0.5 N 硫酸で処理し、溶媒を減圧下で蒸発させる。媒体を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄することにより中性 pH にし、酢酸エチルを用いて抽出を行い、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥する。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製(溶出液: トルエン/酢酸エチル 8/2、続いて純粋な酢酸エチル、及び、最終的に酢酸エチル/アンモニア水 95/5; v/v)の後、所望の生成物を、66%の収率で、淡いピンク色固体の形態で得る。

30

M. p. > 260℃.

【0082】

調製 4 :

4-(5-メトキシ-2-ピリジニル) ベンゾニトリル
3.1 g (13.2 mM) の 2-ヨード-5-メトキシピリジン、2.9 g (19.8 mM) の 4-シアノフェニル硼酸、1.7 g (40 mM) の塩化リチウム、0.6 g (0.52 mM) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、30 ml のメタノール及び 30 ml のトルエンの混合物を調製し、20 ml (40 mM) の 2 M 炭酸ナトリウムを添加する。反応混合物を、溶媒の還流温度で 72 時間加熱する。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を、N 水酸化ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒の蒸発後、粗製物を、ジクロロメタンを溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精

50

製して、所望の生成物を、66%の収率で、淡い黄色固体の形態で得る。

M. p. = 93–95 °C.

【0083】

調製5：

4-(5-ヒドロキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリル

1.82 g (8.65 mM) の調製4で得られた化合物及び6 g (52 mM) の塩酸ピリジニウムの混合物を、160 °Cで3時間30分加熱する。次いで、これを室温に冷却し、100 mlの水に取り、pH 7に調整し、酢酸エチルで抽出する。有機相を、水で、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒の蒸発後、生成物を、シリカカラム上でのクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／エタノール 99/1；v/v）で精製して、所望の生成物を、53%の収率で、白色粉末の形態で得る。

10

M. p. = 210 °C.

【0084】

調製6：

4-(3-メトキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリル

調製4と同様の手順に従い、2-ブロモ-3-メトキシピリジンから出発して、4-(3-メトキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリルを、85%の収率で、白色固体の形態で得る。

¹H NMR (300 MHz; DMSO) δ = 8.34 (dd, 1H); 8.07 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 3.90 (s, 3H).

20

【0085】

調製7：

4-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリル

調製5と同様の手順に従い、4-(3-メトキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリルから出発して、4-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)ベンゾニトリルを、65%の収率で、明るいベージュ色の固体の形態で得る。

M. p. = 245–246 °C.

【0086】

調製8：

30

4-(5-メトキシ-3-ピリジニル)ベンゾニトリル

1.93 g (10.3 mM) の3-ブロモ-5-メトキシピリジン及び1.85 g (12.36 mM) の4-シアノフェニルボロン酸を、40 mlのトルエン及び40 mlのメタノールと混合する。0.6 g (0.5 mM) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム及び1.3 g (30.9 mM) の塩化リチウムを添加する。次いで、26 mlの1 M炭酸ナトリウム溶液を添加する。混合物を5時間還流し、冷却後、水及び酢酸エチルを、反応媒体に添加する。水相を分離除去し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、ジクロロメタン-酢酸エチル混合物（94/6；v/v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、89%の収率で、ベージュ色の固体の形態で得る。

40

¹H NMR (300 MHz; DMSO) δ = 8.56 (m, 1H); 8.36 (m, 1H); 7.98 (m, 4H); 7.73 (m, 1H); 3.92 (s, 3H).

【0087】

調製9：

4-(5-ヒドロキシ-3-ピリジニル)ベンゾニトリル

1.9 g (9.02 mM) の4-(5-メトキシ-3-ピリジニル)ブロモニトリル及び6.39 g (54.2 mM) の塩酸ピリジニウムの混合物を、160 °Cで5時間加熱する。冷却及び水の添加後、無水水酸化ナトリウム溶液でpHを5に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、

50

シリカカラム上でのクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／酢酸エチル 92／8；v／v、続いてジクロロメタン／メタノール9／1；v／v）で精製して、所望の生成物を、76％の収率で、ベージュ色の固体の形態で得る。

M. p. = 241 – 243 °C.

【0088】

調製10：

4-[(5-ヒドロキシ-2-ピリジニル)チオ]ベンゾニトリル

0.25 g (1.31 mM) のヨウ化銅(I)、7.26 g (52.5 mM) の炭酸カリウム及び5.8 g (26.25 mM) の6-ヨード-3-ピリジノールを、アルゴン雰囲気下で管に導入する。次いで、30 ml のイソプロパノール、5 g の1,2-ジメトキシエタン及び3.55 g (26.25 mM) の4-メルカプトベンゾニトリルを添加する。管を密封し、80 °Cで24時間加熱する。混合物が室温に戻ったとき、120 ml の酢酸エチルで希釈してろ過し、フィルター上の固体を酢酸エチルで洗浄し、有機相を減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、シリカカラム上でのクロマトグラフィー（溶出液：シクロヘキサノール／酢酸エチル 55／45；v／v）で精製して、所望の生成物を、53％の収率で、ベージュ色の粉末の形態で得る。

M. p. = 180 – 181 °C.

【0089】

調製11：

4-[(5-ヒドロキシ-2-ピリジニル)スルホニル]ベンゾニトリル

調製10に従って得た3.15 g (13.80 mM) の生成物を、45 ml の酢酸に溶解する。7 ml の過酸化水素を添加する。反応混合物を室温で6日間攪拌する。生じた沈殿物をろ過により除去し、水で及び石油エーテルで洗浄し、乾燥して、所望の生成物の最初の生成物を得る。ろ液を、薄い水酸化ナトリウム溶液を用いてpH 5にし、次いで、酢酸エチルで抽出する。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、シリカカラム上でのクロマトグラフィー（溶出液：トルエン／酢酸エチル 6／4；v／v）で精製して、所望の生成物を、91％の収率で、白色粉末の形態で得る。

M. p. = 225 – 226 °C.

【0090】

調製12：

2-(メチルスルホニル)-3-ピリジノール

0.423 g (3 mM) の2-メチルチオ-3-ピリジノールの11 ml のエタノール中の溶液を調製し、1.855 g (4.8 mM) のモノペルオキシフタル酸のマグネシウム塩の30 ml の水中の溶液を滴下する。反応混合物を8時間、室温で攪拌し、減圧下で濃縮する。残渣を、シクロヘキサン／アセトン混合物(80／20；v／v)を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を、83％の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 115 °C.

【0091】

調製13：

6-(メチルチオ)-3-ピリジノール

5.5 ml の濃硫酸及び8 ml の水の溶液を、1.9 g (13.55 mM) の6-(メチルチオ)-3-ピリジニアミンに添加する。反応媒体を-6 °Cにし、1.59 g (23, 03 mM) の亜硝酸ナトリウムの3 ml の水中の溶液を、0 °Cを超えないように滴下する。混合物を0 °C～-4 °Cで1時間30分攪拌し、次いで、1時間還流する。冷却した反応媒体を、重炭酸ナトリウムの存在下で注ぎ、次いで、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を減圧下で濃縮し、次いで、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル、90／10；v／v）に供して、所望の生成物を、60％の収率で、白色粉末の形態で得る。

M. p. = 133 °C.

【0092】

調製14:

6-(メチルスルホニル)-3-ピリジノール

調製12と同様の手順に従い、6-(メチルチオ)-3-ピリジノールから出発して、6-(メチルスルホニル)-3-ピリジノールを、91%の収率で、白色粉末の形態で得る。

M. p. = 187 °C.

【0093】

調製15:

3-メトキシ-5-フェノキシピリジン

0.9 g (3.6 mM) の3-ブロモ-5-フェノキシピリジンの2 ml のメタノール中の溶液を、マイクロ波管中で調製する。8 ml (8 mM) のナトリウムメチラートのメタノール中1 M溶液及び0.252 g (4 mM) の銅粉末を添加する。管を閉じ、反応混合物を、マイクロ波により150 °Cで1時間加熱し、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮する。濃縮残渣を水で取り出し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。粗製物を、トルエン/酢酸エチル混合物(95/5; v/v)を溶出液として用いるシリカゲル上でクロマトグラフィーに供して、所望の生成物を、定量的収率で、無色の油状物の形態で得る。

¹H NMR (DMSO, 250 MHz) δ: 8.12 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.09 (m, 3H); 3.81 (s, 3H).

【0094】

調製16:

5-フェノキシ-3-ピリジノール

0.6 g (3.37 mM) の3-メトキシ-5-フェノキシピリジン及び1.15 g (10 mM) の塩酸ピリジニウムの混合物を調製する。これを、マイクロ波で150 °Cにて40分加熱し、次いで、冷却し、メタノールで取り出し、1 N水酸化ナトリウム溶液でpH 7にした。減圧下で濃縮後、得られた残渣を、トルエン/イソプロパノール混合物(95/5; v/v)を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、54%の収率で、灰色がかった白色の固体の形態で得る。

M. p. = 107 °C.

【0095】

調製17:

2-クロロ-3-フルオロ-5-(フェニルメトキシ)ピリジン

0.5 g (3.38 mM) の6-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジノール、10 ml のジメチルホルムアミド及び0.843 g (6.08 mM) の炭酸カリウムを混合する。0.8 ml (6.76 mM) のベンジルブロミドを添加し、混合物を80 °Cで1時間加熱する。100 ml の水で加水分解した後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶出液: 純粋なトルエン)で精製して、所望の生成物を、定量的収率で、白色固体の形態で得る。

M. p = 48-52 °C.

【0096】

調製18:

2-フェニル-3-フルオロ-5-(フェニルメトキシ)ピリジン

6.8 g (28.6 mM) の2-クロロ-3-フルオロ-5-(フェニルメトキシ)ピリジン、110 ml のDME及び4.18 g (34 mM) のフェニルボロン酸を混合する。6.64 g (156 mM) の塩化リチウム及び1.65 g (1.4 mM) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを添加する。最後に、38 ml (76 mM) の2 M炭酸カリウム溶液を添加し、混合物を18時間還流する。250 ml の水で加水分解した

後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を、水で、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（95／5、続いて90／10；v／v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を、84％の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 105 – 106 °C.

【0097】

調製19：

5-フルオロ-6-フェニル-3-ピリジノール

6. 55 g (29.7 mM) の2-フェニル-3-フルオロ-5-(フェニルメトキシ)ピリジンを、160 ml のメタノール、30 ml の酢酸エチル及び30 ml の酢酸に添加する。0.33 g の10％炭素パラジウムを添加する。混合物を、水素雰囲気下で3時間攪拌する。触媒をろ過で除き、溶媒を濃縮して白色固体を得、これを、1 N水酸化ナトリウム溶液を用いて取る。得られた水相をジクロロメタンで洗浄し、次いで1 N塩酸溶液でpH 5に酸性化する。得られた白色沈殿物をろ過により除去し、水で洗浄する。乾燥後、所望の生成物を、77％の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 150 – 151 °C.

【0098】

調製20：

5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジノール

1. 36 g (6.18 mM) の5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸の、9.5 ml のエタノール、2.3 ml の酢酸及び1.3 ml の酢酸エチルの混合物中の溶液を調製する。2.2 ml の30％過酸化水素を、溶液に添加する。反応混合物を、35 °Cの温度で3時間攪拌し、次いで冷却し、エチルエーテルで抽出する。有機相を、アンモニウム硫酸第一鉄の溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。固体残渣を、トルエン／酢酸エチル混合物（9／1；v／v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を、62％の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 146 °C.

【0099】

調製21：

4-ヨード-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例30と同様の手順に従い、4-ヨード-3-ピリジノールから出発して、4-ヨード-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る（収率31％）。

$[\alpha]_D^{24} = -63^\circ$ (c = 0.20 ; DMSO).

M. p. = 176 °C.

【0100】

調製22：

5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例30と同様の手順に従い、5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジノールから出発して、5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る（収率39％）。

M. p. = 120 – 122 °C.

【0101】

調製23：

5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジノールから出発して、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを淡い褐色粉末の形態で得る (収率 61%)。

M. p. = 174 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【0102】

調製 24:

2-クロロ-4-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、2-クロロ-4-メチル-3-ピリジノールから出発して、2-クロロ-4-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得る (収率 30%)。

10

M. p. = 144 °C.

$[\alpha]_D^{30} = +45^\circ$ (c = 0.37; DMSO).

【0103】

調製 25:

2-ブロモ-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、2-ブロモ-4-ピリジノールから出発して、2-ブロモ-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る (収率 37%)。

20

M. p. = 162 °C.

$[\alpha]_D^{29} = -11^\circ$ (c = 0.48; DMSO).

【0104】

調製 26:

6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、6-ブロモ-3-ピリジノールから出発して、6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドをベージュ色粉末の形態で得る (収率 43%)。

30

M. p. = 145 °C.

$[\alpha]_D^{29} = -20^\circ$ (c = 0.52; DMSO).

【0105】

調製 27:

4-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、4-ブロモ-3-ピリジノールから出発して、4-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを黄色粉末の形態で得る (収率 38%)。

40

M. p. = 153 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -69^\circ$ (c = 0.31; DMSO).

【0106】

調製 28:

2-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、2-ブロモ-3-ピリジノールから出発して、2-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得る (収率 41%)。

M. p. = 156 °C.

$[\alpha]_D^{24} = -78^\circ$ (c = 0.40; CH₃OH).

50

【0107】

調製29:

2-ヨード-6-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例30と同様の手順に従い、2-ヨード-6-メチル-3-ピリジノールから出発して、2-ヨード-6-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得る（収率81%）。

M. p. = 187°C.

$[\alpha]_D^{30} = -88^\circ$ (c = 0.28; DMSO).

【0108】

10

調製30:

5-メチルチオ-3-ピリジノール

1.284 g (8.2 mM) の3-メトキシ-5-メチルチオピリジン及び2.87 g (24.8 mM) の塩酸ピリジニウムを、150°Cで2時間、マイクロ波に適合した反応器中で加熱する。塩化アンモニウムの飽和水溶液を、冷却した反応媒体に添加し、1N塩酸溶液でpHを中性に調整する。生成した沈殿物をろ過で除き、次いで、ろ液をエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、ジクロロメタン/メタノール混合物（99/1、続いて80/20；v/v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を47%の収率で得る。

20

M. p. = 179°C.

【0109】

調製31:

5-メチルスルホニル-3-ピリジノール

4.018 g (10.39 mM) のペルオキシフタル酸マグネシウム塩の120 mlの水溶液を、調製30で得られた生成物0.916 g (6.49 mM) の50 mlのエタノール溶液に滴下する。反応混合物を40°Cで1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残渣をジクロロメタン/メタノール混合物（10/1；v/v）中に取り、ろ過する。ろ液を濃縮し、次いで、トルエン/アセトン混合物（90/10；v/v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、フタル酸と混合した白色固体の形態で得、生成物を、さらに精製することなく、実施例114の合成に用いる。

30

【0110】

調製32:

5-ヨード-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

1.34 g (3 mM) の5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -D-キシロピラノシド、10 mlのジオキサン、0.057 g (0.3 mM) のヨウ化銅(I)、0.899 g (6 mM) のヨウ化ナトリウム及び0.085 g (0.6 mM) の(1R, 2R)-N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサジアミンを、マイクロ波に適合した反応器中、アルゴン雰囲気中で混合し、混合物を、130°Cで3時間30分加熱する。100 mlの水を、冷却した反応混合物に添加し、次いで、酢酸エチルで抽出を行う。有機相を、1Nチオ硫酸ナトリウム溶液で、及び、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、トルエン/アセトン混合物（1/1；v/v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、85%の収率で、白色固体の形態で得る。

40

M. p. = 148-150°C.

$[\alpha]_D^{29} = -7^\circ$ (c = 0.33; DMSO).

【0111】

調製33:

50

2-ヨード-5-トリイソプロピルシリルオキシピリジン

35 ml のアセトニトリル中の 5 g (22.6 mM) の 5-ヒドロキシ-2-ヨードピリジン及び 6.42 ml (30.09 mM) のトリイソプロピルシリルクロリドを、室温で 10 分攪拌する。4.62 g (67.87 mM) のイミダゾールの添加後、攪拌を 4 時間 20 分にわたって室温で維持する。アセトニトリルを蒸発して除去し、反応混合物を 3 回分の 150 ml のペンタンで取り出す。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、石油エーテルを溶出液として用いてシリカプラグに通し、所望の生成物を、98% の収率で、淡い黄色油状物の形態で得る。

^1H NMR (250 MHz; DMSO) δ = 8.04 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 1.25 (m, 3H); 1.00 (m, 18H).

【0112】

調製 34:

5-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-2-ピリジンカルボキサミド

調製 33 に従って得た 3 g (7.95 mM) の生成物、3 ml (27.44 mM) のベンジルアミン、2.1 g (7.95 mM) のモリブデンヘキサカルボニル、2.25 ml (14.93 mM) の 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン (DBU) 及び 0.373 g (0.4 mM) のトランス-ジ- μ -アセタトビス[2-(ジ-オ-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II) (0.4 mM) (Herrmann 触媒) を、マイクロ波に適合した反応器内で、アルゴン雰囲気下で混合する。混合物を 150 °C で 15 分、マイクロ波で加熱する。冷却後、反応媒体をろ過し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、塩化メチレン及び 5 N 水酸化ナトリウム溶液に取る。合わせた水相を、濃塩酸溶液 (10 N) で中和し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、純粋なジクロロメタン及び次いでジクロロメタン/メタノール混合物 (9/1; v/v) を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、35% の収率で、オレンジ色固体の形態で得る。

^1H NMR (250 MHz; DMSO) δ = 10.3 (broad, 1H); 9.00 (t, 1H); 8.14 (dd, 1H); 7.90 (dd, 1H); 7.25 (m, 6H); 4.46 (d, 2H).

【0113】

調製 35:

5-アセチル-3-ピリジノール

1.8 g (14.98 mM) の 5-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボニトリルの 120 ml の THF 中の溶液を、メチルリチウムのエーテル中 1.6 M 溶液 (18.7 ml, 29.92 mM) に滴下し、0 °C に冷却する。15 分攪拌した後、反応媒体を室温まで加温させ、攪拌を 2 時間続ける。50 ml の 0.5 N 硫酸溶液を反応媒体に添加し、濃塩酸溶液 (10 N) を添加して媒体の pH を 6 にする。水相を塩化ナトリウムで飽和させ、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。次いで、得られた生成物をエーテルで洗浄し、ろ過で取り出して、所望の生成物を 75% の収率で、黄色粉末の形態で得る。

M. p. = 186 °C.

【実施例 1】

【0114】

6-アセチル-3-ピリジニル 2,3,4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

1.29 g (9.47 mM) の塩化亜鉛を溶融し、放置して室温まで冷却した。4 g の 13 X モレキュラーシーブ、50 ml のアセトニトリル、3.1 g (8.7 mM) の 2,3,4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシルブロミド、1.4 g (8 mM) の銀イミダゾレート及び 1 g (7.3 mM) の 6-アセチル-3-ピリジノール

を添加する。混合物を65℃で3時間攪拌する。ろ過後、ろ紙上の材料を酢酸エチルですすぎ、揮発性溶媒を減圧下で留去する。生成物を、トルエン／イソプロパノール混合物（98／2；v／v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製する。精製した生成物を、イソプロピルアルコールから結晶化して、所望の生成物を、15%の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 149℃.

$[\alpha]_D^{22} = -24^\circ$ (c = 0.1; DMSO).

【実施例2】

【0115】

6-アセチル-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

10

実施例1に従って得た0.1g (0.24mM)の生成物、5mlのメタノール、及び、数滴のナトリウムメチラートのメタノール中8%溶液を混合する。混合物を室温で30分攪拌する。得られた沈殿物をろ別し、減圧下で乾燥して、所望の生成物を、48%の収率で、白色片の形態で得る。

M. p. = 178-179℃.

$[\alpha]_D^{24} = -76^\circ$ (c = 0.09; DMSO).

【実施例3】

【0116】

2-アセチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

20

2.34g (17.5mM)の2-アセチル-3-ピリジノール、8.4g (19.2mM)の5-チオ-α-D-キシロピラノシルトリクロロアセトイミダート及び80mlのジクロロメタンの混合物を、-20℃に冷却し、316μl (1.75mM)のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを添加する。混合物を、0℃で30分及び室温で4時間攪拌する。有機相を、N水酸化ナトリウム溶液で、次いで水で、洗浄し、pHを中性にする。これを硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。生成物を、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物（6／4；v／v）を溶出液として用いるシリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、40%の収率で、黄色固体の形態で得る。

M. p. = 168℃.

30

$[\alpha]_D^{23} = -90^\circ$ (c = 0.25; CH₂Cl₂).

【実施例4】

【0117】

2-アセチル-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例3の生成物から出発して、2-アセチル-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る（収率82%）。

M. p. = 123℃.

$[\alpha]_D^{23} = -101^\circ$ (c = 0.44; CH₃OH).

【実施例5】

【0118】

[(4-シアノベンゾイル)-3-ピリジニル] 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

40

実施例1と同様の手順に従い、調製2のピリジノールから出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率5%）。

$[\alpha]_D^{26} = -35.7^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例6】

【0119】

[2-(4-シアノベンゾイル)-3-ピリジニル] 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

0.23g (0.46mM)の実施例5で得られた生成物を、15mlのアンモニアの7

50

Mメタノール溶液と共に室温で2時間30分攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製物を、ジクロロメタン／メタノール混合物（99／1；v／v）を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製する。得られた油状物を、8 mlの温水溶液で取り出し、次いで凍結乾燥して、所望の生成物を、64％の収率で、黄色粉末の形態で得る。

M. p. = 112 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -89.5^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例7】

【0120】

[6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-ピリジニル]2,3,4-トリ
ーO-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド 10

実施例1と同様の手順に従い、調製3で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色結晶の形態で得る（収率22％）。

$[\alpha]_D^{26} = -10.1^\circ$ (c = 0.25; DMSO).

M. p. = 158-160 °C.

【実施例8】

【0121】

[6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-ピリジニル]5-チオ-β-D
ーキシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例7で得られた化合物から出発して、所望の生成物を
、白色固体の形態で得る（収率29％）。 20

M. p. = 129-132 °C.

$[\alpha]_D^{26} = -293.2^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例9】

【0122】

[6-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル]2,3,4-トリ-
ーO-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、調製5で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率26％）。

$[\alpha]_D^{23} = +26^\circ$ (c = 0.42; DMSO).

M. p. = 197-198 °C.

【実施例10】

【0123】

[6-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル]5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例9で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率81％）。

$[\alpha]_D^{23} = -32^\circ$ (c = 0.42; DMSO).

M. p. = 213-214 °C.

【実施例11】

【0124】

[2-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル]2,3,4-トリ-
ーO-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、調製7で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、アモルファス固体の形態で得る（収率10％）。

$[\alpha]_D^{26} = -91.2^\circ$ (c = 0.28; DMSO).

M. p. = 120 °C.

【実施例12】

【0125】

[2-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル]5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例11で得られた化合物から出発して、所望の生成物 50

を、白色粉末の形態で得る（収率100％）。

$[\alpha]_D^{32} = -26^\circ$ （ $c = 0.50$ ；DMSO）。

M. p. = 180℃.

【実施例13】

【0126】

5-フェニル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、5-フェニル-3-ピリジノールから出発して、所望の生成物を、白色固体の形態で得る（収率25％）。

$[\alpha]_D^{25} = -9^\circ$ （ $c = 0.20$ ；DMSO）。

M. p. = 181℃.

【実施例14】

【0127】

5-フェニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例13で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色固体の形態で得る（収率54％）。

M. p. = 169℃.

$[\alpha]_D^{26} = -66^\circ$ （ $c = 0.22$ ；DMSO）。

【実施例15】

【0128】

[5-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル] 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、5-(4-シアノフェニル)-3-ピリジノールから出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率27％）。

$[\alpha]_D^{23} = +10^\circ$ （ $c = 0.39$ ；DMSO）。

M. p. = 116-117℃.

【実施例16】

【0129】

[2-(4-シアノフェニル)-3-ピリジニル] 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例15で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率72％）。

$[\alpha]_D^{23} = -40^\circ$ （ $c = 0.36$ ；DMSO）。

M. p. = 202-203℃.

【実施例17】

【0130】

6-[(4-シアノフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、6-[(4-シアノフェニル)スルホニル]-3-ピリジノールから出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る（収率20％）。

$[\alpha]_D^{29} = -19.8^\circ$ （ $c = 0.24$ ；DMSO）。

M. p. = 179-180℃.

【実施例18】

【0131】

6-[(4-シアノフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例17で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、小片状の白色粉末の形態で得る（収率65％）。

$[\alpha]_D^{26} = -27^\circ$ （ $c = 0.16$ ；DMSO）。

M. p. = 179℃.

【実施例19】

10

20

30

40

50

【0132】

2-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、調製12で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る(収率53%)。

M. p. = 172-173°C.

【実施例20】

【0133】

2-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例19で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色片の形態で得る(収率84%)。

$[\alpha]_D^{28} = -70^\circ$ (c = 0.45; H₂O).

M. p. = 81-105°C.

【実施例21】

【0134】

6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、調製14で得られた化合物から出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る(収率51%)。

$[\alpha]_D^{23} = -116^\circ$ (c = 0.46; CHCl₃).

M. p. = 178°C.

【実施例22】

【0135】

6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例21で得られた6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、所望の生成物を、白色粉末の形態で得る(収率98%)。

$[\alpha]_D^{24} = -61^\circ$ (c = 0.43; DMSO).

M. p. = 95-114°C.

【実施例23】

【0136】

2-フェニル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

0.1 g (0.24 mM) の 2-クロロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、30 ml の DME、0.037 g (0.29 mM) の フェニルボロン酸、0.102 g (0.66 mM) の フッ化セシウム及び 0.021 g (0.024 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンを混合する。混合物を、マイクロ波で、不活性雰囲気下で、2時間、120°Cで加熱する。次いで、反応媒体をWhatmanフィルターでろ過し、フィルター上の材料を、酢酸エチルですすぎ、ろ液を抽出する。pHを、塩化アンモニウム溶液で中性にする。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、生成物を減圧下で濃縮する。これをシリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/酢酸エチル 99/1; v/v)により精製して、所望の生成物を、90%の収率で、白色粉末の形態で得る。

M. p. = 69-101°C.

$[\alpha]_D^{23} = -44^\circ$ (c = 0.12; CHCl₃).

【実施例24】

【0137】

2-フェニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例23で得られた生成物から出発して、2-フェニル

10

20

30

40

50

－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率89％）。

M. p. = 89－108℃.

$[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$ (c = 0.2; CH₃OH).

【実施例25】

【0138】

5－フェノキシ－3－ピリジニル 2, 3, 4－トリ－O－アセチル5－チオ－β－D－キシロピラノシド

実施例1と同様の手順に従い、5－フェノキシ－3－ピリジノールから出発して、5－フェノキシ－3－ピリジニル 2, 3, 4－トリ－O－アセチル5－チオ－β－D－キシロ
10
ピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率25％）。

$[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ (c = 0.26; DMSO).

M. p. = 178℃.

【実施例26】

【0139】

5－フェノキシ－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例25で得られた生成物から出発して、5－フェノキシ－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率78％）。

M. p. = 226℃.

20

$[\alpha]_D^{26} = -83^\circ$ (c = 0.27; DMSO).

【実施例27】

【0140】

4－（4－シアノフェニル）－3－ピリジニル 2, 3, 4－トリ－O－アセチル－5－チオ－β－D－キシロピラノシド

0.55 g (1.11 mM) の4－ヨード－3－ピリジニル 2, 3, 4－トリ－O－アセチル－5－チオ－β－D－キシロピラノシドの3 mlのDME中の溶液を調製し、0.176 g (1.66 mM) の炭酸ナトリウムの2.5 mlの水中の溶液、0.091 g (0.11 mM) の[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン及び0.326 g (2.2 mM) の4－シアノフェニルボ
30
ロン酸を添加する。反応混合物を、マイクロ波で、90℃にて8分加熱し、冷却し、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を、1 M炭酸ナトリウム溶液で、次いで水で、pHが中性になるまで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。生成物を、シリカカラム上でのクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／アセトン 80／20；v／v）で精製して、所望の生成物を、63％の収率で、淡褐色の固体の形態で得る。

M. p. = 212℃.

$[\alpha]_D^{21} = -113^\circ$ (c = 0.30; DMSO).

【実施例28】

【0141】

40

4－（4－シアノフェニル）－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例27で得られた生成物から出発して、4－（4－シアノフェニル）－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率90％）。

M. p. = 238℃.

$[\alpha]_D^{20} = -97^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例29】

【0142】

5－[[（フェニルメチル）アミノ]カルボニル]－3－ピリジニル5－チオ－β－D－キシロピラノシド

50

0.5 g (1.115 mM) の 5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、0.37 ml (3.346 mM) のベンジルアミン、0.294 g (1.115 mM) のモリブデンヘキサカルボニル、0.042 g (0.056 mM) の Hermann 触媒及び 0.5 ml (3.346 mM) の DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン) を、3 ml の THF に混合する。混合物を 150 °C で 15 分、マイクロ波により加熱する。反応混合物をろ過し、ろ液を 20 ml の酢酸エチルで取り出し、有機相を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を 0.7 % の収率で、淡黄色固体として得る。

¹H NMR (300 MHz; DMSO) δ = 9.21 (t, 1H); 8.71 (d, 1H); 8.52 (d, 1H); 7.96 (t, 1H); 7.34 (m, 5H); 5.57 (d, 1H); 5.32 (d, 1H); 5.15 (d, 1H); 5.05 (d, 1H); 4.50 (d, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.14 (m, 1H); 2.64 (m, 2H).

【実施例 30】

【0143】

5-フルオロ-6-フェニル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

2.76 g (19.75 mM) の塩化亜鉛を溶融し、不活性雰囲気下で冷却し、次いで、18 ml のトルエン、18 ml のアセトニトリル、3.16 g の 4 Å モレキュラーシーブ及び 1.5 g (7.9 mM) の 5-フルオロ-6-フェニル-3-ピリジノールを添加する。この混合物を 90 °C で 5 分加熱し、次いで、室温まで冷却する。次いで、2.81 ml (19.75 mM) のトリエチルアミン及び 3.16 g (8.69 mM) の 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-α-D-キシロピラノシルブロミドを添加する。混合物を 90 °C で 20 分攪拌し、次いで、反応を、冷却により及び 90 ml の 0.5 N 水酸化ナトリウム溶液の添加により停止する。反応媒体をろ過して金属塩を取り出し、これを酢酸エチルで洗浄する。合わせた有機相を、塩化アンモニウム溶液で洗浄して、pH を 7 ~ 8 に調整し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。生成物をエチルエーテルから結晶化して、所望の生成物を、47 % の収率で、ベージュ色の固体の形態で得る。

M. p. = 160 - 162 °C.

[α]_D²³ = -58° (c = 0.58; CHCl₃).

【実施例 31】

【0144】

5-フルオロ-6-フェニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

1.72 g (3.71 mM) の実施例 30 で得られた生成物を、35 ml のメタノールと混合する。0.05 ml のナトリウムメチラートの 7 M のメタノール溶液を添加する。混合物を 30 °C で 30 分攪拌する。約 1 g の IR120 樹脂を添加することにより反応を停止する。反応媒体をろ過し、フィルター上の物質をメタノールですすぎ、有機相を濃縮する。生成物をエタノールから再結晶化して、所望の生成物を、61 % の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 174 - 176 °C.

[α]_D²³ = -53° (c = 0.57; CH₃OH).

【実施例 32】

【0145】

5-(4-シアノフェニル)-2-フルオロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、5-(4-シアノフェニル)-2-フルオロ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 69 %).

M. p. = 132 – 133 °C.

$[\alpha]_D^{19} = -1.3^\circ$ (c = 0.60; CH₃OH).

【実施例33】

【0146】

5 – (4 – シアノフェニル) – 2 – フルオロ – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例32で得られた生成物から出発して、5 – (4 – シアノフェニル) – 2 – フルオロ – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、ベージュ色固体の形態で得る (収率73%)。

M. p. = 220 °C.

$[\alpha]_D^{19} = -62^\circ$ (c = 0.50; CH₃OH).

【実施例34】

【0147】

4 – [4 – (トリフルオロメチル)フェニル] – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例27と同様の手順に従い、4 – ブロモ – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド及び4 – (トリフルオロメチル) – フェニルボロン酸から出発して、4 – [4 – (トリフルオロメチル)フェニル] – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る (収率31%)。

M. p. = 168 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -63^\circ$ (c = 0.36; DMSO).

【実施例35】

【0148】

4 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例34で得られた生成物から出発して、4 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率86%)。

M. p. = 204 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -70^\circ$ (c = 0.32; DMSO).

【実施例36】

【0149】

5 – (4 – トリフルオロメトキシフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

0, 5 g (1.11 mM) の5 – ブロモ – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド、0.275 g (1.33 mM) の4 – (トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸、0.373 g (2.45 mM) のフッ化セシウム及び0.24 g のポリスチレン樹脂上にグラフト化したテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム触媒を、3.5 ml のDME及び5 ml のメタノール中で混合する。反応混合物を110 °Cで20分、マイクロ波で加熱する。これをろ過し、次いで減圧下で濃縮する。粗製物をシリカカラム上でのクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/メタノール 90/10; v/v) で精製して、所望の生成物を、68%の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 199 – 202 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -67.6^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例37】

【0150】

5 – (3 – アセチルフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例36と同様の手順に従い、3 – アセチルフェニルボロン酸から出発して、5 – (3

10

20

30

40

50

ーアセチルフェニル) - 3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る(収率63%)。

M. p. = 159-163°C.

$[\alpha]_D^{25} = -96.7^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例38】

【0151】

5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例36と同様の手順に従い、4-フルオロフェニルボロン酸から出発して、5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る(収率41%)。

10

M. p. = 208-209°C.

$[\alpha]_D^{25} = -83.6^\circ$ (c = 0.13; DMSO).

【実施例39】

【0152】

2-(1-ピペリジニルカルボニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例1と同様の手順に従い、2-(1-ピペリジニルカルボニル)-3-ピリジノールから出発して、所望の化合物を白色結晶の形態で得る(収率35%)。

M. p. = 89-92°C.

$[\alpha]_D^{25} = -105.6^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

20

【実施例40】

【0153】

2-(1-ピペリジニルカルボニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例2と同様の手順に従い、実施例39で得られた生成物から出発して、所望の化合物を白色固体の形態で得る(収率38%)。

M. p. = 81-92°C.

$[\alpha]_D^{19} = -101.6^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例41】

【0154】

2-(ジメチルアミノカルボニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例1と同様の手順に従い、2-(ジメチルアミノカルボニル)-3-ピリジノールから出発して、所望の化合物を白色固体の形態で得る(収率5%)。

30

M. p. = 85-89°C.

$[\alpha]_D^{19} = -69.3^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例42】

【0155】

2-(ジメチルアミノカルボニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例2と同様の手順に従い、実施例41で得られた生成物から出発して、2-(ジメチルアミノカルボニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る(収率18%)。

40

M. p. = 80-85°C.

$[\alpha]_D^{21} = -31^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

【実施例43】

【0156】

5-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド
1 g (2.23 mM) の5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル

50

ー5-チオ-β-D-キシロピラノシド、0.4 g (2.67 mM) の4-メトキシフェニル硼酸、1.6 g (4.46 mM) のカーボネート樹脂及び0.02 g (0.004 mM) の[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンを、7 ml のDME及び5 ml のメタノールに混合する。反応混合物を、110℃で20分、マイクロ波で加熱する。これをろ過し、フィルター上の物質をメタノールですすぎ、有機相を濃縮する。生成物を、シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶出液: ジクロロメタン/酢酸エチル 98/2、続いて70/30; v/v)で精製して、所望の生成物を、80%の収率で、クリーム色の粉末の形態で得る。

M. p. = 156℃.

$[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$ (c = 0.42; DMSO).

10

【実施例44】

【0157】

5-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例2と同様の手順に従い、実施例43で得られた生成物から出発して、5-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを灰色粉末の形態で得る(収率85%)。

M. p. = 216℃.

$[\alpha]_D^{20} = -90.9^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例45】

【0158】

20

5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-(ヒドロキシメチル)フェニル硼酸から出発して、5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを褐色結晶の形態で得る(収率59%)。

M. p. = 132-133℃.

$[\alpha]_D^{25} = -5.3^\circ$ (c = 0.24; DMSO).

【実施例46】

【0159】

30

5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例45で得られた生成物から出発して、5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを淡いピンク色の粉末の形態で得る(収率65%)。

M. p. = 153℃.

$[\alpha]_D^{25} = -67.5^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例47】

【0160】

40

5-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-(1-ピペリジニル)フェニル硼酸から出発して、所望の生成物を白色固体の形態で得る(収率15%)。

M. p. = 196℃.

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

【実施例48】

【0161】

5-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例47で得られた化合物から出発して、5-[4-(

50

1-ピペリジニル)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを灰色がかった粉末の形態で得る(収率74%)。

M. p. = 196°C.

$[\alpha]_D^{26} = -52.5^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例49】

【0162】

5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸から出発して、所望の化合物をベージュ色粉末の形態で得る(収率25%)。

$[\alpha]_D^{22} = +16^\circ$ (c = 0.33; DMSO).

M. p. = 198-199°C.

【実施例50】

【0163】

5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例49で得られた生成物から出発して、5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、74%の収率で、白色粉末の形態で得る(収率74%)。

M. p. = 240°C.

$[\alpha]_D^{23} = -40^\circ$ (c = 0.40; DMSO).

【実施例51】

【0164】

5-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-メチルフェニルボロン酸から出発して、5-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドをベージュ色の結晶の形態で得る(収率80%)。

M. p. = 160-162°C.

$[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$ (c = 0.44; DMSO).

【実施例52】

【0165】

5-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例51で得られた生成物から出発して、5-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、80%の収率で、ベージュ色粉末の形態で得る。

M. p. = 228°C.

$[\alpha]_D^{22} = -73^\circ$ (c = 0.41; DMSO).

【実施例53】

【0166】

5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例36と同様の手順に従い、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から出発して、5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得(収率19%、m. p. = 163-164°C、 $[\alpha]_D^{22} = -14^\circ$ (c = +0.44; DMSO)、かつ、5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得る(収率17%、m. p. = 218-219°C、 $[\alpha]_D^{22} = -62^\circ$ (c = 0.43; DMSO))。

10

20

30

40

50

【実施例 54】

【0167】

5-(3-シアノフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、調製 23 で得られた 5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド、及び、3-シアノフェニルボロン酸から出発して、5-(3-シアノフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 59%)。

M. p. = 130-131°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21^{\circ}$ (c = 0.10; DMSO).

10

【実施例 55】

【0168】

5-(3-シアノフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 54 で得られた化合物から出発して、5-(3-シアノフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 67%)。

M. p. = 172°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -87^{\circ}$ (c = 0.11; DMSO).

20

【実施例 56】

【0169】

4-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、調製 21 で得られた 4-ヨード-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド、及び、4-フルオロフェニルボロン酸から出発して、4-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 47%)。

M. p. = 111°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49^{\circ}$ (c = 0.30; DMSO).

30

【実施例 57】

【0170】

4-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 56 で得られた生成物から出発して、4-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、62%の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 219°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^{\circ}$ (c = 0.32; DMSO).

【実施例 58】

【0171】

5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシド、及び、4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸から出発して、5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 48%)。

M. p. = 161°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16^{\circ}$ (c = 0.27; DMSO).

40

【実施例 59】

50

【0172】

5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例58で得られた化合物から出発して、5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率76%)。

M. p. = 197°C.

$[\alpha]_D^{34} = -75^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例60】

【0173】

5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例27と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸から出発して、5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色固体の形態で得る(収率72%)。

M. p. = 120°C.

$[\alpha]_D^{34} = -20^\circ$ (c = 0.25; DMSO).

【実施例61】

【0174】

5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例60で得られた化合物から出発して、5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率71%)。

M. p. = 217°C.

$[\alpha]_D^{34} = -75^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例62】

【0175】

5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例27と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、3-シアノ-4-フルオロフェニルボロン酸から出発して、5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを白色粉末の形態で得る(収率66%)。

M. p. = 178°C.

$[\alpha]_D^{32} = -13^\circ$ (c = 0.13; DMSO).

【実施例63】

【0176】

5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例62で得られた化合物から出発して、5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る(収率59%)。

M. p. = 197°C.

$[\alpha]_D^{29} = -118^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例64】

【0177】

10

20

30

40

50

5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 66%)。

M. p. = 155 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ (c = 0.30; DMSO).

【実施例 65】

【0178】

5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 64 で得られた化合物から出発して、5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、淡褐色固体の形態で得る (収率 60%)。

M. p. = 165 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ (c = 0.34; DMSO).

【実施例 66】

【0179】

5-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 3-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る (収率 77%)。

M. p. = 112 - 115 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +1^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例 67】

【0180】

5-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 66 で得られた化合物から出発して、5-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 95%)。

M. p. = 200 °C (メタノールから再結晶化)。

$[\alpha]_D^{28} = -72^\circ$ (c = 0.32; DMSO).

【実施例 68】

【0181】

5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、4-メチルエトキシフェニルボロン酸から出発して、5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 55%)。

M. p. = 135 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$ (c = 0.35; DMSO).

【実施例 69】

【0182】

10

20

30

40

50

5-〔4-(1-メチルエトキシ)フェニル〕-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例68で得られた化合物から出発して、5-〔4-(1-メチルエトキシ)フェニル〕-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、綿状の白色固体の形態で得る(収率20%)。

M. p. = 158 °C.

$[\alpha]_D^{29} = -65^\circ$ (c = 0.42; DMSO).

【実施例70】

【0183】

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

10

実施例27と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び3,4-ジメトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率73%)。

M. p. = 145 °C.

$[\alpha]_D^{32} = -8^\circ$ (c = 0.27; DMSO).

【実施例71】

【0184】

20

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例70で得られた化合物から出発して、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率76%)。

M. p. = 211 °C.

$[\alpha]_D^{29} = -41^\circ$ (c = 0.35; DMSO).

【実施例72】

【0185】

2-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

30

実施例27と同様の手順に従い、2-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び4-フルオロフェニルボロン酸から出発して、2-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る(収率64%)。

M. p. = 149 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -91^\circ$ (c = 0.30; DMSO).

【実施例73】

【0186】

40

2-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例72で得られた化合物から出発して、2-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率88%)。

M. p. = 110 °C.

$[\alpha]_D^{28} = -56^\circ$ (c = 0.14; DMSO).

【実施例74】

【0187】

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

50

実施例 27 と同様の手順に従い、調製 24 で得られた 2-クロロ-4-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを得、これを脱アセチル化工程にそのまま用いる。

【実施例 75】

【0188】

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 74 で得られた化合物から出発して、2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、綿状の白色固体の形態で得る (収率 62%)。

M. p. = 101°C.

$[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (c = 0.14; DMSO).

【実施例 76】

【0189】

2-(4-メトキシフェニル)-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、調製 25 で得られた 2-ブロモ-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、及び、4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、2-(4-メトキシフェニル)-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ベージュ色固体の形態で得る (収率 53%)。

M. p. = 113-114°C.

$[\alpha]_D^{27} = -9^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例 77】

【0190】

2-(4-メトキシフェニル)-4-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 76 で得られた化合物から出発して、2-(4-メトキシフェニル)-4-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 33%)。

M. p. = 150-154°C.

$[\alpha]_D^{27} = -44^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例 78】

【0191】

5-[3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニルボロン酸から出発して、5-[3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 82%)。

M. p. = 65°C.

$[\alpha]_D^{29} = +3^\circ$ (c = 0.22; DMSO).

【実施例 79】

【0192】

5-[3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 78 で得られた化合物から出発して、5-[3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシフェニル)]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 45%)。

シロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 67 %）。

M. p. = 181 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -62^\circ$ (c = 0.38; DMSO).

【実施例 80】

【0193】

5-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 30 %）。 10

M. p. = 62 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -4^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例 81】

【0194】

5-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 80 で得られた化合物から出発して、5-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 59 %）。 20

M. p. = 200 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -59^\circ$ (c = 0.36; DMSO).

【実施例 82】

【0195】

5-(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 3,5-ジメチル-4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 52 %）。 30

M. p. = 146 °C.

$[\alpha]_D^{29} = 0^\circ$ (c = 0.22; DMSO).

【実施例 83】

【0196】

5-(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 82 で得られた化合物から出発して、5-(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 72 %）。 40

M. p. = 173 °C.

$[\alpha]_D^{26} = -63^\circ$ (c = 0.23; DMSO).

【実施例 84】

【0197】

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 2,4-ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピリジニル 2,3,4- 50

トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを、灰色がかった白色の泡状物の形態で得る（収率８７％）。

M. p. = 121 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -9^\circ$ (c = 0.25; DMSO).

【実施例８５】

【０１９８】

５－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド

実施例２と同様の手順に従い、実施例８４で得られた化合物から出発して、５－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る（収率７９％）。

10

M. p. = 221 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -62^\circ$ (c = 0.66; DMSO).

【実施例８６】

【０１９９】

５－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド

実施例２７と同様の手順に従い、５－ブromo－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド及び４－フルオロ－２－メトキシフェニルボロン酸から出発して、５－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを、灰色がかった白色の泡状物の形態で得る（収率９２％）。

20

M. p. = 121 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -11^\circ$ (c = 0.23; DMSO).

【実施例８７】

【０２００】

５－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド

実施例６と同様の手順に従い、実施例８６で得られた化合物から出発して、５－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率７１％）。

30

M. p. = 218 – 228 °C (メタノールから再結晶化)。

$[\alpha]_D^{27} = +64^\circ$ (c = 0.54; DMSO).

【実施例８８】

【０２０１】

５－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド

実施例２７と同様の手順に従い、５－ブromo－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド及び２－クロロ－４－フルオロフェニルボロン酸から出発して、５－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－ピリジニル ２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを、灰色がかった白色の泡状物の形態で得る（収率８１％）。

40

M. p. = 115 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -11^\circ$ (c = 0.38; DMSO).

【実施例８９】

【０２０２】

５－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシド

実施例６と同様の手順に従い、実施例８８で得られた化合物から出発して、５－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）－３－ピリジニル５－チオ－β－Ｄ－キシロピラノシドを

50

、白色結晶の形態で得る（収率 78 %）。

M. p. = 208 – 211 °C.

$[\alpha]_D^{27} = -58^\circ$ (c = 0.49; DMSO).

【実施例 90】

【0203】

5 – (4 – シアノ – 3 – フルオロフェニル) – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例 27 と同様の手順に従い、5 – ブロモ – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド及び 3 – フルオロ – 4 – シアノフェニル
10
ボロン酸から出発して、5 – (4 – シアノ – 3 – フルオロフェニル) – 3 – ピリジニル
2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、クリーム色
の固体の形態で得る（収率 65 %）。

M. p. = 223 °C.

$[\alpha]_D^{26} = -2^\circ$ (c = 0.23; DMSO).

【実施例 91】

【0204】

5 – (4 – シアノ – 3 – フルオロフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロ
ピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 90 で得られた化合物から出発して、5 – (4 – シ
20
アノ – 3 – フルオロフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを
、白色結晶の形態で得る（収率 75 %）。

M. p. = 214 °C.

$[\alpha]_D^{26} = -51^\circ$ (c = 0.16; DMSO).

【実施例 92】

【0205】

6 – (4 – メトキシフェニル) – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5
– チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例 43 と同様の手順に従い、4 – メトキシフェニルボロン酸及び調製 26 で得られた
6 – ブロモ – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キ
30
シロピラノシドから出発して、6 – (4 – メトキシフェニル) – 3 – ピリジニル 2, 3
、4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、白味があった粉末
の形態で得る（収率 28 %）。

M. p. = 208 °C (酢酸エチルから結晶化)。

$[\alpha]_D^{29} = +12^\circ$ (c = 0.25; DMSO).

【実施例 93】

【0206】

6 – (4 – メトキシフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 92 で得られた化合物から出発して、6 – (4 – メ
40
トキシフェニル) – 3 – ピリジニル 5 – チオ – β – D – キシロピラノシドを、白色粉末の
形態で得る（収率 74 %）。

M. p. = 164 °C.

$[\alpha]_D^{29} = -37^\circ$ (c = 0.23; DMSO).

【実施例 94】

【0207】

6 – [4 – (ヒドロキシメチル) フェニル] – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O –
アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノシド

実施例 43 と同様の手順に従い、4 – (ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸及び調製 2
6 で得られた 6 – ブロモ – 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チ
50
オ – β – D – キシロピラノシドから出発して、6 – [4 – (ヒドロキシメチル) フェニル]
– 3 – ピリジニル 2, 3, 4 – トリー – O – アセチル – 5 – チオ – β – D – キシロピラノ

シドを、白色粉末の形態で得る（収率 29 %）。

M. p. = 157 °C.

$[\alpha]_D^{29} = +12^\circ$ (c = 0.42; DMSO).

【実施例 95】

【0208】

6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 94 で得られた化合物から出発して、6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る（収率 68 %）。 10

M. p. = 215 °C（水から結晶化）。

$[\alpha]_D^{28} = -18^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

【実施例 96】

【0209】

6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 43 と同様の手順に従い、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸及び調製 26 で得られた 6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る（収率 25 %）。 20

M. p. = 178-180 °C.

$[\alpha]_D^{23} = +7^\circ$ (c = 0.34; DMSO).

【実施例 97】

【0210】

6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 96 で得られた化合物から出発して、6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る（収率 90 %）。 30

M. p. = 194-195 °C（メタノールから結晶化）。

$[\alpha]_D^{28} = -41^\circ$ (c = 0.34; DMSO).

【実施例 98】

【0211】

6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 43 と同様の手順に従い、4-メチルフェニルフェニルボロン酸及び調製 26 で得られた 6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る（収率 25 %）。 40

M. p. = 150-152 °C.

$[\alpha]_D^{31} = +10^\circ$ (c = 0.32; DMSO).

【実施例 99】

【0212】

6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 98 で得られた化合物から出発して、6-(4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る（収率 84 %）。

M. p. = 191 °C. 50

$[\alpha]_D^{31} = -48^\circ$ ($c = 0.33$; DMSO).

【実施例100】

【0213】

4-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-メトキシフェニルボロン酸及び調製27で得られた4-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、4-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率29%)。

10

M. p. = 193°C (2-プロパノールから結晶化)

$[\alpha]_D^{30} = -93^\circ$ ($c = 0.26$; DMSO).

【実施例101】

【0214】

4-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例100で得られた化合物から出発して、4-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ピンク色粉末の形態で得る(収率66%)。

M. p. = 228°C (メタノールから結晶化)

$[\alpha]_D^{32} = -80^\circ$ ($c = 0.54$; DMSO).

20

【実施例102】

【0215】

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、淡いピンク色粉末の形態で得る(収率64%)。

M. p. = 150-152°C.

$[\alpha]_D^{31} = +5^\circ$ ($c = 0.16$; DMSO).

30

【実施例103】

【0216】

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例102で得られた化合物から出発して、5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率80%)。

M. p. = 200°C (メタノールから結晶化)。

$[\alpha]_D^{28} = -63^\circ$ ($c = 0.48$; DMSO).

40

【実施例104】

【0217】

5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、4-メトキシ-2-メチルフェニルボロン酸から出発して、5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る(収率32%)。

M. p. = 283°C (2-プロパノールから結晶化)。

$[\alpha]_D^{29} = -6^\circ$ ($c = 0.35$; DMSO).

【実施例105】

50

【0218】

5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例104で得られた化合物から出発して、5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、灰色粉末の形態で得る(収率68%)。

M. p. = 231°C (水から結晶化)。

$[\alpha]_D^{29} = -57^\circ$ (c = 0.32; DMSO)。

【実施例106】

【0219】

10

5-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、3-クロロ-4-メチルフェニルボロン酸から出発して、5-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ピンク色の粉末の形態で得る(収率31%)。

M. p. = 159°C.

$[\alpha]_D^{27} = -14^\circ$ (c = 0.19; DMSO)。

【実施例107】

【0220】

20

5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例106で得られた化合物から出発して、5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、灰色結晶の形態で得る(収率25%)。

M. p. = 213°C (2-プロパノールから結晶化)。

$[\alpha]_D^{30} = -22^\circ$ (c = 0.17; DMSO)。

【実施例108】

【0221】

30

5-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、3, 4-ジメチルフェニルボロン酸から出発して、5-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率50%)。

M. p. = 131°C.

$[\alpha]_D^{27} = -5^\circ$ (c = 0.15; DMSO)。

【実施例109】

【0222】

40

5-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例108で得られた化合物から出発して、5-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率31%)。

M. p. = 184°C.

$[\alpha]_D^{28} = -57^\circ$ (c = 0.22; DMSO)。

【実施例110】

【0223】

50

5-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、2-クロロ-4-メチルフェニルボロン酸から出発して

、5-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ベージュ色粉末の形態で得る(収率50%)。

M. p. = 162 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -8^\circ$ (c = 0.27; DMSO).

【実施例111】

【0224】

5-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例110で得られた化合物から出発して、5-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る(収率58%)。

10

M. p. = 207 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -48^\circ$ (c = 0.15; DMSO).

【実施例112】

【0225】

5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例43と同様の手順に従い、2-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸から出発して、5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る(収率32%)。

20

M. p. = 126 °C.

$[\alpha]_D^{30} = -11^\circ$ (c = 0.41; DMSO).

【実施例113】

【0226】

5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例112で得られた化合物から出発して、5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ベージュ色の針状物の形態で得る(収率53%)。

30

M. p. = 218 °C (エタノール/水混合物から結晶化)。

$[\alpha]_D^{26} = -43^\circ$ (c = 0.16; DMSO).

【実施例114】

【0227】

5-メチルスルホニル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例30と同様の手順に従い、調製31で得られた5-メチルスルホニル-3-ピリジノールから出発して、5-メチルスルホニル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、クリーム色粉末の形態で得る(収率18%)。

40

M. p. = 193 °C.

$[\alpha]_D^{29} = +162^\circ$ (c = 0.50; CHCl₃).

【実施例115】

【0228】

5-メチルスルホニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例114で得られた化合物から出発して、5-メチルスルホニル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色小片の形態で得る(収率90%)。

M. p. = 183 °C.

50

$[\alpha]_D^{29} = +248^\circ$ ($c = 0.30$; H_2O).

【実施例 116】

【0229】

6- { [(フェニルメチル) アミノ] カルボニル} - 3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-
-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
キシロピラノシルブロミド及び調製 34 で得られた 5-ヒドロキシー-N-(フェニルメチ
ル)-2-ピリジンカルボキサミドから出発して、6- { [(フェニルメチル) アミノ]
カルボニル} - 3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
キシロピラノシドを、ベージュ色固体の形態で得る (収率 31%)。 10

M. p. = 177-178°C.

$[\alpha]_D^{30} = -13^\circ$ ($c = 0.17$; DMSO).

【実施例 117】

【0230】

6- { [(フェニルメチル) アミノ] カルボニル} - 3-ピリジニル 5-チオ-β-D-
キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 116 で得られた化合物から出発して、6- { [(
フェニルメチル) アミノ] カルボニル} - 3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラ
ノシドを、黄色結晶の形態で得る (収率 86%)。 20

M. p. = 89-91°C.

$[\alpha]_D^{30} = -52^\circ$ ($c = 0.15$; DMSO).

【実施例 118】

【0231】

5-アセチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、調製 35 で得られた 5-アセチル-3-ピリジノールか
ら出発して、5-アセチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チ
オ-β-D-キシロピラノシドを、明るい黄色粉末の形態で得る (収率 20%)。 30

M. p. = 157°C.

$[\alpha]_D^{27} = -7^\circ$ ($c = 0.21$; DMSO).

【実施例 119】

【0232】

5-アセチル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 118 で得られた化合物から出発して、5-アセチ
ル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ピンク色の針状物の形態で
得る (収率 50%)。 40

M. p. = 209°C.

$[\alpha]_D^{27} = -93^\circ$ ($c = 0.19$; DMSO).

【実施例 120】

【0233】

4-アセチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
キシロピラノシド

実施例 30 と同様の手順に従い、4-アセチル-3-ピリジノールから出発して、4-ア
セチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロ
ピラノシドを得、これを中間の精製を行うことなく脱アセチル化工程にそのまま用いる。 50

【実施例 121】

【0234】

4-アセチル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 120 で得られた化合物から出発して、4-アセチ
ル-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、黄色粉末の形態で得る (収 50

率 23%)。

M. p. = 163°C (2-プロパノールから結晶化)。

$[\alpha]_D^{29} = -83^\circ$ (c = 0.23; DMSO)。

【実施例 122】

【0235】

2-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
0.8 g (1.8 mM) の調製 28 で得られた 2-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、0.325 g (2.14 mM) の 4-メトキシフェニル硼酸、0.8 g (0.08 mM) の、樹脂上に担持されたスズキ (Suzuki) 触媒 (Argonaut, PSPPH₃Pd 樹脂)、1.16 g (3.56 mM) の炭酸セシウム、5 ml の DME 及び 4 ml のメタノールの混合物を、マイクロ波に適した反応器内に入れる。混合物を 120°C で 30 分、マイクロ波で加熱する。ろ過後、メタノールでのすすぎ及び溶媒の蒸発により得られた残渣を、まず、純粋なジクロロメタンを、次いで、ジクロロメタン/メタノール混合物 (9/1; v/v) を溶出液として用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィーに直接供した。得られた泡状物を、エーテルから結晶化して、所望の生成物を白色粉末の形態で得る (収率 = 65%)。

10

M. p. = 137°C.

$[\alpha]_D^{33} = -79^\circ$ (c = 0.17; DMSO)。

【実施例 123】

【0236】

5-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例 122 と同様の手順に従い、3-フルオロフェニル硼酸及び 5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、5-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 67%)。

M. p. = 182-184°C.

$[\alpha]_D^{28} = -55^\circ$ (c = 0.11; DMSO)。

【実施例 124】

【0237】

6-(3-アセチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例 122 と同様の手順に従い、3-アセチルフェニル硼酸及び調製 26 で得られた 6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、6-(3-アセチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 44%)。

M. p. = 159-163°C (水から結晶化)。

$[\alpha]_D^{31} = -38^\circ$ (c = 0.10; DMSO)。

【実施例 125】

【0238】

6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
実施例 122 と同様の手順に従い、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸及び調製 26 で得られた 6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る (収率 31%)。

40

M. p. = 184-186°C (水から結晶化)。

$[\alpha]_D^{31} = -34^\circ$ (c = 0.10; DMSO)。

【実施例 126】

【0239】

50

5-(2-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
 実施例122と同様の手順に従い、2-フルオロフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-
 ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドか
 ら出発して、5-(2-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロ
 ピラノシドを、白色粉末の形態で得る(収率51%)。

M. p. = 206-208°C.

$[\alpha]_D^{32} = -63^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

【実施例127】

【0240】

2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシ
 ロピラノシド 10

実施例122と同様の手順に従い、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸及び
 調製28で得られた2-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-
 チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、2-[4-(トリフルオロメトキシ)
 フェニル]-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で
 得る(収率33%)。

M. p. = 114-119°C (水から結晶化)。

$[\alpha]_D^{30} = -38^\circ$ (c = 0.15; DMSO).

【実施例128】

【0241】 20

2-(3-アセチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド
 実施例122と同様の手順に従い、3-アセチルフェニルボロン酸及び調製28で得られ
 た2-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
 キシロピラノシドから出発して、2-(3-アセチルフェニル)-3-ピリジニル5-チ
 オ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る(収率44%)。

M. p. = 128-133°C (水から結晶化)。

$[\alpha]_D^{30} = -117^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例129】

【0242】

6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド 30
 実施例122と同様の手順に従い、4-フルオロフェニルボロン酸及び調製26で得られ
 た6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-
 キシロピラノシドから出発して、6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チ
 オ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率46%)。

M. p. = 180-183°C.

$[\alpha]_D^{30} = -50^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例130】

【0243】

5-(2-シアノフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラノシド 40
 実施例122と同様の手順に従い、2-シアノフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-ピ
 リジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから
 出発して、5-(2-シアノフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロピラ
 ノシドを、白色固体の形態で得る(収率67%)。

M. p. = 177-179°C.

$[\alpha]_D^{28} = -74^\circ$ (c = 0.15; DMSO).

【実施例131】

【0244】

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ-β-D-キシロ
 ピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸及び5- 50

ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロ
ピラノシドから出発して、5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル
5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る(収率59%)。

M. p. = 200-201°C.

$[\alpha]_D^{28} = -74^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例132】

【0245】

5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロピラノ
シド

実施例122と同様の手順に従い、3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸及び5-ブロモ
-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノ
シドから出発して、5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -
D-キシロピラノシドを、ベージュ色粉末の形態で得る(収率44%)。

10

M. p. = 198-203°C.

$[\alpha]_D^{30} = 0^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例133】

【0246】

5-(2-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、2-メトキシフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-
ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドか
ら出発して、5-(2-メトキシフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロ
ピラノシドを、ベージュ色粉末の形態で得る(収率69%)。

20

M. p. = 209-211°C.

$[\alpha]_D^{29} = -94^\circ$ (c = 0.14; DMSO).

【実施例134】

【0247】

2-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロ
ピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、4-メトキシフェニルボロン酸及び調製29で得られ
た2-ヨード-6-メチル-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チ
オ- β -D-キシロピラノシドから出発して、2-(4-メトキシフェニル)-6-メチ
ル-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロピラノシドを、淡褐色粉末の形態で得る(
収率70%)。

30

M. p. = 86-90°C.

$[\alpha]_D^{28} = -25^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例135】

【0248】

5-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、4-クロロフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-ピ
リジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロピラノシドから
出発して、5-(4-クロロフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロピラ
ノシドを、灰色がかった白色結晶の形態で得る(収率74%)。

40

M. p. = 202-203°C.

$[\alpha]_D^{29} = -47^\circ$ (c = 0.48; DMSO).

【実施例136】

【0249】

5-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル5-チオ- β -D-キシロ
ピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、4-メトキシ-3-メチルフェニルボロン酸及び5-
ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ- O -アセチル-5-チオ- β -D-キシロ

50

ピラノシドから出発して、5-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率21%)。

M. p. = 181°C.

$[\alpha]_D^{23} = +55^\circ$ (c = 0.13; DMSO).

【実施例137】

【0250】

5-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、2,4-ジメトキシフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、5-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る(収率71%)。

10

M. p. = 184°C.

$[\alpha]_D^{29} = -66^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例138】

【0251】

5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例122と同様の手順に従い、2-フルオロ-5-メチルフェニルボロン酸及び5-ブロモ-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る(収率48%)。

20

M. p. = 198°C (エタノール/水混合物から結晶化)。

$[\alpha]_D^{30} = -58^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例139】

【0252】

5-(フェニルスルホニル)-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

0.495 g (1 mM) の5-ヨード-3-ピリジニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、4 ml のDMSO、0.025 g (0.05 mM) のベンゼン/銅トリフルオロメタンズルホネート酸錯体、0.196 g (1.2 mM) の亜硫酸フェニル及び0.0088 g (0.1 mM) のN,N'-ジメチルエチレンジアミンを、マイクロ波に適合した反応器内で、アルゴン雰囲気下で混合する。混合物を130°Cで3時間、マイクロ波により加熱する。水を冷却した反応混合物に添加し、酢酸エチルを用いて抽出を行う。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、トルエン/アセトン混合物(9/1; v/v)を溶出液として用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を、43%の収率で、白色固体の形態で得る。

30

M. p. = 97-99°C.

$[\alpha]_D^{30} = -48^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

40

【実施例140】

【0253】

5-(フェニルスルホニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例139で得られた化合物から出発して、5-(フェニルスルホニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、綿状の白色固体の形態で得る(収率76%)。

M. p. = 86°C.

$[\alpha]_D^{29} = -75^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例141】

【0254】

50

5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-
 O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 139 と同様の手順に従い、5-ヨード-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-
 O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及び 4-フルオロフェニルスルフィネ-
 ートから出発して、5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル 2
 , 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形
 態で得る(収率 24%)。

M. p. = 128°C.

$[\alpha]_D^{29} = -55^\circ$ (c = 0.26; DMSO).

【実施例 142】

【0255】

5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシ
 ロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 141 で得られた化合物から出発して、5-[(4-
 フルオロフェニル)スルホニル]-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシ
 ドを、綿状の白色固体の形態で得る(収率 90%)。

M. p. = 93-96°C.

$[\alpha]_D^{29} = -95^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例 143】

【0256】

5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-
 アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

0.5 g (1.11 mM) の 5-ブromo-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセ
 チル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、10 ml の DME、0.027 g (0.0
 33 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウ
 ム(II) ジクロロメタン、0.564 g (2.23 mM) のビスピナコールボラン及び
 0.379 g (3.86 mM) の酢酸カリウムを、マイクロ波に適合した反応器内で、アル
 ギン雰囲気下で混合する。混合物を 110°C で 30 分、マイクロ波により加熱し、冷却
 し、ろ過する。0.47 g (2.23 mM) の 2, 4, 6-トリフルオロ-1-ブromoベ
 ンゼン、0.091 g (0.11 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェ
 ロセン] ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン、及び、0.177 g (1.67
 mM) の炭酸ナトリウムの 1 ml の水中の溶液をろ液に添加する。反応混合物を 130°C
 で 30 分、マイクロ波で加熱する。冷却した媒体に水を添加し、酢酸エチルを用いて抽出
 を行う。有機相を、重炭酸ナトリウム水溶液で、次いで、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで
 乾燥し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物(8/2;
 v/v)を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、所
 望の生成物を、39%の収率で、白色固体の形態で得る。

M. p. = 143°C.

$[\alpha]_D^{27} = -21^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例 144】

【0257】

5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロ
 ピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 143 で得られた化合物から出発して、5-(2,
 4, 6-トリフルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド
 を、白色固体の形態で得る(収率 56%)。

M. p. = 228°C.

$[\alpha]_D^{28} = -63^\circ$ (c = 0.22; DMSO).

【実施例 145】

【0258】

10

20

30

40

50

5-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

0.334 g (1.5 mM) の 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロアニソール、12 ml の DME、0.569 g (2.25 mM) のビスピナコールボラン、0.036 g (0.045 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン及び 0.441 g (4.5 mM) の酢酸ナトリウムを、マイクロ波に適合した反応器内で混合する。反応器を、110℃で30分、マイクロ波により加熱する。冷却後、反応混合物をろ過し、次いで、0.672 g (1.8 mM) の 5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、1.122 g (0.12 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン、及び、0.196 g (1.8 mM) の炭酸ナトリウムの 1.5 ml の水中の溶液を、ろ液に添加する。混合物を、130℃で30分、マイクロ波により加熱する。水を、冷却した反応混合物に添加し、抽出を酢酸エチルで行う。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、ジクロロメタン/メタノール混合物 (99/1; v/v) を溶出液として用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製する。得られた生成物を、エーテルから再結晶化し、ろ別して、所望の生成物を、収率64%で、白色粉末の形態で得る。

M. p. = 203℃.

$[\alpha]_D^{29} = -18^\circ$ (c = 0.30; DMSO).

【実施例146】

【0259】

5-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例6と同様の手順に従い、実施例145で得られた化合物から出発して、5-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色粉末の形態で得る (収率74%)。

M. p. = 203℃.

$[\alpha]_D^{29} = -64^\circ$ (c = 0.35; DMSO).

【実施例147】

【0260】

5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例145と同様の手順に従い、2-ブロモ-5-フルオロベンズニトリルから出発して、5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、クリーム色固体の形態で得る (収率29%)。

M. p. = 170-172℃.

$[\alpha]_D^{23} = -23^\circ$ (c = 0.14; DMSO).

【実施例148】

【0261】

5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例2と同様の手順に従い、実施例147で得られた化合物から出発して、5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、ベージュ色固体の形態で得る (収率70%)。

M. p. = 198-200℃ (ジエチルエーテルから結晶化)。

$[\alpha]_D^{23} = -70^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例149】

【0262】

10

20

30

40

50

5-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 145 と同様の手順に従い、4-ブロモ-2-メチルベンゾニトリルから出発して、5-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、灰色がかった白色固体の形態で得る (収率 61%)。

M. p. = 74-80 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -15^\circ$ (c = 0.16; DMSO).

【実施例 150】

【0263】

5-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 149 で得られた化合物から出発して、5-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る (収率 79%)。

M. p. = 198-200 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -72^\circ$ (c = 0.25; DMSO).

【実施例 151】

【0264】

5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 145 と同様の手順に従い、4-ブロモ-2-メチルベンゾニトリルから出発して、5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る (収率 39%)。

M. p. = 148-150 °C (酢酸エチルから結晶化した)。

$[\alpha]_D^{24} = -6^\circ$ (c = 0.16; DMSO).

【実施例 152】

【0265】

5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 151 で得られた化合物から出発して、5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る (収率 35%)。

M. p. = 202-204 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$ (c = 0.10; DMSO).

【実施例 153】

【0266】

5-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 145 と同様の手順に従い、4-ブロモ-3-メチルベンゾニトリルから出発して、5-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、灰色がかった白色結晶の形態で得る (収率 54%)。

M. p. = 136-138 °C (ジエチルエーテルから結晶化した)。

$[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ (c = 0.18; DMSO).

【実施例 154】

【0267】

5-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

10

20

30

40

50

実施例 2 と同様の手順に従い、実施例 1 5 3 で得られた化合物から出発して、5-（4-シアノ-2-メチルフェニル）-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る（収率 73%）。

M. p. = 202-206 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -62^\circ$ (c = 0.17; DMSO).

【実施例 1 5 5】

【0 2 6 8】

5-（3, 4-ジシアノフェニル）-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 1 4 5 と同様の手順に従い、4-ヨード-1, 2-ベンゼンジカルボニトリルから出発して、5-（3, 4-ジシアノフェニル）-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る（収率 45%）。 10

M. p. = 114 °C.

$[\alpha]_D^{28} = -11^\circ$ (c = 0.39; DMSO).

【実施例 1 5 6】

【0 2 6 9】

5-（3, 4-ジシアノフェニル）-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 1 5 5 で得られた化合物から出発して、5-（3, 4-ジシアノフェニル）-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色結晶の形態で得る（収率 19%）。 20

M. p. = 192 °C（メタノールから結晶化した）。

$[\alpha]_D^{28} = -43^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【実施例 1 5 7】

【0 2 7 0】

6-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 4 3 と同様の手順に従い、〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕ボロン酸及び 6-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドから出発して、所望の化合物を、灰色粉末の形態で得る（収率 14%）。 30

M. p. = 212 °C.

$[\alpha]_D^{28} = +14^\circ$ (c = 0.12; DMSO).

【実施例 1 5 8】

【0 2 7 1】

6-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 1 5 7 で得られた生成物から出発して、6-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕-3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、白色固体の形態で得る（収率 72%）。 40

M. p. = 221 °C.

$[\alpha]_D^{26} = -15^\circ$ (c = 0.13; DMSO).

【実施例 1 5 9】

【0 2 7 2】

5-〔（N, N-ジエチルアミノ）カルボニル〕-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

5-ブロモ-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド及びビスピナコールボランから出発して、実施例 1 4 3 の最初の部分と同様の手順に従う。反応混合物をろ過及び蒸発した後、残渣を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、褐色油状物を得 50

、これをエチルエーテル／ジイソプロピルエーテル混合物で粉末化して、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを得る。得られた生成物を、次の工程に直接用いる。

【0273】

1 g (2.02 mM) の 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド、0.5 ml (3.95 mM) の ジエチルカルバモイルクロリド、50 mg (0.06 mM) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン及び 15 ml の THF を、アルゴン雰囲気下で、マイクロ波に適合した反応器内に入れる。混合物を 110℃ で 30 分、マイクロ波で加熱する。冷却した反応混合物をろ過し、次いで減圧下で濃縮する。蒸発残渣を、純粋なジクロロメタン、次いでジクロロメタン／メタノール混合物 (9/1; v/v) を溶出液として用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。エーテル／イソプロピルエーテル混合物で洗浄後、得られた褐色固体を、実施例 160 に記載の脱アセチル化反応にそのまま用いる。

10

【実施例 160】

【0274】

5-[(N, N-ジエチルアミノ) カルボニル] -3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

20

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 159 で得られた生成物から出発して、5-[(N, N-ジエチルアミノ) カルボニル] -3-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、59% の収率で、ベージュ色の固体として得る。

M. p. = 143℃ (水から結晶化)

$[\alpha]_D^{25} = -53^\circ$ (c = 0.11; DMSO).

【実施例 161】

【0275】

2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 76 と同様の手順に従い、4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸から出発して、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ピリジニル 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、72% の収率で、白色固体の形態で得る。

30

M. p. = 137℃.

$[\alpha]_D^{29} = -14^\circ$ (c = 0.28; DMSO).

【実施例 162】

【0276】

2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシド

実施例 6 と同様の手順に従い、実施例 161 で得られた生成物から出発して、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ピリジニル 5-チオ-β-D-キシロピラノシドを、70% の収率で、白色固体の形態で得る。

40

M. p. = 147℃ (水/DMSO 混合物から結晶化)

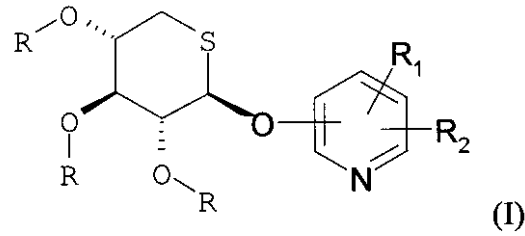
$[\alpha]_D^{32} = -52^\circ$ (c = 0.20; DMSO).

【0277】

上記式 I の化合物の構造を、以下の表にまとめる。

【0278】

【表 1】



実施例	Nの位置	R ₁		R ₂	R
		X			
1	3	6-アセチル		H	Ac
2	3	6-アセチル		H	H
3	3	2-アセチル		H	Ac
4	3	2-アセチル		H	H
5	3	2-CO	4-シアノフェニル	H	Ac
6	3	2-CO	4-シアノフェニル	H	H
7	3	6-CO	4-(トリフルオロメチル)フェニル	H	Ac
8	3	6-CO	4-(トリフルオロメチル)フェニル	H	H
9	3	6-sb	4-シアノフェニル	H	Ac
10	3	6-sb	4-シアノフェニル	H	H
11	3	2-sb	4-シアノフェニル	H	Ac
12	3	2-sb	4-シアノフェニル	H	H
13	3	5-sb	フェニル	H	Ac
14	3	5-sb	フェニル	H	H
15	3	5-sb	4-シアノフェニル	H	Ac
16	3	5-sb	4-シアノフェニル	H	H
17	3	6-SO ₂	4-シアノフェニル	H	Ac
18	3	6-SO ₂	4-シアノフェニル	H	H
19	3	2-メチルスルホニル		H	Ac
20	3	2-メチルスルホニル		H	H
21	3	6-メチルスルホニル		H	Ac
22	3	6-メチルスルホニル		H	H
23	3	2-sb	フェニル	H	Ac

24	3	2-sb	フェニル	H	H
25	3	5-O	フェニル	H	Ac
26	3	5-O	フェニル	H	H
27	3	4-sb	4-シアノフェニル	H	Ac
28	3	4-sb	4-シアノフェニル	H	H
29	3	5-CO	ベンジルアミノ	H	H
30	3	6-sb	フェニル	5-F	Ac
31	3	6-sb	フェニル	5-F	H
32	3	5-sb	4-シアノフェニル	2-F	Ac
33	3	5-sb	4-シアノフェニル	2-F	H
34	3	4-sb	トリフルオロメチルフェニル	H	Ac
35	3	4-sb	トリフルオロメチルフェニル	H	H
36	3	5-sb	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	H	H
37	3	5-sb	3-アセチルフェニル	H	H
38	3	5-sb	4-フルオロフェニル	H	H
39	3		2-(1-ピペリジニル)カルボニル	H	Ac
40	3		2-(1-ピペリジニル)カルボニル	H	H
41	3		2-(ジメチルアミノカルボニル)	H	Ac
42	3		2-(ジメチルアミノカルボニル)	H	H
43	3	5-sb	4-メトキシフェニル	H	Ac
44	3	5-sb	4-メトキシフェニル	H	H
45	3	5-sb	4-(ヒドロキシメチル)フェニル	H	Ac
46	3	5-sb	4-(ヒドロキシメチル)フェニル	H	H
47	3	5-sb	4-(1-ピペリジニル)フェニル	H	Ac
48	3	5-sb	4-(1-ピペリジニル)フェニル	H	H
49	3	5-sb	4-(ジメチルアミノ)フェニル	H	Ac
50	3	5-sb	4-(ジメチルアミノ)フェニル	H	H
51	3	5-sb	4-メチルフェニル	H	Ac
52	3	5-sb	4-メチルフェニル	H	H
53	3	5-sb	4-(トリフルオロメチル)フェニル	H	Ac
53'	3	5-sb	4-(トリフルオロメチル)フェニル	H	H
54	3	5-sb	3-シアノフェニル	H	Ac
55	3	5-sb	3-シアノフェニル	H	H
56	3	4-sb	4-フルオロフェニル	H	Ac

10

20

30

40

57	3	4-sb	4-フルオロフェニル	H	H
58	3	5-sb	4-フルオロ-3-メチルフェニル	H	Ac
59	3	5-sb	4-フルオロ-3-メチルフェニル	H	H
60	3	5-sb	4-フルオロ-2-メチルフェニル	H	Ac
61	3	5-sb	4-フルオロ-2-メチルフェニル	H	H
62	3	5-sb	3-シアノ-4-フルオロフェニル	H	Ac
63	3	5-sb	3-シアノ-4-フルオロフェニル	H	H
64	3	5-sb	3-クロロ-4-メトキシフェニル	H	Ac
65	3	5-sb	3-クロロ-4-メトキシフェニル	H	H
66	3	5-sb	3-メトキシフェニル	H	Ac
67	3	5-sb	3-メトキシフェニル	H	H
68	3	5-sb	4-(1-メチルエトキシ)フェニル	H	Ac
69	3	5-sb	4-(1-メチルエトキシ)フェニル	H	H
70	3	5-sb	3,4-ジメトキシフェニル	H	Ac
71	3	5-sb	3,4-ジメトキシフェニル	H	H
72	3	2-sb	4-フルオロフェニル	H	Ac
73	3	2-sb	4-フルオロフェニル	H	H
74	3	2-sb	4-メトキシフェニル	4-メチル	Ac
75	3	2-sb	4-メトキシフェニル	4-メチル	H
76	4	2-sb	4-メトキシフェニル	H	Ac
77	4	2-sb	4-メトキシフェニル	H	H
78	3	5-sb	3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル	H	Ac
79	3	5-sb	3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル	H	H
80	3	5-sb	2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル	H	Ac
81	3	5-sb	2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル	H	H
82	3	5-sb	3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル	H	Ac
83	3	5-sb	3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル	H	H
84	3	5-sb	2,4-ジフルオロフェニル	H	Ac
85	3	5-sb	2,4-ジフルオロフェニル	H	H
86	3	5-sb	4-フルオロ-2-メトキシフェニル	H	Ac
87	3	5-sb	4-フルオロ-2-メトキシフェニル	H	H
88	3	5-sb	2-クロロ-4-フルオロフェニル	H	Ac
89	3	5-sb	2-クロロ-4-フルオロフェニル	H	H
90	3	5-sb	4-シアノ-3-フルオロフェニル	H	Ac

10

20

30

40

91	3	5-sb	4-シアノ-3-フルオロフェニル	H	H
92	3	6-sb	4-メトキシフェニル	H	Ac
93	3	6-sb	4-メトキシフェニル	H	H
94	3	6-sb	4-ヒドロキシメチルフェニル	H	Ac
95	3	6-sb	4-ヒドロキシメチルフェニル	H	H
96	3	6-sb	4-トリフルオロメチルフェニル	H	Ac
97	3	6-sb	4-トリフルオロメチルフェニル	H	H
98	3	6-sb	4-メチルフェニル	H	Ac
99	3	6-sb	4-メチルフェニル	H	H
100	3	4-sb	4-メトキシフェニル	H	Ac
101	3	4-sb	4-メトキシフェニル	H	H
102	3	5-sb	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	H	Ac
103	3	5-sb	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	H	H
104	3	5-sb	4-メトキシ-2-メチルフェニル	H	Ac
105	3	5-sb	4-メトキシ-2-メチルフェニル	H	H
106	3	5-sb	3-フルオロ-4-メチルフェニル	H	Ac
107	3	5-sb	3-フルオロ-4-メチルフェニル	H	H
108	3	5-sb	3,4-ジメチルフェニル	H	Ac
109	3	5-sb	3,4-ジメチルフェニル	H	H
110	3	5-sb	2-クロロ-4-メチルフェニル	H	Ac
111	3	5-sb	2-クロロ-4-メチルフェニル	H	H
112	3	5-sb	2-クロロ-4-メトキシフェニル	H	Ac
113	3	5-sb	2-クロロ-4-メトキシフェニル	H	H
114	3		5-メチルスルホニル	H	Ac
115	3		5-メチルスルホニル	H	H
116	3		6-[(フェニルメチル)アミノ]カルボニル	H	Ac
117	3		6-[(フェニルメチル)アミノ]カルボニル	H	H
118	3		5-アセチル	H	Ac
119	3		5-アセチル	H	H
120	3		4-アセチル	H	Ac
121	3		4-アセチル	H	H
122	3	2-sb	4-メトキシフェニル	H	H
123	3	5-sb	3-フルオロフェニル	H	H
124	3	6-sb	3-アセチルフェニル	H	H

10

20

30

40

125	3	6-sb	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	H	H
126	3	5-sb	2-フルオロフェニル	H	H
127	3	2-sb	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	H	H
128	3	2-sb	3-アセチルフェニル	H	H
129	3	6-sb	4-フルオロフェニル	H	H
130	3	5-sb	2-シアノフェニル	H	H
131	3	5-sb	3-クロロ-4-フルオロフェニル	H	H
132	3	5-sb	3,4-ジフルオロフェニル	H	H
133	3	5-sb	2-メトキシフェニル	H	H
134	3	2-sb	4-メトキシフェニル	6-メチル	H
135	3	5-sb	4-クロロフェニル	H	H
136	3	5-sb	4-メトキシ-3-メチルフェニル	H	H
137	3	5-sb	2,4-ジメトキシフェニル	H	H
138	3	5-sb	2-フルオロ-5-メチルフェニル	H	H
139	3	5-SO ₂	フェニル	H	Ac
140	3	5-SO ₂	フェニル	H	H
141	3	5-SO ₂	4-フルオロフェニル	H	Ac
142	3	5-SO ₂	4-フルオロフェニル	H	H
143	3	5-sb	2,4,6-トリフルオロフェニル	H	Ac
144	3	5-sb	2,4,6-トリフルオロフェニル	H	H
145	3	5-sb	3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル	H	Ac
146	3	5-sb	3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル	H	H
147	3	5-sb	2-シアノ-4-フルオロフェニル	H	Ac
148	3	5-sb	2-シアノ-4-フルオロフェニル	H	H
149	3	5-sb	4-シアノ-3-メチルフェニル	H	Ac
150	3	5-sb	4-シアノ-3-メチルフェニル	H	H
151	3	5-sb	3-クロロ-4-シアノフェニル	H	Ac
152	3	5-sb	3-クロロ-4-シアノフェニル	H	H
153	3	5-sb	4-シアノ-2-メチルフェニル	H	Ac
154	3	5-sb	4-シアノ-2-メチルフェニル	H	H
155	3	5-sb	3,4-ジシアノフェニル	H	Ac
156	3	5-sb	3,4-ジシアノフェニル	H	H
157	3	6-sb	4-(1-ピペリジニル)フェニル	H	Ac
158	3	6-sb	4-(1-ピペリジニル)フェニル	H	H
159	3		5-[(N,N-ジエチルアミノ)カルボニル]	H	Ac
160	3		5-[(N,N-ジエチルアミノ)カルボニル]	H	H
161	4	2-sb	4-フルオロ-2-メチルフェニル	H	Ac
162	4	2-sb	4-フルオロ-2-メチルフェニル	H	H

【0279】

A c = C O C H₃

s b = 炭素－炭素一重結合

【0280】

本発明の化合物の抗血栓活性を、静脈血栓症を再現する試験により、ラットにおいて *in vivo* で調査した。

【0281】

静脈血栓症は、Thromb. Haemost., 1992, 67 (1), 176-179 に記載のプロトコルに従って誘発した。経口活性を、以下の実施プロトコルに従って調査した。

10

【0282】

実験を、それぞれ10匹の群に分けた体重250～280gの絶食していない雄のWistarラットについて行う。試験生成物を、メチルセルロースの溶液（水中0.5%）に溶解又は懸濁して経口投与（挿管法）する。化合物の濃度を、吸収される溶液の量が経口投与で10ml/kgとなるように計算する。生成物の投与後T時間（2又は8時間）で血栓症を誘発し、形成した血栓を取り出して計量する。この血栓症を誘発するために、WESSLER (J. Applied Physiol., 1959, 943-946) に記載の技術に従って過凝固下で静脈うっ血を形成し、用いた過凝固剤は、Biogenic (Montpellier) により供給される、濃度7.5nKat/kgの活性化因子X (Xa) の溶液である。過凝固剤の注射の厳密には10秒後に静脈うっ血を行う。異なる用量を投与した後、試験化合物の活性を確認する。化合物の投与の2時間又は8時間後、血栓症を誘発した。例示のため、上記試験の結果を、いくつかの本発明の化合物について以下の表に示す（活性は、本発明の化合物の存在下で観察された血栓形成の、当該化合物の不在下で形成した血栓の重量に対する阻害百分率として表す）。

20

【0283】

表I 経口活性

【0284】

【表 2】

実施例	投与量 (mg/kg)	時間(h)	活性(%)
2	6	2	63
3	8.6	2	92
4	6	2	96
6	6	2	61
6	6	8	26
8	6	2	46
12	6	2	14
14	6	2	50
15	8.2	2	84
59	6	2	82
61	6	2	98
89	6	2	100
99	6	2	72
101	6	2	97
103	6	2	100
123	6	2	97
126	6	2	91
131	6	2	80

10

20

【0285】

これらの結果は、本発明の化合物が、静脈での抗血栓活性を発揮することを示す。

【0286】

従って、本発明は、薬物として用いるための、本発明の式 (I) の化合物、並びに、その医薬上許容可能な酸塩、溶媒和物及び水和物に関する。式 (I) の化合物、あるいはその医薬上許容可能な塩、溶媒和物又は水和物の 1 つは、特に、静脈循環の障害の治療又は予防、並びに、特に静脈系に敏感な特定の血液学的パラメータの補正又は心臓の機能不全の補償を意図した抗血栓薬物の製造に用いられ得る。

30

【0287】

従って、本発明は、式 (I) の化合物、あるいはその医薬上許容可能な塩、溶媒和物又は水和物の 1 つを含む医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、一般に、適切な賦形剤を含む。当該賦形剤は、所望の医薬剤形及び所望の投与様式、特に経口投与又は注射による投与に応じて選択される。

【0288】

これらの医薬組成物は、当業者に周知の一般的な方法により製造される。例えば、本発明の化合物を、生理学的に許容可能な賦形剤と共に製剤化して、そのまま使用するための注射可能な剤形、使用の直前に調製される注射可能な剤形又は経口投与用の固形剤形（例、カプセル又は錠剤）を得ることができる。

40

【0289】

例示すると、注射可能な剤形は、好ましくは、本発明の化合物及び必要かつ十分な量の可溶性の賦形剤を含む滅菌ろ過溶液を凍結乾燥して、使用の直前に注射可能な水を添加した後に、等張性の溶液を得ることにより、調製することができる。得られた溶液は、単一の皮下又は筋肉内注射剤として、あるいは遅延型灌流の形態で投与され得る。経口投与用の剤形は、好ましくは、微細に粉碎した、好ましくは微細化した本発明の化合物を、当業者

50

に公知の賦形剤（例、ラクトース、 α 化デンプン及びステアリン酸マグネシウム）と共に含むカプセルの剤形であり得る。

【0290】

所望の治療又は予防効果を得るため、各単位用量は、10～500mgの少なくとも1つの本発明の化合物を含み得る。

フロントページの続き

- (72)発明者 ボンドゥー, ミシェル
フランス国 エフ-21121 フォンテーヌ レ ディジョン, アレ デ モントリー 7
- (72)発明者 トマス, ディディエ
フランス国 エフ-21850 サンタポリネール, アンパース デュ ヴェールーヴィラージュ
ユ 22
- (72)発明者 ペイルー, ヴァンサン
フランス国 エフ-21121 オートヴィル レ ディジョン, リュ ドゥ ラ ヴィーニュ
オ ルー 9

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2007-506712 (JP, A)
特表2003-514826 (JP, A)
特開平02-178297 (JP, A)
特開昭63-280092 (JP, A)
特開平02-164893 (JP, A)
特開平04-221392 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 17/02
A61K 31/706
A61P 7/02
A61P 9/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)