

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4278983号  
(P4278983)

(45) 発行日 平成21年6月17日 (2009. 6. 17)

(24) 登録日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 15/203 (2006. 01)

C O 7 H 15/203

A 6 1 K 31/7034 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7034

A 6 1 K 31/7036 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 20 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-564536 (P2002-564536)  
 (86) (22) 出願日 平成14年2月13日 (2002. 2. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/001178  
 (87) 国際公開番号 W02002/064606  
 (87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002. 8. 22)  
 審査請求日 平成17年2月3日 (2005. 2. 3)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-37729 (P2001-37729)  
 (32) 優先日 平成13年2月14日 (2001. 2. 14)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

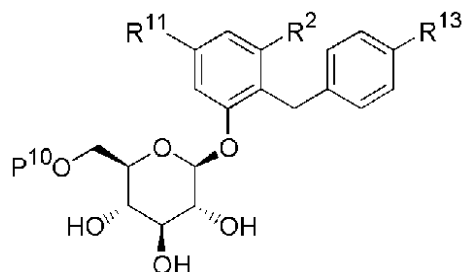
(73) 特許権者 000104560  
 キッセイ薬品工業株式会社  
 長野県松本市芳野19番48号  
 (72) 発明者 伏見 信彦  
 長野県松本市岡田下岡田89-6  
 (72) 発明者 田谷 和也  
 長野県松本市清水1-3-5サンスーシ2  
 1-203  
 (72) 発明者 藤倉 秀紀  
 長野県松本市大字島内4152-1モダン  
 ティパレス望月101  
 (72) 発明者 西村 俊洋  
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4511  
 (72) 発明者 藤岡 稔  
 長野県岡谷市湊1-6-25  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体及びその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式



〔式中の  $P^{10}$  は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコシカルボニル低級アシル基、低級アルコシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコシカルボニル基であり、 $R^{11}$  は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{11} - O - A^1 -$  (式中の  $P^{11}$  は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコシカルボニル低級アシル基、低級アルコシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコシ

シカルボニル基であり、 $A^1$ は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である)で表される基であり、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{13}$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{12} - O - A^2 -$  (式中の  $P^{12}$ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^2$ は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 $P^{10}$ 、 $P^{11}$ および  $P^{12}$ のうち少なくとも一つに低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ  $R^{13}$ が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 $R^{11}$ と  $R^2$ は同時に水素原子ではない)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

20

【請求項 2】

$R^{11}$ が一般式  $P^{11} - O - A^1 -$  (式中の  $P^{11}$ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^1$ は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である)で表される基であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^{13}$ が低級アルキル基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

$R^{11}$ が水素原子であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^{13}$ が一般式  $P^{12} - O - A^2 -$  (式中の  $P^{12}$ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^2$ は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

$R^{11}$ が一般式  $P^{11} - O - CH_2 -$  (式中の  $P^{11}$ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^{13}$ がエチル基である、請求項 2 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

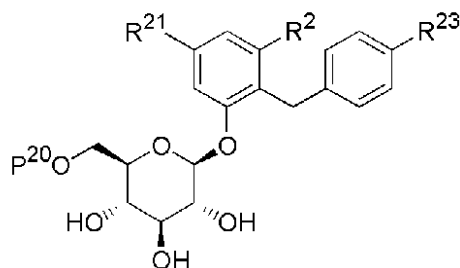
40

【請求項 5】

$R^{11}$ が水素原子であり、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^{13}$ が一般式  $P^{12} - O - CH_2CH_2 -$  (式中の  $P^{12}$ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である)で表される基である、請求項 3 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

一般式



〔式中の  $P^{20}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 $R^{21}$  は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{21} - O - A^1 -$ （式中の  $P^{21}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^1$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{23}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{22} - O - A^2 -$ （式中の  $P^{22}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^2$  は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基であり、但し、 $P^{20}$ 、 $P^{21}$  および  $P^{22}$  のうち少なくとも一つに低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ  $R^{23}$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 $R^{21}$  と  $R^2$  は同時に水素原子ではない〕で表される請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^{21}$  が一般式  $P^{21} - O - A^1 -$ （式中の  $P^{21}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^1$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 $R^2$  が水素原子であり、 $R^{23}$  が低級アルキル基である、請求項 6 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^{21}$  が水素原子であり、 $R^2$  が水素原子であり、 $R^{23}$  が一般式  $P^{22} - O - A^2 -$ （式中の  $P^{22}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^2$  は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基である、請求項 6 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

$R^{21}$  が一般式  $P^{21} - O - CH_2 -$ （式中の  $P^{21}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である）で表される基であり、 $R^2$  が水素原子であり、 $R^{23}$  がエチル基である、請求項 7 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

$R^{21}$  が水素原子であり、 $R^2$  が水素原子であり、 $R^{23}$  が一般式  $P^{22} - O - CH_2CH_2 -$ （

式中の  $P^{22}$  は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である) で表される基である、請求項 8 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ピバロイルオキシメチルフェニル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - プチリル - D - グルコピラノシド、 5 - アセトキシメチル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 6 - O - アセチル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ( エトキシカルボニルオキシメチル ) フェニル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - ヘキサノイル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - ピバロイル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - イソブチルオキシカルボニル - D - グルコピラノシド、 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - イソプロピルオキシカルボニル - D - グルコピラノシド、 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - エトキシカルボニル - D - グルコピラノシド、 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - D - グルコピラノシドおよび 2 - [ 4 - ( 2 - アセトキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - D - グルコピラノシドからなる群より選択される、請求項 6 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

20

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 1 3】

ヒト S G L T 2 活性阻害剤である請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項 1 2 又は 1 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、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、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 6】

高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 9】

経口投与形態である請求項 1 2 ~ 1 8 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 1 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

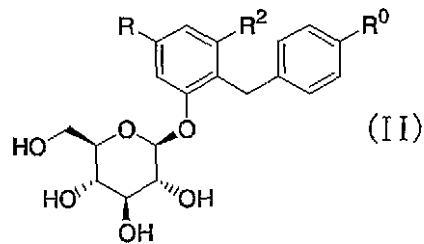
【発明の詳細な説明】

技術分野

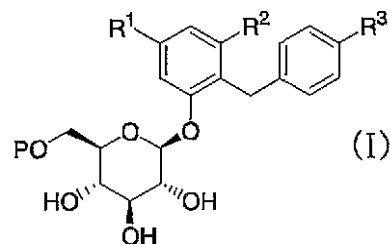
本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびその医薬用途に関するものである。

50

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の予防又は治療剤として有用な、ヒト SGLT2 活性阻害作用を有する、一般式



〔式中の R は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $\text{HO} - \text{A}^1 -$ （式中の  $\text{A}^1$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 $\text{R}^2$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}^0$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $\text{HO} - \text{A}^2 -$ （式中の  $\text{A}^2$  は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基であり、但し、 $\text{R}^0$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、R と  $\text{R}^2$  は同時に水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を活性本体とする、一般式



〔式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $\text{R}^1$  は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $\text{P}^1 - \text{O} - \text{A}^1 -$ （式中の  $\text{P}^1$  は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $\text{A}^1$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 $\text{R}^2$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}^3$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $\text{P}^2 - \text{O} - \text{A}^2 -$ （式中の  $\text{P}^2$  は水素

原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $A^2$ は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 $P$ 、 $P^1$ および $P^2$ のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、かつ $R^3$ が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 $R^1$ と $R^2$ は同時に水素原子ではない)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、及びその医薬用途に関するものである。

#### 背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿病薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の開発が囑望されている。

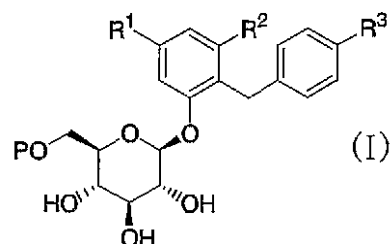
近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されている(J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510 - 1515 (1987))。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2(ナトリウム依存性グルコース輸送体2)が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている(J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397 - 404 (1994))。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

#### 発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式(I)で表される化合物が、下記の如く生体内において活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて優れたヒトSGLT2阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、生体内においてヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびその薬理学的に許容される塩並びにその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



〔式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $R^1$ は水素原子、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基

10

20

30

40

50

、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^1 - O - A^1 -$  (式中の  $P^1$  は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $A^1$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である) で表される基であり、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^3$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^2 - O - A^2 -$  (式中の  $P^2$  は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 $A^2$  は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基であり、但し、 $P$ 、 $P^1$  および  $P^2$  のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、かつ  $R^3$  が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 $R^1$  と  $R^2$  は同時に水素原子ではない) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

また、本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、ヒト SGLT2 活性阻害薬および高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬に関するものである。

10

20

本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

更には、本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド 1 - 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF -  $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 -  $\alpha$  - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta$  - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、

30

40

50

低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

本発明は、(A)前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\alpha$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\gamma$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\alpha_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも１種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\alpha$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-

10

20

30

40

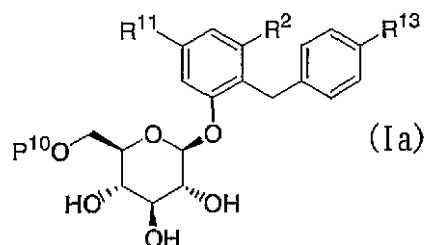
50



アセチル化 - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、<sub>3</sub> - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、<sub>2</sub> - アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用に関するものである。

本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができる。

前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体としては、例えば、一般式



〔式中の  $P^{10}$  は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $R^{11}$  は水素原子、アミノ基、モノ又はジ (低級アルキル) アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{11} - O - A^{11}$  - (式中の  $P^{11}$  は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^{11}$  は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である) で表される基であり、 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^{13}$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ (低級アルキル) アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{12} - O - A^{12}$  - (式中の  $P^{12}$  は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アル

コキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 $A^2$ は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 $P^{10}$ 、 $P^{11}$ および $P^{12}$ のうち少なくとも一つに低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ $R^{13}$ が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 $R^{11}$ と $R^2$ は同時に水素原子ではない)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を挙げることができる。

10

本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルキルチオ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキルチオ基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいい、低級アルキレンオキシ基とは、炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレンオキシ基をいい、低級アルキレンチオ基とは、炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレンチオ基をいい、低級アルケニレン基とは、1-プロペニレン基等の炭素数3~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。低級アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいい、アルアルキルオキシ基とは、ベンジルオキシ基等のフェニル基、ナフチル基等のアリール基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、アルアルキルオキシ低級アルキル基とは、上記アルアルキルオキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、シアノ低級アルキル基とは、シアノ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルバモイル低級アルキル基とは、カルバモイル基で置換された上記低級アルキル基をいい、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基とは、上記低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。カルボキシ低級アルキル基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルボキシ低級ア

20

30

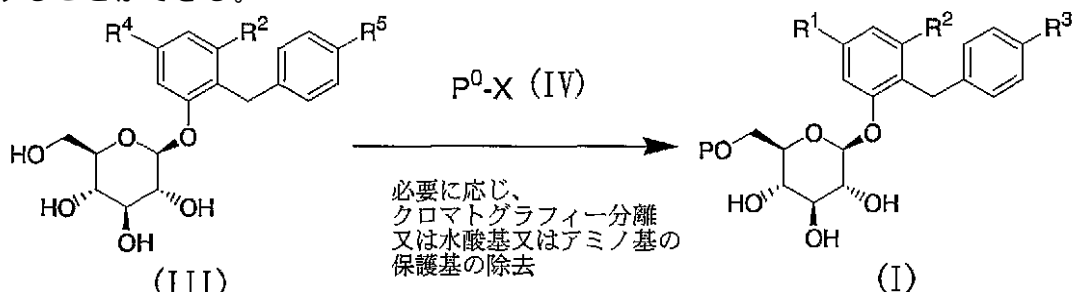
40

50

ルコキシ基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいい、低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-(エトキシカルボニル)プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいう。

本発明において、プロドラッグを構成する基としては、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基が好ましい。本発明の化合物としては、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ブチリル-D-グルコピラノシド、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 6-O-アセチル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-(エトキシカルボニルオキシメチル)フェニル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ヘキサノイル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ピバロイル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソブチルオキシカルボニル-D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソプロピルオキシカルボニル-D-グルコピラノシド、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-エトキシカルボニル-D-グルコピラノシド、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-アセチル-D-グルコピラノシド、2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-アセチル-D-グルコピラノシド等の、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル-D-グルコピラノシド又は2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル-D-グルコピラノシドのプロドラッグが好ましい。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、下記一般式(III)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基に、以下の方法又はそれに準じた方法に従いプロドラッグにおいて使用可能な水酸基の保護基を導入することにより製造することができる。



〔式中の $P^0$ はプロドラッグを構成する基であり、 $R^4$ は水素原子、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ(低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{31}-O-A^1$ -(式中の $P^{31}$ は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^1$ は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である)で表される基であり、 $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ

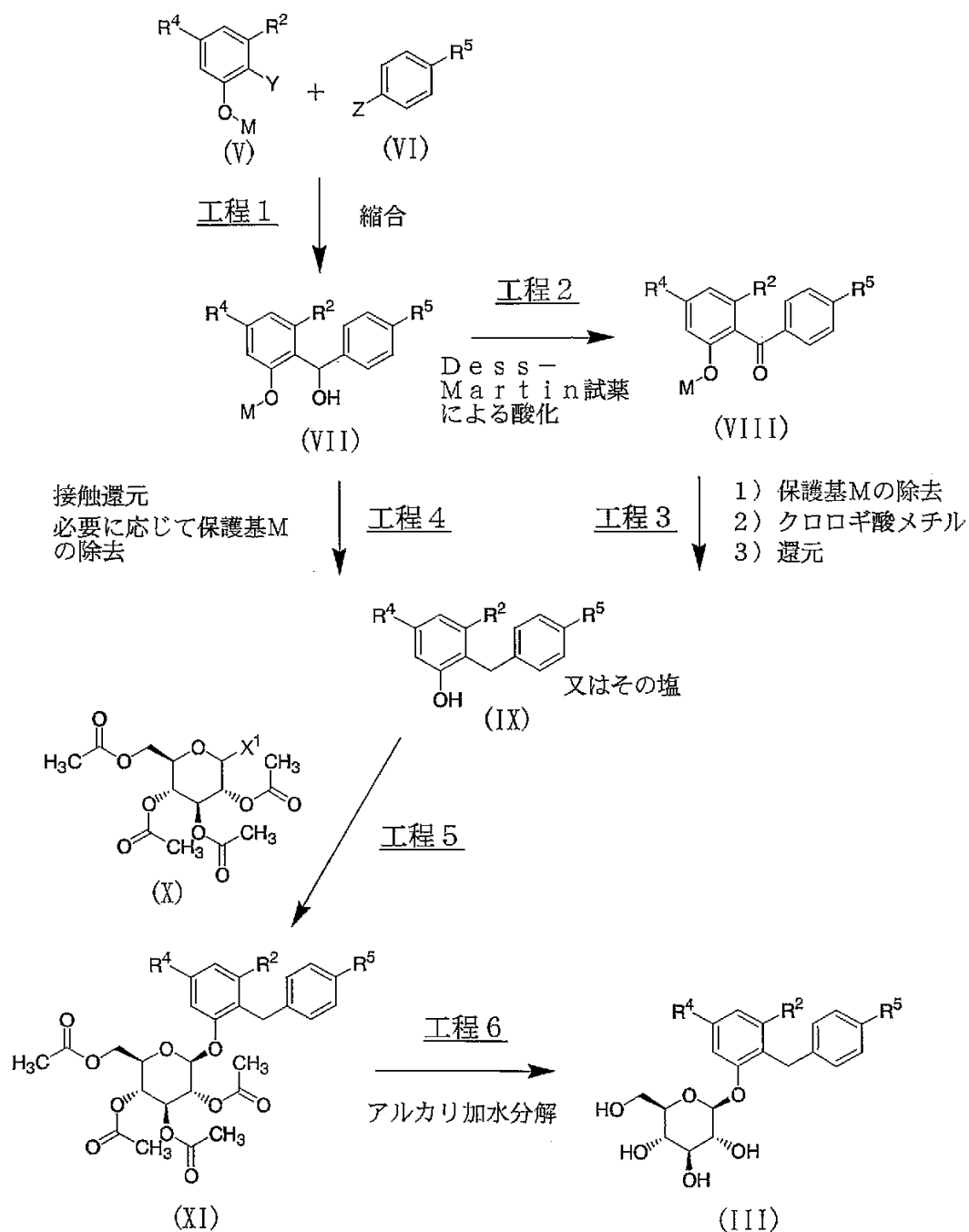
基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{3,2} - O - A^2 -$ （式中の  $P^{3,2}$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^2$  は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基であり、 $X$  は臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、 $P$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同じ意味をもつ）

前記一般式（ⅠⅠⅠ）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基を前記一般式（ⅠⅤ）で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン等の塩基の存在下にプロドラッグ化した後、必要に応じ、クロマトグラフィー等を用いて所望の化合物を分離するか、或いは既存の水酸基および/またはアミノ基の保護基を常法に従い除去することにより前記一般式（Ⅰ）で表されるプロドラッグを製造することができる。プロドラッグ化の反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトン、*tert*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 - 40 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

10

20



(式中の M は水酸基の保護基であり、 $\text{X}^1$  はトリクロロアセトイミドイルオキシ基、アセトキシ基、臭素原子、フッ素原子等の脱離基であり、Y および Z はどちらか一方が MgBr、MgCl、MgI またはリチウム原子であり、他方がホルミル基であり、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 1

前記一般式 (V) で表されるベンズアルデヒド誘導体と前記一般式 (VI) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬、若しくは前記一般式 (V) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬と前記一般式 (VI) で表されるベンズアルデヒド誘導体を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式 (VII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -78 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

#### 工程 2

前記一般式 (VII) で表される化合物を、不活性溶媒中、Dess-Martin 試薬

10

20

30

40

50

を用いて酸化することにより前記一般式 (V I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

#### 工程 3

前記一般式 (V I I I) で表される化合物の保護基 M を常法に従い除去した後、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式 (I X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。還元反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。また、前記一般式 (I X) の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

#### 工程 4

前記一般式 (V I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元した後、必要に応じて保護基 M を常法に従い除去することにより前記一般式 (I X) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。また、前記一般式 (I X) の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

尚、前記工程 1 ~ 4 において、前記一般式 (V)、(V I)、(V I I)、(V I I I) 及び (I X) で表される化合物の中、 $R^4$  が保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ (低級アルキル) アミノ基、ジ (低級アルキル) アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または一般式  $P^{31} - O - A^{11} -$  (式中の  $P^{31}$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^{11}$  は低級アルキレン基である) であり、及び/又は  $R^5$  がシアノ基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ (低級アルキル) アミノ基、ジ (低級アルキル) アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または一般式  $P^{32} - O - A^{12} -$  (式中の  $P^{32}$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^{12}$  は低級アルキレン基または低級アルケニレン基である) である化合物は、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する相当する化合物を常法に従い適宜変換して製造した後、次工程 (工程 1 ~ 6) に供することもできる。

#### 工程 5

前記一般式 (I X) で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシルフルオリド等

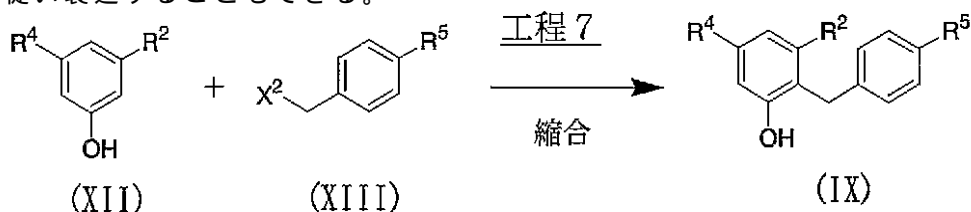
の前記一般式 (X) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XI) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 - 30 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

尚、前記一般式 (XI) で表される化合物の中、 $R^4$  が保護基を有するモノ (低級アルキル) アミノ基である化合物は、上記工程 5 により得られる相当する  $R^4$  が保護基を有するアミノ基である化合物と低級アルキルハライド、メシル酸エステル、トシル酸エステル等の適当な低級アルキル基導入試薬とを、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等の溶媒中で反応させることにより製造することもできる。

#### 工程 6

前記一般式 (XI) で表される配糖体をアルカリ加水分解させてアセチル基を除去することにより前記一般式 (III) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0 ~ 還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 6 時間である。尚、置換基  $R^4$  又は  $R^5$  において水酸基やアミノ基の保護基を有する場合、当該保護基の種類に応じ、上記処理方法を常法に従い適宜変更して実施することもでき、または上記工程の反応終了後に別途保護基の除去を常法に従い実施することにより所望の前記一般式 (III) で表される化合物に誘導することもできる。

前記製造方法において、水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert - ブチルジメチルシリル基、tert - ブチルジフェニルシリル基等の一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいい、アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、アセチル基等の一般的な有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。また、前記製造方法において用いられる前記一般式 (IX) で表される化合物は、以下の方法に従い製造することもできる。

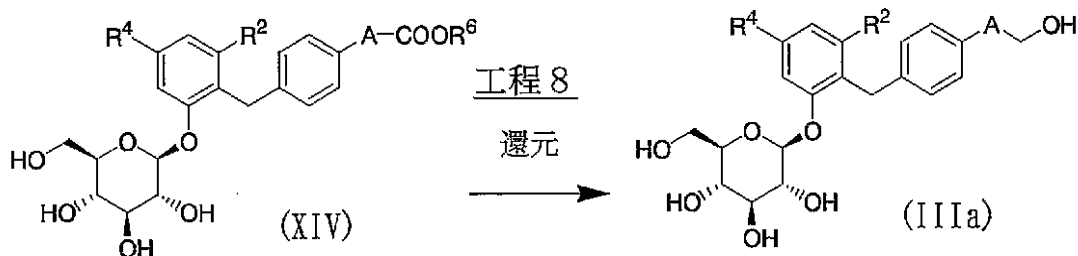


(式中の  $X^2$  は塩素原子等の脱離基であり、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 7

前記一般式 (XII) で表されるフェノール誘導体を用いて、前記一般式 (XIII) で表されるベンジル誘導体を用いて、無溶媒中、水酸化リチウム等の塩基性物質の存在下にベンジル化することにより前記一般式 (IX) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 50 ~ 200 であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

前記一般式 (XIII) で表される化合物の中、下記一般式 (XIIIa) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (XIV) で表されるカルボン酸誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の A は炭素数 1 ~ 5 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、または炭素数 2 ~ 5 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基であり、 $R^6$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $R^2$  および  $R^4$  は前記と同じ意味をもつ)

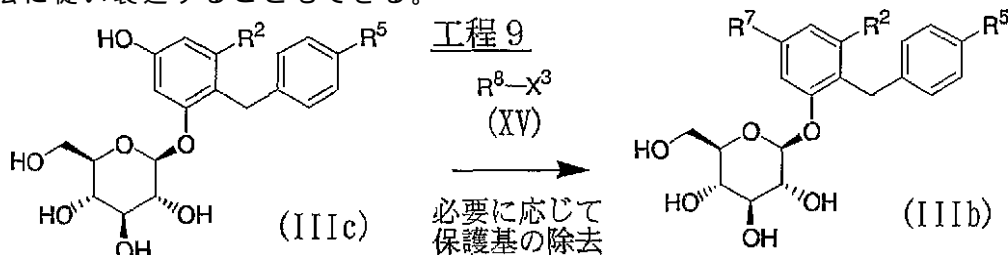
10

#### 工程 8

前記一般式 (XIV) で表されるカルボン酸誘導体を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (IIIa) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

また、前記一般式 (III) で表される化合物の中、下記一般式 (IIIb) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (IIIc) で表されるフェノール誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。

20



(式中の  $R^7$  は低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式  $P^{31} - O - A^{21} - ($  式中の  $P^{31}$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^{21}$  は低級アルキレンオキシ基である) であり、 $R^8$  は低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基または一般式  $P^{31} - O - A^{31} - ($  式中の  $P^{31}$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A^{31}$  は低級アルキレン基である) であり、 $X^3$  は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $R^2$  および  $R^5$  は前記と同じ意味をもつ)

30

#### 工程 9

前記一般式 (IIIc) で表されるフェノール誘導体を、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム tert - ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の溶媒中で前記一般式 (XV) で表されるアルキル化剤を用いて O - アルキル化した後、所望に応じ常法に従い保護基を除去することにより前記一般式 (IIIb) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 0 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

40

前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。

このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸

50



との酸付加塩、ギ酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、2-アミノエタノール、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

10

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

前記一般式(I)で表される本発明のプロドラッグは、生体内で活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換され、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮することができる。また、前記一般式(I)で表される本発明のプロドラッグは、経口吸収性が改善されており、当該プロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与製剤としても高い有用性を有する。それ故、本発明のプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、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、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

20

また、本発明の化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクド-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスフェラーゼ阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬

30

40

50

、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

本発明の化合物と上記の薬剤を１種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

本発明の化合物は、１種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するＳＧＬＴ２活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

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

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の - グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の - アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用

10

20

30

40

50

あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

10

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

20

30

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

40

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

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められ

50

るプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

- アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム(dexlipotam)等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン(lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン(cholestolone)、ダルバスタチン(dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン(crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン(bervastatin)等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

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

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-7316

10

20

30

40

50

3、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ(avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ(eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ(lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ(eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

10

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

20

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト(特に5HT<sub>2C</sub>-アゴニスト)、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、<sub>1</sub>-アドレナリン受容体アゴニスト、<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、<sub>1</sub>-アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レブチン、レブチン類縁体、レブチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト(特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト)、<sub>1</sub>-メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+ )ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げら

30

40

50

れ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシ、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\alpha_1$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

10

20

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル(fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

30

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム(sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン(darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

40

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、

50

ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、L L U - 、P N U - 8 0 8 7 3 A、イソソルビド、D - マンニトール、D - ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、F R - 1 7 9 5 4 4、O P C - 3 1 2 6 0、リキシバプタン ( l i x i v a p t a n )、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S - ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$  - アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、C H F - 1 0 3 5、酢酸ゲアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン ( m o x o n i d i n e )、ロフェキシジン ( l o f e x i d i n e )、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

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

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、S G L T 2 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グ

10

20

30

40

50

ルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\alpha$  - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF -  $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 -  $\gamma$  - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトース - ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ - 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\alpha_1$  - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 $\alpha_1$  - アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤と組み合わせ使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で

10

20

30

40

50



表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

#### 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 参考例 1

##### 4 - (3 - ベンジルオキシプロピル) プロモベンゼン

水素化ナトリウム (60%、0.97g)、3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - プロパノール (1.0g) 及びベンジルブロミド (0.69mL) のベンゼン (24mL) 懸濁液を、加熱還流下7時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を水 (40mL)、飽和食塩水 (40mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、4 - (3 - ベンジルオキシプロピル) プロモベンゼン (1.4g) を得た。

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

1.85 - 2.00 (2H, m), 2.60 - 2.75 (2H, m), 3.47 (2H, t,  $J = 6.2\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 7.00 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.45 (7H, m)

#### 参考例 2

##### 4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル

アルゴン雰囲気下1 - プロモ - 4 - エチルベンゼン (0.41mL) のテトラヒドロフラン (15mL) 溶液に、-78 にて1.45mol/Lの *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液 (2.3mL) を加えた。-78 にて10分間撹拌後、反応混合物に4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (0.18g) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を加えた。氷冷下45分間撹拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、ジフェニルメタノール体 (0.27g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (0.27g) をメタノール (5mL) に溶解し、濃塩酸 (0.08mL) および10%パラジウムカーボン粉末 (54mg) を加えた。水素雰囲気下室温にて18時間撹拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (0.20g) を得た。

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

1.22 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.62 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.01 (1H, s), 7.05 - 7.25 (5H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.8\text{ Hz}$ )

#### 参考例 3

##### 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - プロポキシベンジル) 安息香酸メチル

アルゴン雰囲気下1 - アリルオキシ - 4 - プロモベンゼン (3.1g) のテトラヒドロフラン (70mL) 溶液に、-78 にて1.45mol/Lの *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液 (11mL) を加えた。-78 にて5分間撹拌後、反応混合物に4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (0.89g) のテトラヒドロフラン (15

10

20

30

40

50

m L) 溶液を加えた。氷冷下 30 分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、ジフェニルメタノール体 (0.99 g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (0.99 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウムカーボン粉末 (0.30 g) を加えた。水素雰囲気下室温にて 24 時間攪拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、3-ヒドロキシ-4-(4-プロポキシベンジル)安息香酸メチル (0.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.70 - 1.85 (2H, m), 3.80 - 3.95 (5H, m), 3.97 (2H, s), 4.99 (1H, s), 6.75 - 6.90 (2H, m), 7.05 - 7.20 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz)

#### 参考例 4

3-ヒドロキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]安息香酸メチル  
アルゴン雰囲気下 2-(4-ブロモフェニル)エチルアルコール (1.7 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、-78 にて 1.45 mol/L の tert-ブチルリチウム n-ペンタン溶液 (12.6 mL) を加えた。-78 にて 10 分間攪拌後、反応混合物に 4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加えた。氷冷下 30 分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製し、ジフェニルメタノール体 (0.28 g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (0.28 g) をメタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウムカーボン粉末 (0.14 g) を加えた。水素雰囲気下室温にて 14 時間攪拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、3-ヒドロキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]安息香酸メチル (0.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.37 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.75 - 3.95 (5H, m), 4.01 (2H, s), 5.10 (1H, s), 7.05 - 7.25 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz)

#### 参考例 5

2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]フェノール  
4-(3-ベンジルオキシプロピル)プロモベンゼン (3.2 g)、金属マグネシウム (0.25 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (10.5 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に 2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.1 g) のテトラヒドロフラン (24 mL) 溶液を加え 65 で 25 分間攪拌した。室温に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 及び水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。抽出液を水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製し、ジフェニルメタノール体 (2.5 g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (2.5 g) をエタノール (42 mL) に溶解し、触媒量の 10% パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下、室温で 7.5 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/2) にて精製し、フェニルプロパノール体 (1.6 g) を得た。得られたフェニルプロパ

10

20

30

40

50

ノール体 (1.6 g) を塩化メチレン (29 mL) に溶解し、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.069 g)、トリエチルアミン (1.0 mL) 及びベンゾイルクロリド (0.79 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) 及び水 (30 mL) を加え有機層を分取した。抽出液を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) にて精製し、エステル体 (2.2 g) を得た。得られたエステル体 (2.2 g)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.21 g) 及びメタノール (28 mL) の混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製し、2 - [4 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) ベンジル] フェノール (1.8 g) を得た。

10

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

2.00 - 2.15 (2H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.33 (2H, t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 4.74 (1H, brs), 6.75 - 6.85 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.20 (6H, m), 7.35 - 7.50 (2H, m), 7.50 - 7.65 (1H, m), 8.00 - 8.10 (2H, m)

#### 参考例 6

2 - [4 - (2 - ベンゾイルオキシエチル) ベンジル] フェノール

4 - (3 - ベンジルオキシプロピル) ブロモベンゼンの代わりに4 - (2 - ベンジルオキシエチル) ブロモベンゼンを用いて、参考例 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20

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

3.04 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 3.98 (2H, s), 4.51 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.66 (1H, s), 6.75 - 6.85 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.25 (6H, m), 7.35 - 7.50 (2H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.95 - 8.05 (2H, m)

#### 参考例 7

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェノール

水素化リチウムアルミニウム (95 mg) のジエチルエーテル (10 mL) 懸濁液に、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (0.27 g) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液を氷冷下加えた。45分間加熱還流した後、氷冷下水 (0.1 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL)、水 (0.3 mL) の順に反応混合物に加えた。室温にて5分間撹拌後、混合物を0.5 mol/L の塩酸中に入れ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、還元体 (0.22 g) を得た。得られた還元体 (0.22 g) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、酢酸ビニル (2 mL) およびビス (ジブチル塩化すず) オキシド (24 mg) を加え、30 にて19時間撹拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェノール (0.21 g) を得た。

30

40

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

1.21 (3H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 2.09 (3H, s), 2.61 (2H, q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 3.95 (2H, s), 4.74 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ ), 6.80 - 6.90 (1H, m), 7.05 - 7.20 (5H, m)

#### 参考例 8

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - プロポキシベンジル) フェノール

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - プロポキシベンジル) 安息香酸メチルを用いて、参考例 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

50

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.02 (3H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.88 (2H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 3.91 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.70 - 6.90 (4H, m), 7.00 - 7.20 (3H, m)

#### 参考例 9

2 - [4 - (2 - アセトキシエチル) ベンジル] - 5 - アセトキシメチルフェノール  
4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに 3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンジル] 安息香酸メチルを用いて、参考例 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 4.25 (2H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.05 - 7.20 (5H, m)

#### 参考例 10

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

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェノール (0.59 g) と 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (1.1 g) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.31 mL) を加え、0 で 30 分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 3 / 2) で精製し、5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (1.0 g) を得た。

20

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.20 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.80 - 3.95 (3H, m), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.4, 12.3\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, dd,  $J = 5.3, 12.3\text{ Hz}$ ), 5.00 - 5.10 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 5.15 - 5.40 (3H, m), 6.95 - 7.15 (7H, m)

30

#### 参考例 11

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - プロポキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェノールの代わりに 5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - プロポキシベンジル) フェノールを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.01 (3H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 1.70 - 1.85 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.80 - 3.95 (5H, m), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.4, 12.3\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, dd,  $J = 5.3, 12.3\text{ Hz}$ ), 5.00 - 5.10 (2H, m), 5.12 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 5.15 - 5.40 (3H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 6.95 - 7.10 (5H, m)

40

#### 参考例 12

2 - [4 - (2 - アセトキシエチル) ベンジル] - 5 - アセトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェノールの代わりに 2 - [4 - (2 - アセトキシエチル) ベンジル] - 5 - アセトキシメチルフェノールを用いて、参考例

50

10 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.89 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.85 - 3.95 (3H, m), 4.15 - 4.35 (4H, m), 5.00 - 5.10 (2H, m), 5.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.15 - 5.40 (3H, m), 6.95 - 7.15 (7H, m)

#### 参考例 13

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

10

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (1.0 g) のメタノール (12 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.3 mL) を加え、室温にて 40 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 7/1) で精製し、2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル - D - グルコピラノシド (0.68 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm:

1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.85 - 4.00 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 - 7.20 (3H, m)

20

#### 参考例 14

5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロポキシベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - プロポキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 13 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

$^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm:

1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.70 - 1.85 (2H, m), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.80 - 3.95 (4H, m), 4.00 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.70 - 6.85 (2H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.05 - 7.20 (3H, m)

#### 参考例 15

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

5 - アセトキシメチル - 2 - (4 - エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - [4 - (2 - アセトキシエチル) ベンジル] - 5 - アセトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 13 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

$^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm:

2.76 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.60 - 3.75 (3H, m), 3.85 - 4.00 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.54 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 - 7.20 (3H, m)

50

## 参考例 16

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド  
 2 - [ 4 - ( 2 - ベンゾイルオキシエチル ) ベンジル ] フェノール ( 0 . 49 g ) 及び 1 , 2 , 3 , 4 , 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース ( 1 . 7 g ) のトルエン ( 5 . 2 mL ) 及び塩化メチレン ( 2 . 2 mL ) 溶液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 ( 0 . 56 mL ) を加え、25 で 8 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル ( 70 mL ) と飽和重曹水 ( 25 mL ) を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 ( 25 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール ( 5 mL ) 及びテトラヒドロフラン ( 2 . 5 mL ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液、0 . 14 mL ) を加え、25 で 12 . 5 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル ( 75 mL ) と水 ( 20 mL ) を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 ( 20 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール ( 7 . 5 mL ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液、0 . 085 mL ) を加え、25 で 5 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 4 / 1 ) にて精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 47 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

2 . 76 ( 2 H , t ,  $J$  = 7 . 1 Hz ) , 3 . 35 - 3 . 55 ( 4 H , m ) , 3 . 65 - 3 . 75 ( 3 H , m ) , 3 . 88 ( 1 H , dd ,  $J$  = 1 . 8 , 11 . 8 Hz ) , 3 . 95 ( 1 H , d ,  $J$  = 15 . 2 Hz ) , 4 . 07 ( 1 H , d ,  $J$  = 15 . 2 Hz ) , 4 . 90 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 4 Hz ) , 6 . 85 - 6 . 95 ( 1 H , m ) , 7 . 00 - 7 . 20 ( 7 H , m )

## 参考例 17

2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド  
 2 - [ 4 - ( 2 - ベンゾイルオキシエチル ) ベンジル ] フェノールの代わりに 2 - [ 4 - ( 3 - ベンゾイルオキシプロピル ) ベンジル ] フェノールを用いて、参考例 16 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 70 - 1 . 85 ( 2 H , m ) , 2 . 55 - 2 . 65 ( 2 H , m ) , 3 . 30 - 3 . 60 ( 6 H , m ) , 3 . 69 ( 1 H , dd ,  $J$  = 5 . 2 , 11 . 9 Hz ) , 3 . 88 ( 1 H , dd ,  $J$  = 2 . 0 , 11 . 9 Hz ) , 3 . 95 ( 1 H , d ,  $J$  = 15 . 1 Hz ) , 4 . 06 ( 1 H , d ,  $J$  = 15 . 1 Hz ) , 4 . 90 ( 1 H , d ,  $J$  = 7 . 3 Hz ) , 6 . 85 - 6 . 95 ( 1 H , m ) , 7 . 00 - 7 . 20 ( 7 H , m )

## 参考例 18

4 - [ ( 2 - ベンジルオキシフェニル ) ヒドロキシメチル ] 安息香酸メチル  
 2 - ベンジルオキシプロモベンゼン ( 5 . 3 g ) 、金属マグネシウム ( 0 . 49 g ) 及びテトラヒドロフラン ( 160 mL ) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬をテレフタルアルデヒド酸メチル ( 3 . 3 g ) のテトラヒドロフラン ( 60 mL ) 溶液に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ) で精製し、4 - [ ( 2 - ベンジルオキシフェニル ) ヒドロキシメチル ] 安息香酸メチル ( 2 . 6 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

3 . 02 ( 1 H , d ,  $J$  = 6 . 3 Hz ) , 3 . 91 ( 3 H , s ) , 5 . 00 ( 1 H , d ,  $J$  = 11 . 6 Hz ) , 5 . 04 ( 1 H , d ,  $J$  = 11 . 6 Hz ) , 6 . 07 ( 1 H , d ,  $J$  = 6 . 3 Hz ) , 6 . 90 - 7 . 05 ( 2 H , m ) , 7 . 15 - 7 . 35 ( 7 H , m ) , 7 . 35 - 7 . 45 ( 2 H , m ) , 7 . 90 - 8 . 00 ( 2 H , m )

## 参考例 19

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル

4 - [ (2 - ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル ] 安息香酸メチル (2.6 g) のエタノール (15 mL) 溶液に、10% パラジウムカーボン粉末 (0.50 g) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4 - (2 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (1.7 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.89 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.80 (1H, s), 6.75 - 6.80 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 7.90 - 8.00 (2H, m)

10

## 参考例 20

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (1.5 g) 及び炭酸カリウム (0.94 g) のジメチルホルムアミド (200 mL) 懸濁液に、ベンジルブロミド (0.81 mL) を加え、50℃で5時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (2.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.89 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85 - 6.95 (2H, m), 7.10 - 7.40 (9H, m), 7.85 - 7.95 (2H, m)

20

## 参考例 21

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (0.47 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、0℃で4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (2.1 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、同温度で1時間撹拌した後、酢酸エチル (10 mL) を加えて更に30分撹拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (1.9 g) を得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

4.02 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.85 - 6.95 (2H, m), 7.05 - 7.40 (11H, m)

## 参考例 22

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (1.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (10 g) を加え、室温にて3時間撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド (0.97 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

4.08 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.90 - 7.00 (2H, m), 7.10 - 7.40 (9H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m), 9.96 (1H, s)

40

## 参考例 23

(E) - 3 - [ 4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル ] アクリル酸エチル

トリエチルホスホノアセテート (0.89 mL) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液にtert - ブトキシカリウム (0.50 g) を加え、室温にて15分間撹拌した。反応混合物に4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温にて6時間撹拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘ

50

キサンノ酢酸エチル = 10 / 1) で精製し、(E) - 3 - [4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.86 g) を得た。得られた (E) - 3 - [4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.86 g) にトリフルオロ酢酸 (9.5 mL)、水 (0.5 mL) 及びジメチルスルフィド (1.0 mL) を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンノ酢酸エチル = 3 / 1) にて精製し、(E) - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.51 g) を得た。

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

1.33 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.96 (1H, s), 6.38 (1H, d,  $J = 16.1\text{ Hz}$ ), 6.75 - 6.80 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 16.1\text{ Hz}$ )

10

#### 参考例 24

(E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド

(E) - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0.34 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース (1.4 g) の塩化メチレン (3 mL) 及びトルエン (9 mL) 懸濁液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.45 mL) を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンノ酢酸エチル = 4 / 1) で精製し、(E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.47 g) を得た。得られた (E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.46 g) のメタノール (5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.010 g) を加え、室温にて 30 分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、(E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド (0.31 g) を得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

1.31 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J = 5.3, 12.0\text{ Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J = 1.9, 12.0\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J = 14.9\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J = 14.9\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J = 16.1\text{ Hz}$ ), 6.90 - 7.00 (1H, m), 7.05 - 7.20 (3H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 7.45 - 7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 16.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 25

2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

40

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (0.053 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース (0.26 g) の塩化メチレン (1 mL) 及びトルエン (3 mL) 懸濁液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.083 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサンノ酢酸エチル = 4 / 1) で精製し、2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.067 g) を得た。

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

1.87 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H

50



, s), 3.80 - 4.05 (6 H, m), 4.16 (1 H, dd, J = 2.7, 12.4 Hz), 4.28 (1 H, dd, J = 5.8, 12.4 Hz), 5.10 - 5.20 (2 H, m), 5.25 - 5.35 (2 H, m), 6.95 - 7.10 (3 H, m), 7.15 - 7.25 (3 H, m), 7.90 - 7.95 (2 H, m)

#### 参考例 26

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノール

4 - アリルオキシブロモベンゼン (1.7 g)、金属マグネシウム (0.19 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (3 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬に 2 - (メトキシメチルオキシ) ベンズアルデヒド (0.88 g) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間撹拌した。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。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し、4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノール (1.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.78 (1 H, d, J = 5.4 Hz), 3.31 (3 H, s), 4.45 - 4.55 (2 H, m), 5.12 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 5.14 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 5.20 - 5.30 (1 H, m), 5.35 - 5.45 (1 H, m), 5.95 - 6.10 (2 H, m), 6.80 - 6.90 (2 H, m), 6.95 - 7.05 (1 H, m), 7.07 (1 H, dd, J = 0.9, 8.2 Hz), 7.20 - 7.35 (3 H, m), 7.35 (1 H, dd, J = 1.8, 7.7 Hz)

#### 参考例 27

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノン

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノール (1.2 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、0 で Dess - Martin 試薬 (1, 1, 1 - トリアセトキシ - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイオドキシオール - 3 (1 H) - オン) (2.1 g) を加え、1 時間撹拌した後、室温に昇温して更に一晚撹拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノン (1.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.33 (3 H, s), 4.55 - 4.65 (2 H, m), 5.08 (2 H, s), 5.25 - 5.35 (1 H, m), 5.35 - 5.50 (1 H, m), 6.00 - 6.15 (1 H, m), 6.85 - 7.00 (2 H, m), 7.05 - 7.15 (1 H, m), 7.15 - 7.25 (1 H, m), 7.33 (1 H, dd, J = 1.5, 7.7 Hz), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.75 - 7.85 (2 H, m)

#### 参考例 28

4 - アリルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノン (1.1 g) のエタノール (15 mL) 溶液に濃塩酸 (0.96 mL) を加え、室温にて一晚撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 15 / 1) で精製し、4 - アリルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン (0.87 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

4.60 - 4.70 (2 H, m), 5.30 - 5.40 (1 H, m), 5.40 - 5.50 (1 H, m), 6.00 - 6.15 (1 H, m), 6.85 - 6.95 (1 H, m), 6.95 - 7.05 (2 H, m), 7.07 (1 H, dd, J = 1.0, 8.4 Hz),

7.45 - 7.55 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz),  
7.65 - 7.75 (2H, m), 11.96 (1H, s)

#### 参考例 29

2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェノール

4 - アリルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン (0.87 g) のテトラヒドロフラン (14 mL) 溶液に、0 でトリエチルアミン (0.53 mL) 及びクロロギ酸メチル (0.29 mL) を加え、室温に昇温した後、1.5 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン (18 mL) 及び水 (9 mL) 溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (0.52 g) を加え、室温に昇温した後、2.5 時間撹拌した。反応混合物に 0.5 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) で精製し、2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェノール (0.72 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.93 (2H, s), 4.45 - 4.55 (2H, m), 4.73 (1H, br s),  
5.20 - 5.30 (1H, m), 5.35 - 5.45 (1H, m), 5.95 - 6.10 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 1.3, 7.9 Hz), 6.80 - 6.95 (3H, m), 7.05 - 7.20 (4H, m)

#### 参考例 30

2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェノール (0.20 g) 及び 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (8.5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.12 g) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.44 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80 - 3.95 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J = 2.5, 12.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 5.5, 12.3 Hz), 4.45 - 4.55 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.10 - 5.45 (5H, m), 5.95 - 6.10 (1H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 6.95 - 7.10 (5H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m)

#### 参考例 31

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノール

4 - アリルオキシプロモベンゼンの代わりに 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) プロモベンゼンを用いて、参考例 26 と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.80 (1H, d, J = 5.7 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.30 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.51 (2H, s), 5.10 - 5.20 (2H, m), 6.06 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.95 - 7.05 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.20 - 7.40 (9H, m)

#### 参考例 32

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノン

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノールの代わりに 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - (メトキシメチルオキシ) ジフェニルメタノールを用いて、参考例 27 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.98 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.05 - 7.15 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.25 - 7.40 (8H, m), 7.40 - 7.50 (1H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m)

参考例 33

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン

10

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノンの代わりに 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - (メトキシメチルオキシ) ベンゾフェノンを用いて、参考例 28 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.02 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.55 (2H, s), 6.85 - 6.90 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.25 - 7.40 (7H, m), 7.45 - 7.55 (1H, m), 7.55 - 7.65 (3H, m), 12.02 (1H, s)

参考例 34

2 - [4 - (2 - ベンジルオキシエチル) ベンジル] フェノール

20

4 - アリルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに 4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2' - ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、参考例 29 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.97 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.75 - 6.85 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.20 (6H, m), 7.20 - 7.40 (5H, m)

参考例 35

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルクロリド

30

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (0.67 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液にチオニルクロリド (0.48 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルクロリド (0.68 g) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

4.01 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85 - 7.40 (13H, m)

参考例 36

[4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル] アセトニトリル

40

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンジルクロリド (0.66 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にシアン化カリウム (0.40 g) を加え、60 にて 18 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) で精製し、[4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル] アセトニトリル (0.54 g) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.70 (2H, s), 4.01 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85 - 7.40 (13H, m)

50

## 参考例 37

〔4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル〕アセトニトリル  
 〔4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) フェニル〕アセトニトリル (0.41 g) にトリフルオロ酢酸 (17 mL)、水 (1 mL) 及びジメチルスルフィド (2 mL) を加え、室温にて一晚撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、〔4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニル〕アセトニトリル (0.26 g) を得た。

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

3.71 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J = 1.1, 7.9 \text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dt,  $1.1, 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.20 - 7.30 (4H, m)

10

## 参考例 38

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (1.0 g) のメタノール (20 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加え、60 で 5 時間撹拌した。残渣に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸 (0.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm:

4.01 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.00 - 7.10 (1H, m), 7.15 - 7.40 (9H, m), 7.75 - 7.85 (2H, m), 12.77 (1H, brs)

20

## 参考例 39

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアミド

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) 安息香酸 (0.70 g) の塩化メチレン (10 mL) 懸濁液にチオニルクロリド (0.48 mL) を加え、50 にて 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に 28% アンモニア水溶液 (50 mL) を加え、室温にて 30 分撹拌した。不溶物をろ取し、水及びヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアミド (0.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm:

3.98 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.00 - 7.10 (1H, m), 7.15 - 7.40 (10H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m), 7.88 (1H, brs)

30

## 参考例 40

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) ベンズアミド

4 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ベンズアミド (0.50 g) のエタノール (10 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.10 g) を加え、水素雰囲気下室温で 1 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4 - (2 - ヒドロキシベンジル) ベンズアミド (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm:

3.90 (2H, s), 6.65 - 6.75 (1H, m), 6.75 - 6.85 (1H, m), 6.95 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.30 (3H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 9.40 (1H, s)

40

## 参考例 41

2 - ベンジルオキシ - 4' - (N, N - ジメチルアミノ) ジフェニルメタノール

4 - アリルオキシプロモベンゼンの代わりに 2 - ベンジルオキシプロモベンゼン、2 - (メトキシメチルオキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンズアルデヒドを用いて、参考例 26 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.77 (1H, d,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ ), 2.93 (6H, s), 5.04 (2H, s)

50

, 6.03 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.65 - 6.75 (2H, m), 6.85 - 7.05 (2H, m), 7.15 - 7.45 (9H, m)

#### 参考例 4 2

2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンジル]フェノール

2 - ベンジルオキシ - 4' - (N, N - ジメチルアミノ)ジフェニルメタノール (0.85 g) のエタノール (25 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.34 g) を加え、水素雰囲気下室温にて 22 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンジル]フェノール (0.35 g) を得た。

10

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.91 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.65 - 6.75 (2H, m), 6.75 - 6.85 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.05 - 7.20 (4H, m)

#### 参考例 4 3

2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシド

2 - (4 - アリルオキシベンジル)フェノールの代わりに 2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンジル]フェノールを用いて、参考例 30 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.80 - 3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J = 2.3, 12.2 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 5.7, 12.2 Hz), 5.09 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.15 - 5.25 (1H, m), 5.25 - 5.40 (2H, m), 6.60 - 6.70 (2H, m), 6.90 - 7.10 (5H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m)

#### 参考例 4 4

4 - ベンジルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

4 - アリルオキシプロモベンゼンの代わりに 2 - (メトキシメチルオキシ)プロモベンゼン、2 - (メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒドの代わりに 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 26 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.78 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.29 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.10 - 5.20 (2H, m), 6.03 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.85 - 6.95 (2H, m), 6.95 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.45 (9H, m)

#### 参考例 4 5

4 - ベンジルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールの代わりに 4 - ベンジルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールを用いて参考例 27 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.31 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.05 - 7.15 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.30 - 7.50 (7H, m), 7.75 - 7.85 (2H, m)

#### 参考例 4 6

4 - ベンジルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン

4 - アリルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンの代わりに 4 - ベンジルオキシ - 2' - (メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンを用いて、参考例 28 と同

50

様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

5.16 (2H, s), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.00 - 7.10 (3H, m), 7.30 - 7.55 (6H, m), 7.63 (1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 7.65 - 7.75 (2H, m), 11.95 (1H, s)

参考例 47

2 - [(4 - ベンジルオキシ) ベンジル] フェノール

4 - アリルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに 4 - ベンジルオキシ - 2' - ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、参考例 29 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.94 (2H, s), 4.70 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.75 - 6.80 (1H, m), 6.85 - 6.95 (3H, m), 7.05 - 7.20 (4H, m), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 48

2 - [(4 - ベンジルオキシ) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - アリルオキシベンジル) フェノールの代わりに 2 - [(4 - ベンジルオキシ) ベンジル] フェノールを用いて、参考例 30 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80 - 3.90 (3H, m), 4.17 (1H, dd, J = 2.4, 12.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 5.7, 12.3 Hz), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.15 - 5.25 (1H, m), 5.25 - 5.40 (2H, m), 6.85 - 6.90 (2H, m), 6.95 - 7.10 (5H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m), 7.25 - 7.45 (5H, m)

参考例 49

(E) - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロパ - 1 - エン - 1 - イル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド

水素化リチウムアルミニウム (0.036 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に 0 で、(E) - 2 - [4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド (0.035 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (10 mL) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、(E) - 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロパ - 1 - エン - 1 - イル) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド (0.028 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm:

3.35 - 3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J = 5.0, 12.0 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 1.8, 12.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.15 - 4.25 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.30 (1H, dt, J = 5.9, 16.0 Hz), 6.50 - 6.60 (1H, m), 6.85 - 7.25 (6H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m)

参考例 50

2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.066 g) のメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.006 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、

10

20

30

40

50

2 - ( 4 - メトキシカルボニルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 4 0 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 8 ( 1 H , d d , 5 . 4 , 1 1 . 9 H z ) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 ( 4 H , m ) , 4 . 0 5 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 H z ) , 4 . 1 9 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 H z ) , 4 . 9 1 ( 1 H , d , J = 7 . 2 H z ) , 6 . 9 0 - 7 . 0 0 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 ( 1 H , m ) , 7 . 1 5 - 7 . 2 0 ( 2 H , m ) , 7 . 3 0 - 7 . 4 0 ( 2 H , m ) , 7 . 8 5 - 7 . 9 5 ( 2 H , m )

#### 参考例 5 1

2 - ( 4 - アリルオキシベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

10

2 - ( 4 - アリルオキシベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 0 . 4 4 g ) のメタノール ( 2 . 5 m L ) およびテトラヒドロフラン ( 1 . 5 m L ) 溶液に、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、0 . 0 3 0 m L ) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ) で精製し、2 - ( 4 - アリルオキシベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 2 3 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 9 ( 1 H , d d , J = 4 . 9 , 1 1 . 9 H z ) , 3 . 8 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 0 , 1 1 . 9 H z ) , 3 . 9 2 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 H z ) , 4 . 0 3 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 H z ) , 4 . 4 5 - 4 . 5 5 ( 2 H , m ) , 4 . 9 1 ( 1 H , d , J = 7 . 4 H z ) , 5 . 1 5 - 5 . 2 5 ( 1 H , m ) , 5 . 3 0 - 5 . 4 0 ( 1 H , m ) , 5 . 9 5 - 6 . 1 0 ( 1 H , m ) , 6 . 7 5 - 6 . 8 5 ( 2 H , m ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 1 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 ( 4 H , m )

20

#### 参考例 5 2

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェノール ( 3 . 2 g ) 及び 1 , 2 , 3 , 4 , 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース ( 1 2 g ) のトルエン ( 3 4 m L ) 及び塩化メチレン ( 1 7 m L ) 溶液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 ( 3 . 8 m L ) を加え、室温で 1 4 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール ( 5 0 m L ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、0 . 3 9 m L ) を加え、室温で 2 . 5 時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ) で精製し、2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド ( 3 . 4 g ) を得た。

30

40

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

2 . 8 4 ( 2 H , t , J = 7 . 0 H z ) , 3 . 3 5 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 5 ( 3 H , m ) , 3 . 8 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 0 , 1 2 . 0 H z ) , 3 . 9 6 ( 1 H , d , J = 1 4 . 9 H z ) , 4 . 0 7 ( 1 H , d , J = 1 4 . 9 H z ) , 4 . 4 8 ( 2 H , s ) , 4 . 9 1 ( 1 H , d , J = 7 . 4 H z ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 2 0 ( 7 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 5 ( 5 H , m )

#### 参考例 5 3

2 - ( 4 - カルボキシベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( メトキシカルボニル ) ベンジル ] フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 5 0 g ) のメタノール ( 1 m L ) 溶液に 2

50

mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を (ベンゼンスルホニルプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール) で精製し、2 - (4 - カルボキシベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド (0.038 g) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

3.30 - 3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.1, 12.1$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J = 2.0, 12.1$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.19 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.85 - 5.00 (1H, m), 6.85 - 7.00 (1H, m), 7.05 - 7.15 (1H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.30 - 7.40 (2H, m), 7.85 - 7.95 (2H, m)

10

#### 参考例 5 4

2 - (4 - シアノメチルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチルの代わりに 4 - (2 - ヒドロキシベンジル) フェニルアセトニトリルを用いて、参考例 2 5 と同様の方法で 2 - (4 - シアノメチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを合成した。ついで 2 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - (4 - シアノメチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 5 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

3.35 - 3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd,  $J = 5.3, 12.1$  Hz), 3.82 (2H, s), 3.88 (1H, dd,  $J = 2.1, 12.1$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.12 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.85 - 7.00 (1H, m), 7.00 - 7.10 (1H, m), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.20 - 7.30 (4H, m)

#### 参考例 5 5

2 - (4 - カルバモイルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド

4 - (2 - ヒドロキシベンジル) ベンズアミド (0.063 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース (0.33 g) のトルエン (3 mL) 懸濁液に三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサノール/酢酸エチル = 4/1) で精製し、2 - (4 - カルバモイルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを得た。得られた 2 - (4 - カルバモイルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドのメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.005 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/エタノール = 5/1) で精製し、2 - (4 - カルバモイルベンジル) フェニル - D - グルコピラノシド (0.068 g) を得た。

30

40

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

3.30 - 3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.9$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J = 2.1, 11.9$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.19 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.92 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.90 - 7.00 (1H, m), 7.05 - 7.15 (1H, m), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.30 - 7.40 (2H, m), 7.70 - 7.80 (2H, m)

#### 参考例 5 6

2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジル] フェニル - D - グルコピラノシド

2 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ -

50



O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 0 g ) のメタノール ( 2 m L ) 及びテトラヒドロフラン ( 1 m L ) 溶液にナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、 0 . 0 0 7 m L ) を加え、室温で 7 0 分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 8 / 1 ) で精製し、 2 - [ 4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 6 9 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

2 . 8 5 ( 6 H , s ) , 3 . 3 5 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 9 ( 1 H , d d , J = 5 . 2 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 3 . 8 8 ( 1 H , d d , J = 1 . 9 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 3 . 8 9 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 \text{ Hz} ) , 3 . 9 8 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 \text{ Hz} ) , 4 . 9 0 ( 1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz} ) , 6 . 6 5 - 6 . 7 5 ( 2 H , m ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 . 1 0 ( 2 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 1 5 ( 2 H , m )

10

参考例 5 7

2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド

2 - ( 4 - アリルオキシベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 5 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

20

3 . 3 5 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 9 ( 1 H , d d , J = 5 . 0 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 3 . 8 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 0 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 3 . 9 2 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 \text{ Hz} ) , 4 . 0 3 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 \text{ Hz} ) , 4 . 9 1 ( 1 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz} ) , 5 . 0 3 ( 2 H , s ) , 6 . 8 0 - 6 . 9 5 ( 3 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 1 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 ( 4 H , m ) , 7 . 2 5 - 7 . 4 5 ( 5 H , m )

参考例 5 8

4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] プロモベンゼン

2 - ( 4 - プロモフェニル ) エタノール ( 1 . 0 g ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 3 m L ) の塩化メチレン ( 5 m L ) 溶液に、クロロメチルメチルエーテル ( 0 . 7 5 m L ) を加え、室温にて 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 5 / 1 ~ 1 0 / 1 ) で精製し、 4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] プロモベンゼン ( 1 . 2 g ) を得た。

30

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

2 . 8 5 ( 2 H , t , J = 6 . 8 \text{ Hz} ) , 3 . 2 8 ( 3 H , s ) , 3 . 7 4 ( 2 H , t , J = 6 . 8 \text{ Hz} ) , 4 . 6 0 ( 2 H , s ) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 ( 2 H , m ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 ( 2 H , m )

参考例 5 9

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4 ' - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ジフェニルメタノール

40

4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] プロモベンゼン ( 0 . 6 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 2 m L ) 溶液にアルゴン雰囲気下、 - 7 8 ° にて *tert* - ブチルリチウム ( 1 . 5 m o l / L ベンタン溶液、 1 . 8 m L ) を加え、 3 0 分間撹拌した。反応混合物に 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 0 . 1 5 g ) のテトラヒドロフラン ( 6 m L ) 溶液を加え、混合物を 0 ° に昇温して 2 5 分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ) で精製し、 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4 ' - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ジフェニルメタノール ( 0 . 3 1 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

50

2.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.29 (3H, s), 3.70 - 3.80 (5H, m), 4.61 (2H, s), 5.96 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 2.1, 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 - 7.35 (4H, m), 8.04 (1H, s)

#### 参考例 60

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ベンジル } フェノール

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4' - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ジフェニルメタノール (0.31 g) のエタノール (10 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.061 g) を加えて水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/2) で精製し、5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ベンジル } フェノール (0.19 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.29 (3H, s), 3.74 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 - 7.20 (4H, m)

#### 参考例 61

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ベンジル } フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ベンジル } フェノール (0.19 g) 及び 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - D - グルコピラノース (0.40 g) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に 0 で三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (0.088 mL) を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル ] ベンジル } フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.33 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.30 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 3.75 - 3.85 (2H, m), 3.80 - 3.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J = 2.4, 12.2 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 5.9, 12.2 Hz), 4.60 (2H, s), 5.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.10 - 5.20 (1H, m), 5.25 - 5.35 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 - 7.20 (4H, m)

#### 参考例 62

3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル) 安息香酸メチル

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル (1.28 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (14 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.98 g) 及びベンジルブロミド (0.62 mL) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベ

10

20

30

40

50

ンジル)安息香酸メチル(1.6 g)を得た。

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

1.22 (3H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.00 - 7.20 (5H, m), 7.25 - 7.40 (5H, m), 7.55 - 7.65 (2H, m)

#### 参考例 6 3

3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)安息香酸

3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)安息香酸メチル(1.6 g)をテトラヒドロフラン(5 mL)とエタノール(5 mL)の混合溶媒に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、80 にて1時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、2 mol/L 塩酸水溶液にて酸性とし、氷冷下30分間撹拌した。析出した結晶をろ取し、水洗後乾燥して3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)安息香酸(1.4 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm:

1.14 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.55 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.05 - 7.15 (4H, m), 7.20 - 7.40 (6H, m), 7.50 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 12.84 (1H, s)

#### 参考例 6 4

5 - アミノ - 2 - (4 - エチルベンジル)フェノール

3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)安息香酸(1.4 g)及びトリエチルアミン(1.3 mL)の1, 4 - ジオキサン(10 mL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(1.3 g)の1, 4 - ジオキサン(10 mL)溶液を加え、100 で1時間撹拌した。反応混合物にベンジルアルコール(1.6 mL)を加え、同温度でさらに7時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、N - [3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)フェニル]カルバミン酸ベンジル(1.4 g)を得た。得られたN - [3 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - エチルベンジル)フェニル]カルバミン酸ベンジル(1.4 g)のメタノール(15 mL)溶液に10%パラジウムカーボン粉末(0.28 g)を加え、水素雰囲気下、11時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、5 - アミノ - 2 - (4 - エチルベンジル)フェノール(0.54 g)を得た。

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

1.21 (3H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 3.56 (2H, br s), 3.85 (2H, s), 4.57 (1H, s), 6.18 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 6.25 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.1\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.05 - 7.15 (4H, m)

#### 参考例 6 5

N - [4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシフェニル]カルバミン酸ベンジル 5 - アミノ - 2 - (4 - エチルベンジル)フェノール(0.25 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、N - ベンジルオキシカルボニルオキシスクシンイミド(0.41 g)を加え、室温にて22時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、N - [4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシフェニル]カルバミン酸ベンジル(0.40 g)を得た。

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

1.21 (3H, t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, q,  $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, s), 5.00 (1H, br s), 5.19 (2H, s), 6.59 (1H, br s), 6.70 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.05 - 7.20 (5H, m), 7.30 - 7.45 (5H, m)

## 参考例 6 6

5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ベンジル } フェノールの代わりに N - [ 4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシフェニル ] カルバミン酸ベンジルを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 5 ( 3 H , s ) , 2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 0 3 ( 3 H , s ) , 2 . 0 5 ( 3 H , s ) , 2 . 5 9 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 7 0 - 3 . 9 5 ( 3 H , m ) , 4 . 1 0 - 4 . 4 0 ( 2 H , m ) , 5 . 0 0 - 5 . 4 0 ( 6 H , m ) , 6 . 6 3 ( 1 H , b r s ) , 6 . 7 4 ( 1 H , d d ,  $J = 1 . 9 , 8 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 5 - 7 . 1 0 ( 4 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 6 0 ( 6 H , m )

10

## 参考例 6 7

5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 3 5 g ) のテトラヒドロフラン ( 4 m L ) 溶液に、10 % パラジウムカーボン粉末 ( 0 . 0 7 g ) を加え、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 3 ~ 塩化メチレン / 酢酸エチル = 1 / 1 ) で精製し、5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 9 g ) を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 4 ( 3 H , s ) , 2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 0 5 ( 3 H , s ) , 2 . 0 9 ( 3 H , s ) , 2 . 5 9 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 5 9 ( 2 H , b r s ) , 3 . 7 0 - 3 . 9 0 ( 3 H , m ) , 4 . 1 8 ( 1 H , d d ,  $J = 2 . 5 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 8 ( 1 H , d d ,  $J = 5 . 3 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 0 4 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 5 . 1 0 - 5 . 3 5 ( 3 H , m ) , 6 . 3 4 ( 1 H , d d ,  $J = 2 . 1 , 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 6 . 4 2 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 1 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 2 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 5 - 7 . 1 5 ( 4 H , m )

30

## 参考例 6 8

2 - ( メトキシメチルオキシ ) - 4 , 6 - ジメチルベンズアルデヒド

2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルベンズアルデヒド ( 0 . 7 5 g ) 及びジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 4 m L ) の塩化メチレン ( 2 0 m L ) 溶液にクロロメチルメチルエーテル ( 0 . 5 7 m L ) を加え、室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ) で精製し、2 - ( メトキシメチルオキシ ) - 4 , 6 - ジメチルベンズアルデヒド ( 0 . 5 7 g ) を得た。

40

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

2 . 3 4 ( 3 H , s ) , 2 . 5 5 ( 3 H , s ) , 3 . 5 1 ( 3 H , s ) , 5 . 2 6 ( 2 H , s ) , 6 . 6 5 - 6 . 7 0 ( 1 H , m ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 0 ( 1 H , m ) , 1 0 . 6 1 ( 1 H , s )

## 参考例 6 9

4 ' - ( 3 - ベンジルオキシプロピル ) - 2 - ( メトキシメチルオキシ ) - 4 , 6 - ジメチルジフェニルメタノール

4 - ( 3 - ベンジルオキシプロピル ) プロモベンゼン ( 1 . 3 g ) 、金属マグネシウム ( 0 . 1 1 g ) 、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン ( 4 . 4 m L ) よりグリニャール

50

試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルベンズアルデヒド(0.57g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え20分間撹拌した。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。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、4'-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタノール(1.1g)を得た。

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

1.80-1.95(2H, m), 2.31(3H, s), 2.32(3H, s), 2.60-2.75(2H, m), 3.12(3H, s), 3.46(2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.91(1H, d,  $J=10.7$  Hz), 4.49(2H, s), 4.93(1H, d,  $J=6.5$  Hz), 5.03(1H, d,  $J=6.5$  Hz), 6.03(1H, d,  $J=10.7$  Hz), 6.70-6.75(1H, m), 6.75-6.80(1H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.20-7.40(5H, m)

10

参考例70

4'-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン

4'-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタノール(1.1g)のエタノール(27mL)溶液に10%パラジウムカーボン粉末(0.46g)を加えて水素雰囲気下室温にて17時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4'-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン(0.85g)を得た。

20

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

1.80-1.90(2H, m), 2.20(3H, s), 2.30(3H, s), 2.60-2.70(2H, m), 3.36(3H, s), 3.60-3.70(2H, m), 4.00(2H, s), 5.13(2H, s), 6.65-6.70(1H, m), 6.75-6.85(1H, m), 7.00-7.10(4H, m)

参考例71

4'-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン

30

4'-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン(0.85g)、トリエチルアミン(0.49mL)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.033g)の塩化メチレン(14mL)溶液に、ベンゾイルクロリド(0.38mL)を加え、室温で18時間撹拌した。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し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製し、4'-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン(1.1g)を得た。

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

2.00-2.10(2H, m), 2.20(3H, s), 2.30(3H, s), 2.65-2.75(2H, m), 3.36(3H, s), 4.00(2H, s), 4.25-4.35(2H, m), 5.13(2H, s), 6.65-6.70(1H, m), 6.75-6.85(1H, m), 7.00-7.10(4H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.50-7.60(1H, m), 8.00-8.10(2H, m)

40

参考例72

2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェノール  
4'-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタン(1.1g)のメタノール(13mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(0.096g)を加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下

50

濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製し、2-〔4-（3-ベンゾイルオキシプロピル）ベンジル〕-3,5-ジメチルフェノール（0.89g）を得た。

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

2.00 - 2.10 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.65 - 2.80 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25 - 4.35 (2H, m), 4.53 (1H, s), 6.45 - 6.55 (1H, m), 6.60 - 6.70 (1H, m), 7.00 - 7.15 (4H, m), 7.40 - 7.50 (2H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 8.00 - 8.10 (2H, m)

参考例 7 3

10

4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタノール

4 - (3-ベンジルオキシプロピル) ブロモベンゼンの代わりに 4 - (2-ベンジルオキシエチル) ブロモベンゼンを用いて、参考例 6 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 3.89 (1H, d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 4.93 (1H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 5.02 (1H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ), 6.70 - 6.75 (1H, m), 6.75 - 6.80 (1H, m), 7.10 - 7.35 (9H, m)

20

参考例 7 4

4' - (2-ヒドロキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ベンジルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタノールの代わりに 4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタノールを用いて、参考例 7 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1.31 (1H, t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.75 - 3.85 (2H, m), 4.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65 - 6.70 (1H, m), 6.75 - 6.85 (1H, m), 7.05 - 7.10 (4H, m)

30

参考例 7 5

4' - (2-ベンゾイルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタンの代わりに 4' - (2-ヒドロキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタンを用いて、参考例 7 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

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

2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.01 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 3.33 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.47 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.65 - 6.70 (1H, m), 6.75 - 6.85 (1H, m), 7.00 - 7.10 (2H, m), 7.10 - 7.15 (2H, m), 7.35 - 7.45 (2H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.95 - 8.05 (2H, m)

参考例 7 6

2 - 〔4 - (2-ベンゾイルオキシエチル) ベンジル〕 - 3, 5 - ジメチルフェノール

4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6 - ジ

50

メチルジフェニルメタンの代わりに 4' - ( 2 - ベンゾイルオキシエチル ) - 2 - ( メトキシメチルオキシ ) - 4 , 6 - ジメチルジフェニルメタンを用いて、参考例 7 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 2 . 2 5 ( 3 H , s ) , 3 . 0 2 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 9 ( 2 H , s ) , 4 . 4 9 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 6 0 ( 1 H , br s ) , 6 . 4 5 - 6 . 5 5 ( 1 H , m ) , 6 . 6 0 - 6 . 6 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( 4 H , m ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 ( 2 H , m ) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 ( 1 H , m ) , 7 . 9 5 - 8 . 0 5 ( 2 H , m )

参考例 7 7

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - メチルアミノフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 4 2 g ) 及びヨウ化メチル ( 0 . 0 6 7 mL ) のテトラヒドロフラン ( 7 mL ) 溶液に、0 で水素化ナトリウム ( 6 0 % , 0 . 0 3 4 g ) を加えた。反応混合物を室温に昇温し、さらに 5 時間撹拌した。反応混合物にヨウ化メチル ( 0 . 1 3 mL ) 及び水素化ナトリウム ( 6 0 % , 0 . 0 2 0 g ) を加え、室温にてさらに 1 時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ) で精製し、5 - ( N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチル ) アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 3 0 g ) を得た。得られた 5 - ( N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチル ) アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 3 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 5 mL ) 溶液に 1 0 % パラジウムカーボン粉末 ( 0 . 0 6 0 g ) を加え、水素雰囲気下、室温にて 6 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ) で精製し、2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - メチルアミノフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 5 g ) を得た。

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

1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 4 ( 3 H , s ) , 2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 0 4 ( 3 H , s ) , 2 . 0 6 ( 3 H , s ) , 2 . 5 8 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 2 . 8 1 ( 3 H , s ) , 3 . 6 5 ( 1 H , br s ) , 3 . 7 0 - 3 . 9 5 ( 3 H , m ) , 4 . 1 8 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 1 2 . 3 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 6 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 0 , 1 2 . 3 \text{ Hz}$  ) , 5 . 0 7 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 5 . 1 0 - 5 . 2 0 ( 1 H , m ) , 5 . 2 0 - 5 . 3 5 ( 2 H , m ) , 6 . 2 8 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 3 , 8 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 3 6 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 3 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 5 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 4 H , m )

参考例 7 8

4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシベンズアミド

4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 0 . 2 0 g ) 及び 2 8 % アンモニア水溶液 ( 6 mL ) のエタノール ( 3 mL ) 混合物に、アンモニウムクロリド ( 0 . 0 7 9 g ) を加え、封管中 1 0 0 で 1 4 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に塩化メチレンとメタノールの 1 0 : 1 の混合溶媒を加え、不溶物をろ取、乾燥して、4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシベンズアミド ( 0 . 0 6 5 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )      ppm :

1 . 1 4 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 4 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 .

8.5 (2H, s), 7.00 - 7.15 (6H, m), 7.21 (1H, dd, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.72 (1H, brs), 9.56 (1H, s)

#### 参考例 79

5 - カルバモイル - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシベンズアミドを用いて、参考例 61 と同様の方法で標記化合物を合成した

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.80 - 4.00 (2H, m), 4.00 - 4.35 (3H, m), 5.05 - 5.20 (1H, m), 5.20 - 5.30 (1H, m), 5.30 - 5.45 (2H, m), 6.95 - 7.20 (5H, m), 7.40 - 7.55 (1H, m), 7.55 - 7.65 (1H, m)

#### 参考例 80

2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド

2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (0.83 g) 及び炭酸セシウム (1.7 g) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に、クロロメチルメチルエーテル (0.55 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド (0.84 g) を得た。

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

3.48 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.74 (1H, s), 11.37 (1H, s)

#### 参考例 81

4' - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (0.46 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下 tert - ブチルリチウム (1.45 mol/L ペンタン溶液、1.9 mL) を加え30分間攪拌した。反応混合物に2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシメチルオキシベンズアルデヒド (0.18 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を加えた。混合物を0℃に昇温し、さらに15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、4' - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (0.30 g) を得た。

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

1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.45 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.72 (1H, d, 8.5 Hz), 7.15 - 7.25 (2H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 8.07 (1H, s)

#### 参考例 82

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ)フェノール

4' - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (0.14 g) のエタノール (5 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.058 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸

10

20

30

40

50



エチル = 4 / 1 ) で精製し、2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ( メトキシメチルオキシ ) フェノール ( 0 . 1 2 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

1 . 2 1 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 6 1 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 4 7 ( 3 H , s ) , 3 . 9 0 ( 2 H , s ) , 4 . 7 3 ( 1 H , s ) , 5 . 1 3 ( 2 H , s ) , 6 . 5 3 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 5 8 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 2 , 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 2 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 7 . 1 0 - 7 . 1 5 ( 4 H , m )

#### 参考例 8 3

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ( メトキシメチルオキシ ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ベンジル } フェノールの代わりに 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ( メトキシメチルオキシ ) フェノールを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 5 ( 3 H , s ) , 2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 0 5 ( 3 H , s ) , 2 . 1 0 ( 3 H , s ) , 2 . 5 9 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 4 6 ( 3 H , s ) , 3 . 7 9 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 4 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 ( 1 H , m ) , 4 . 1 9 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 3 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 7 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 5 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 0 5 - 5 . 2 5 ( 4 H , m ) , 5 . 2 5 - 5 . 4 0 ( 2 H , m ) , 6 . 6 9 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 4 , 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 6 8 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 6 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 5 ( 4 H , m )

#### 参考例 8 4

2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノール

3 , 5 - ジメチルフェノール ( 1 2 g ) に 8 5 で水酸化リチウム一水和物 ( 4 . 2 g ) 及び 4 - メトキシベンジルクロリド ( 1 4 m L ) を加え、1 . 5 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン ) で精製し、2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノール ( 5 . 1 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

2 . 2 4 ( 3 H , s ) , 2 . 2 6 ( 3 H , s ) , 3 . 7 7 ( 3 H , s ) , 3 . 9 4 ( 2 H , s ) , 4 . 5 3 ( 1 H , s ) , 6 . 4 5 - 6 . 5 5 ( 1 H , m ) , 6 . 5 5 - 6 . 6 5 ( 1 H , m ) , 6 . 7 5 - 6 . 8 5 ( 2 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 2 H , m )

#### 参考例 8 5

2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェノール ( 4 . 0 g ) 、 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - - D - グルコピラノース ( 8 . 9 g ) の塩化メチレン ( 1 0 0 m L ) 溶液に 0 で三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 ( 2 . 5 m L ) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン ) で精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノールを加え、結晶をろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し、2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド ( 7 . 8 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) p p m :

1 . 6 5 ( 3 H , s ) , 2 . 0 0 ( 3 H , s ) , 2 . 0 4 ( 3 H , s ) , 2 . 0 9 ( 3 H , s ) , 2 . 1 2 ( 3 H , s ) , 2 . 3 0 ( 3 H , s ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s ) , 3 . 7 8 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 0 - 3 . 9 5 ( 1 H , m ) , 4 . 0 0 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 4 . 1 8 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 4 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 8 , 1 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 0 0 - 5 . 2 0 ( 2 H , m ) , 5

. 20 - 5.35 (2H, m), 6.70 - 6.80 (4H, m), 6.85 - 7.00 (2H, m)

#### 参考例 86

3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) ベンズアミド

4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) 安息香酸メチルを用いて参考例 78 と同様の方法で標記化合物を合成した。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 8 / 1) にて行った。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm:

3.74 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.75 - 6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 - 7.15 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.6 Hz)

10

#### 参考例 87

3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) ベンゾニトリル

3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) ベンズアミド (0.047 g) 及びトリエチルアミン (0.30 mL) の塩化メチレン (1.8 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.34 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 9 / 1) で精製し、3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) ベンゾニトリル (0.014 g) を得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.80 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.80 - 6.90 (2H, m), 7.05 - 7.15 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.6 Hz)

#### 参考例 88

5 - シアノ - 2 - (4 - メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ) エチル] ベンジル} フェノールの代わりに 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) ベンゾニトリルを用いて、参考例 61 と同様の方法で標記化合物を合成した。

30

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.93 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.90 - 4.00 (1H, m), 4.15 - 4.30 (2H, m), 5.05 - 5.20 (2H, m), 5.25 - 5.45 (2H, m), 6.75 - 6.90 (2H, m), 6.95 - 7.10 (2H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m), 7.20 - 7.35 (2H, m)

#### 参考例 89

2 - ヒドロキシ - 4, 4' - ジメトキシジフェニルメタノール

4 - [2 - (メトキシメチルオキシ) エチル] プロモベンゼンの代わりに 4 - プロモアニソールを用いて、参考例 59 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.66 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.95 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.36 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 - 6.95 (2H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 8.10 (1H, s)

#### 参考例 90

5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシベンジル) フェノール

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4' - [2 - (メトキシメチルオキシ) エチル] ジフェ

50

ニルメタノールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 ' - ジメトキシジフェニルメタノールを用いて、参考例 60 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )      p p m :

3 . 77 ( 3 H , s ) , 3 . 78 ( 3 H , s ) , 3 . 87 ( 2 H , s ) , 4 . 67 ( 1 H , s ) , 6 . 39 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 46 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 6 . 75 - 6 . 90 ( 2 H , m ) , 7 . 01 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 7 . 05 - 7 . 20 ( 2 H , m )

#### 参考例 9 1

5 - メトキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

10

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ベンジル } フェノールの代わりに 5 - メトキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) フェノールを用いて、参考例 61 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )      p p m :

1 . 88 ( 3 H , s ) , 2 . 02 ( 3 H , s ) , 2 . 05 ( 3 H , s ) , 2 . 09 ( 3 H , s ) , 3 . 70 - 3 . 95 ( 9 H , m ) , 4 . 19 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 12 . 2 \text{ Hz}$  ) , 4 . 25 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 9 , 12 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 07 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  ) , 5 . 10 - 5 . 40 ( 3 H , m ) , 6 . 54 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 4 , 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 65 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 75 - 6 . 85 ( 2 H , m ) , 6 . 94 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 00 - 7 . 10 ( 2 H , m )

20

#### 参考例 9 2

3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) ベンジルアルコール

4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 1 . 3 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) 溶液に、炭酸カリウム ( 0 . 79 g ) 及びベンジルブロミド ( 0 . 62 mL ) を加え、室温で 13 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル ( 10 mL ) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム ( 0 . 57 g ) のジエチルエーテル ( 50 mL ) 懸濁液に 0 で加え、1 . 5 時間加熱還流した。反応混合物を 0 に冷却し、水 ( 0 . 60 mL ) 、 15 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 60 mL ) 及び水 ( 1 . 8 mL ) を順次加え、5 分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ) で精製し、3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) ベンジルアルコール ( 1 . 3 g ) を得た。

30

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )      p p m :

1 . 22 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 1 . 57 ( 1 H , t ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  ) , 2 . 61 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 3 . 98 ( 2 H , s ) , 4 . 65 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 07 ( 2 H , s ) , 6 . 87 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 1 , 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 97 ( 1 H , d ,  $J = 1 . 1 \text{ Hz}$  ) , 7 . 05 - 7 . 15 ( 5 H , m ) , 7 . 25 - 7 . 40 ( 5 H , m )

#### 参考例 9 3

40

[ 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル ] アセトニトリル

3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) ベンジルアルコール ( 0 . 87 g ) の塩化メチレン ( 20 mL ) 溶液に、0 でトリエチルアミン ( 0 . 44 mL ) 及びメタンスルホニルクロリド ( 0 . 22 mL ) を加え、2 時間撹拌した。反応混合物に 0 . 5 mol / L 塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジメチルスルホキシド ( 10 mL ) に溶解し、シアン化カリウム ( 0 . 68 g ) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80 で 12 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン /

50

酢酸エチル = 5 / 1 ~ 3 / 1 ) で精製し、〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕アセトニトリル ( 0 . 4 1 g ) を得た。

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

1 . 2 2 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 2 . 6 1 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 7 0 ( 2 H , s ) , 3 . 9 7 ( 2 H , s ) , 5 . 0 7 ( 2 H , s ) , 6 . 8 0 - 6 . 9 0 ( 2 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 ( 5 H , m ) , 7 . 2 5 - 7 . 4 5 ( 5 H , m )

#### 参考例 9 4

2 - 〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕アセトアミド

〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕アセトニトリル ( 0 . 4 1 g ) のエタノール ( 5 mL ) 及び水 ( 1 0 mL ) 混合物に、水酸化カリウム ( 0 . 6 8 g ) を加え 4 時間加熱還流した。反応混合物に 2 mol / L 塩酸水溶液を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕酢酸 ( 0 . 4 1 g ) を得た。得られた〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕酢酸 ( 0 . 4 1 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 mL ) 溶液にピリジン ( 0 . 1 9 mL ) 、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 0 . 5 0 g ) 及び炭酸水素アンモニウム ( 0 . 1 8 g ) を加え、室温で 1 8 時間撹拌した。反応混合物に 1 mol / L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ) で精製し、2 - 〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕アセトアミド ( 0 . 3 8 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )      ppm :

1 . 1 4 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 3 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 2 5 - 3 . 4 0 ( 2 H , m ) , 3 . 8 5 ( 2 H , s ) , 5 . 0 6 ( 2 H , s ) , 6 . 7 8 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 0 , 7 . 9 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 4 ( 1 H , br s ) , 6 . 9 8 ( 1 H , d ,  $J = 1 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 5 H , m ) , 7 . 2 5 - 7 . 4 5 ( 6 H , m )

#### 参考例 9 5

2 - 〔 4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシフェニル 〕アセトアミド

2 - 〔 3 - ベンジルオキシ - 4 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 〕アセトアミド ( 0 . 3 8 g ) のメタノール ( 5 mL ) 溶液に 1 0 % パラジウムカーボン粉末 ( 0 . 0 7 5 g ) を加え、水素雰囲気下、室温にて 4 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 3 0 / 1 ~ 2 0 / 1 ) で精製し、2 - 〔 4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシフェニル 〕アセトアミド ( 0 . 1 6 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )      ppm :

1 . 1 3 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 3 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 2 2 ( 2 H , s ) , 3 . 7 7 ( 2 H , s ) , 6 . 5 9 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 5 , 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 6 . 7 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 1 ( 1 H , br s ) , 6 . 9 0 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 5 ( 4 H , m ) , 7 . 3 7 ( 1 H , br s ) , 9 . 2 7 ( 1 H , s )

#### 参考例 9 6

5 - カルバモイルメチル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ] ベンジル } フェノールの代わりに 2 - 〔 4 - ( 4 - エチルベンジル ) - 3 - ヒドロキシフェニル 〕アセトアミドを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

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

1 . 2 0 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 8 ( 3 H , s ) , 2 . 0 3 ( 3 H , s ) , 2 . 0 6 ( 3 H , s ) , 2 . 0 7 ( 3 H , s ) , 2 . 6 0 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  )

), 3.53 (2H, s), 3.80 - 3.95 (3H, m), 4.15 - 4.30 (2H, m), 5.13 (1H, d, J = 7.1 Hz), 5.15 - 5.25 (1H, m), 5.25 - 5.40 (3H, m), 5.48 (1H, br s), 6.91 (1H, dd, J = 1.4, 7.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.00 - 7.15 (5H, m)

#### 参考例 97

2 - ヒドロキシ - 4' - メトキシ - 4 - (メトキシメチル) ジフェニルメタノール  
4 - { 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル } プロモベンゼンの代わりに 4 - プロモアニソール、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシメチルベンズアルデヒドを用いて参考例 59 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

2.71 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.70 - 6.85 (2H, m), 6.85 - 6.95 (3H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 7.98 (1H, s)

#### 参考例 98

2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メトキシメチルフェノール

2 - ヒドロキシ - 4' - メトキシ - 4 - (メトキシメチル) ジフェニルメタノール (0.17 g) のエタノール (11 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.051 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 2/1) で精製し、2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メトキシメチルフェノール (0.082 g) を得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

3.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.75 - 6.90 (4H, m), 7.00 - 7.20 (3H, m)

#### 参考例 99

2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド

30

5 - メトキシ - 2 - { 4 - { 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル } ベンジル } フェノールの代わりに 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メトキシメチルフェノールを用いて、参考例 61 と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.10 - 4.30 (2H, m), 4.30 - 4.50 (2H, m), 5.10 - 5.25 (2H, m), 5.25 - 5.40 (2H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 6.90 - 7.10 (5H, m)

40

#### 参考例 100

5 - メトキシ - 2 - { 4 - { 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル } ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - { 4 - { 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル } ベンジル } フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.13 g) のメタノール (8 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL) を加えて室温にて 25 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 7/1) で精製し、5 - メトキシ - 2 - { 4 - { 2 - (メトキシメチルオキシ) エチル } ベンジル } フェニル - D - グルコピラノシド (0.053 g) を得た。

50

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

2 . 8 1 ( 2 H , t ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  ) , 3 . 2 4 ( 3 H , s ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 5 ( 3 H , m ) , 3 . 7 5 ( 3 H , s ) , 3 . 8 8 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 0 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 0 , 12 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 0 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 5 7 ( 2 H , s ) , 4 . 8 5 - 4 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 5 0 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 6 . 7 9 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 3 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( 4 H , m )

参考例 1 0 1

5 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) エチルオキシ ] - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

10

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシフェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 3 9 g ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 0 9 8 g ) のジメチルホルムアミド ( 1 m L ) 懸濁液に、( 2 - ブロモエチル ) ベンジルエーテル ( 0 . 0 2 5 m L ) を加え、5 0 にて 3 . 5 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー ( 展開溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 6 / 1 ) で精製し、5 - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) エチルオキシ ] - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 2 2 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

20

1 . 1 8 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 7 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 4 , 12 . 1 \text{ Hz}$  ) , 3 . 7 5 - 3 . 8 5 ( 2 H , m ) , 3 . 8 6 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 8 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 0 , 12 . 1 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 8 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 5 - 4 . 1 5 ( 2 H , m ) , 4 . 5 8 ( 2 H , s ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 0 ( 1 H , m ) , 6 . 5 2 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 4 , 8 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 1 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 4 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 3 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 2 0 ( 4 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 4 0 ( 5 H , m )

参考例 1 0 2

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] - 5 - メトキシフェニル - D - グルコピラノシド

30

5 - メトキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - ( メトキシメチルオキシ ) エチル ) ベンジル ] フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 5 3 g ) のメタノール ( 2 . 3 m L ) 溶液に p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0 . 0 3 2 g ) を加え、5 0 にて 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン ( 0 . 5 m L ) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー ( 展開溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 6 / 1 ) で精製し、2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] - 5 - メトキシフェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 2 3 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

40

2 . 7 6 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 5 ( 3 H , m ) , 3 . 7 5 ( 3 H , s ) , 3 . 8 7 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 9 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 9 , 12 . 2 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 9 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 8 5 - 4 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 5 0 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 5 , 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 6 . 7 8 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 9 4 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( 4 H , m )

参考例 1 0 3

5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 9 g ) のメタノール ( 3 . 5 m L ) 溶液にナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液 : 0 . 0 6 4 m L ) を加え、室温にて 5 0 分間

50

撈拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた。析出した結晶をろ取し、水洗後乾燥して 5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 2 g ) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 1 8 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 ( 4 H , m ) , 3 . 6 9 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 4 , 1 2 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 1 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 0 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 1 , 1 2 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 3 3 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 2 , 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 6 . 5 9 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 7 8 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 5 ( 4 H , m )

10

参考例 1 0 4

2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 3 - ベンゾイルオキシプロピル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェノール ( 0 . 7 2 g ) 及び 1 , 2 , 3 , 4 , 6 - ペンタ - O - アセチル - D - グルコピラノース ( 2 . 3 g ) のトルエン ( 7 m L ) 及び塩化メチレン ( 3 m L ) 溶液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 ( 0 . 7 3 m L ) を加え、室温で 1 0 時間撈拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール ( 6 m L ) 及びテトラヒドロフラン ( 4 m L ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、0 . 1 9 m L ) を加え、3 0 で 7 . 5 時間撈拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液、0 . 0 7 5 m L ) を加え、3 0 で 1 4 時間撈拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 8 / 1 ) にて精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 5 8 g ) を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

30

1 . 7 0 - 1 . 8 5 ( 2 H , m ) , 2 . 1 3 ( 3 H , s ) , 2 . 2 7 ( 3 H , s ) , 2 . 5 5 - 2 . 6 5 ( 2 H , m ) , 3 . 3 0 - 3 . 4 5 ( 4 H , m ) , 3 . 4 5 - 3 . 6 0 ( 2 H , m ) , 3 . 6 8 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 3 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 3 . 8 7 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 3 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 4 . 1 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 5 \text{ Hz}$  ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 0 ( 1 H , m ) , 6 . 6 5 - 6 . 7 0 ( 1 H , m ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 9 5 - 7 . 1 0 ( 4 H , m )

参考例 1 0 5

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 3 - ベンゾイルオキシプロピル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェノールの代わりに 2 - [ 4 - ( 2 - ベンゾイルオキシエチル ) ベンジル ] - 3 , 5 - ジメチルフェノールを用いて、参考例 1 0 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

40

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

2 . 1 3 ( 3 H , s ) , 2 . 2 7 ( 3 H , s ) , 2 . 7 4 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 4 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 5 ( 3 H , m ) , 3 . 8 6 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 3 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 4 \text{ Hz}$  ) , 4 . 1 6 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 4 \text{ Hz}$  ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 0 ( 1 H , m ) , 6 . 6 5 - 6 . 7 0 ( 1 H , m ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 4 H , m )

参考例 1 0 6

50

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチルアミノフェニル - D - グルコピラノシド  
 5 - アミノ - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - メチルアミノフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 103 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm :

1.18 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.73 (3H, s), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd,  $J = 5.7, 12.1\text{ Hz}$ ), 3.75 - 4.00 (3H, m), 4.80 - 4.90 (1H, m), 6.25 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.2\text{ Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.00 - 7.15 (4H, m)

10

参考例 107

5 - カルバモイル - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル - D - グルコピラノシド  
 5 - カルバモイル - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (0.13 g) のメタノール (3 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.043 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を (ベンゼンスルホニルプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール) で精製した。得られた化合物にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥する事により5 - カルバモイル - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル - D - グルコピラノシド (0.079 g) を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm :

1.19 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.59 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.30 - 3.60 (4H, m), 3.70 (1H, dd,  $J = 7.2, 12.1\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J = 2.2, 12.1\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J = 15.0\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, d,  $J = 15.0\text{ Hz}$ ), 5.01 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 7.05 - 7.20 (5H, m), 7.44 (1H, dd,  $J = 1.7, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ )

参考例 108

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ)フェニル - D - グルコピラノシド

30

5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ)フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 100 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm :

1.19 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.35 - 3.55 (7H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.0, 12.2\text{ Hz}$ ), 3.80 - 3.95 (2H, m), 3.98 (1H, d,  $J = 15.3\text{ Hz}$ ), 4.80 - 4.95 (1H, m), 5.05 - 5.20 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.00 - 7.20 (4H, m)

40

参考例 109

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - ヒドロキシフェニル - D - グルコピラノシド  
 5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル - D - グルコピラノシドの代わりに2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ)フェニル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 102 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm :

1.18 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 3.

50



3.5 - 3.55 (4 H, m), 3.65 - 3.75 (1 H, m), 3.83 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 3.85 - 3.95 (1 H, m), 3.94 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 4.80 - 4.90 (1 H, m), 6.37 (1 H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.64 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 - 7.15 (4 H, m)

#### 参考例 110

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ)フェニル - D - グルコピラノシド

5 - [2 - (ベンジルオキシ)エチルオキシ] - 2 - (4 - エチルベンジル)フェニル - D - グルコピラノシド (0.022 g) のエタノール (1 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.0082 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 6/1) で精製し、2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ)フェニル - D - グルコピラノシド (0.013 g) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

1.18 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 3.30 - 3.55 (4 H, m), 3.68 (1 H, dd, J = 5.5, 12.1 Hz), 3.80 - 3.95 (4 H, m), 3.95 - 4.05 (3 H, m), 4.85 - 4.90 (1 H, m), 6.53 (1 H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 6.93 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 - 7.15 (4 H, m)

#### 参考例 111

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェニル - D - グルコピラノシド  
2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (7.4 g) のエタノール (150 mL) 懸濁液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (65 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェニル - D - グルコピラノシド (5.2 g) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

2.13 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 3.30 - 3.50 (4 H, m), 3.60 - 3.75 (4 H, m), 3.80 - 4.00 (2 H, m), 4.00 - 4.20 (1 H, m), 4.80 - 4.90 (1 H, m), 6.60 - 6.80 (3 H, m), 6.85 - 6.95 (1 H, m), 7.00 - 7.10 (2 H, m)

#### 参考例 112

5 - シアノ - 2 - (4 - メトキシベンジル)フェニル - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - シアノ - 2 - (4 - メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 100 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm:

3.30 - 3.45 (1 H, m), 3.45 - 3.60 (3 H, m), 3.69 (1 H, dd, J = 5.9, 12.2 Hz), 3.75 (3 H, s), 3.91 (1 H, dd, J = 2.2, 12.2 Hz), 3.98 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 4.07 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 4.99 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 6.75 - 6.85 (2 H, m), 7.10 - 7.20 (2 H, m), 7.19 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 1.4, 7.7 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 1.4 Hz)

## 参考例 1 1 3

5 - メトキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド  
 5 - アミノ - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - メトキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 1 0 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 8 ( 1 H , d d , J = 5 . 8 , 1 2 . 0 H z ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s ) , 3 . 7 5 ( 3 H , s ) , 3 . 8 0 - 4 . 0 0 ( 3 H , m ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 5 0 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 4 H z ) , 6 . 7 0 - 6 . 8 5 ( 3 H , m ) , 6 . 9 3 ( 1 H , d , J = 8 . 4 H z ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( 2 H , m )

10

## 参考例 1 1 4

5 - カルバモイルメチル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

5 - カルバモイル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドの代わりに 5 - カルバモイルメチル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシドを用いて、参考例 1 0 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 1 8 ( 3 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q , J = 7 . 5 H z ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 6 H , m ) , 3 . 6 9 ( 1 H , d d , J = 5 . 7 , 1 2 . 2 H z ) , 3 . 9 0 ( 1 H , d d , J = 2 . 2 , 1 2 . 2 H z ) , 3 . 9 2 ( 1 H , d , J = 1 4 . 6 H z ) , 4 . 0 3 ( 1 H , d , J = 1 4 . 6 H z ) , 4 . 9 3 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 6 . 8 7 ( 1 H , d d , J = 1 . 4 , 7 . 6 H z ) , 7 . 0 0 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 0 0 - 7 . 2 0 ( 5 H , m )

20

## 参考例 1 1 5

5 - [ 3 - ( エトキシカルボニル ) プロピルオキシ ] - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシフェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 5 1 g ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 1 3 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 m L ) 懸濁液に、4 - ブロモ酪酸エチル ( 0 . 0 2 8 m L ) を加え、5 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー ( 展開溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 9 / 1 ) で精製し、5 - [ 3 - ( エトキシカルボニル ) プロピルオキシ ] - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル - D - グルコピラノシド ( 0 . 0 2 8 g ) を得た。

30

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 1 8 ( 3 H , t , J = 7 . 6 H z ) , 1 . 2 3 ( 3 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 1 . 9 5 - 2 . 1 0 ( 2 H , m ) , 2 . 4 8 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q , J = 7 . 6 H z ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 4 H , m ) , 3 . 6 8 ( 1 H , d d , J = 5 . 7 , 1 2 . 1 H z ) , 3 . 8 0 - 4 . 0 5 ( 5 H , m ) , 4 . 1 2 ( 2 H , q , J = 7 . 1 H z ) , 4 . 8 8 ( 1 H , d , J = 7 . 4 H z ) , 6 . 4 9 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 8 H z ) , 6 . 7 7 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 6 . 9 2 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 5 ( 4 H , m )

40

## 参考例 1 1 6

2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - メトキシメチルフェニル - D - グルコピラノシド

2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - メトキシメチルフェニル 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 4 g ) のメタノール ( 3 m L ) 溶液

50

に、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.047 mL）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を（ベンゼンスルホニルプロピル）シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール）で精製し、2-（4-メトキシベンジル）-5-メトキシメチルフェニル - D - グルコピラノシド（0.084 g）を得た。

$^1\text{H}$ -NMR（ $\text{CD}_3\text{OD}$ ） ppm：

3.35（3H, s）, 3.30 - 3.55（4H, m）, 3.69（1H, dd,  $J = 5.5$ , 12.1 Hz）, 3.74（3H, s）, 3.80 - 3.95（2H, m）, 4.01（1H, d,  $J = 15.0$  Hz）, 4.35 - 4.45（2H, m）, 4.92（1H, d,  $J = 7.4$  Hz）, 6.75 - 6.85（2H, m）, 6.90（1H, dd,  $J = 1.4$ , 7.7 Hz）, 7.02（1H, d,  $J = 7.7$  Hz）, 7.10 - 7.20（3H, m）

10

#### 実施例 1

2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル - D - グルコピラノシド

2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル - D - グルコピラノシド（0.075 g）の2, 4, 6-トリメチルピリジン（2 mL）溶液に、室温にてクロロギ酸エチル（0.037 mL、2モル当量）を加えた。室温にて17時間攪拌後、反応混合物に1 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を1 mol/L塩酸水溶液及び水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄相クロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール = 10/1）で精製した後、再結晶して（再結晶溶媒：アセトン/ヘキサン = 1/1）2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル - D - グルコピラノシド（0.020 g）を得た。

20

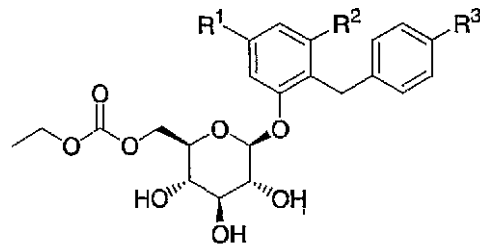
$^1\text{H}$ -NMR（ $\text{CD}_3\text{OD}$ ） ppm：

1.19（3H, t,  $J = 7.5$  Hz）, 1.20 - 1.30（3H, m）, 2.57（2H, q,  $J = 7.5$  Hz）, 3.30 - 3.55（3H, m）, 3.55 - 3.65（1H, m）, 3.94（1H, d,  $J = 15.0$  Hz）, 4.02（1H, d,  $J = 15.0$  Hz）, 4.05 - 4.20（2H, m）, 4.26（1H, dd,  $J = 6.6$ , 11.7 Hz）, 4.47（1H, dd,  $J = 2.3$ , 11.7 Hz）, 4.50 - 4.60（2H, m）, 4.90（1H, d,  $J = 7.4$  Hz）, 6.90 - 7.15（7H, m）

30

#### 実施例 2 ~ 27

実施例 1 と同様の方法に従い、対応する原料化合物より表 1 の化合物を合成した。



[表 1]

| 実施例 | R <sup>1</sup>            | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>           |
|-----|---------------------------|----------------|--------------------------|
| 2   | ヒドロキシメチル基                 | 水素原子           | プロポキシ基                   |
| 3   | 水素原子                      | 水素原子           | 3-ヒドロキシプロピル基             |
| 4   | メチル基                      | メチル基           | メトキシ基                    |
| 5   | ヒドロキシメチル基                 | 水素原子           | 2-ヒドロキシエチル基              |
| 6   | メトキシ基                     | 水素原子           | メトキシ基                    |
| 7   | メトキシメチル基                  | 水素原子           | メトキシ基                    |
| 8   | メチル基                      | メチル基           | 3-ヒドロキシプロピル基             |
| 9   | メチル基                      | メチル基           | 2-ヒドロキシエチル基              |
| 10  | アミノ基                      | 水素原子           | エチル基                     |
| 11  | N-メチルアミノ基                 | 水素原子           | エチル基                     |
| 12  | カルバモイル基                   | 水素原子           | エチル基                     |
| 13  | カルバモイルメチル基                | 水素原子           | エチル基                     |
| 14  | シアノ基                      | 水素原子           | メトキシ基                    |
| 15  | メトキシメチルオキシ基               | 水素原子           | エチル基                     |
| 16  | 水酸基                       | 水素原子           | エチル基                     |
| 17  | 2-ヒドロキシエチル<br>オキシ基        | 水素原子           | エチル基                     |
| 18  | 3-(エトキシカルボニル)<br>プロピルオキシ基 | 水素原子           | エチル基                     |
| 19  | メトキシ基                     | 水素原子           | 2-ヒドロキシエチル基              |
| 20  | 水素原子                      | 水素原子           | ベンジルオキシ基                 |
| 21  | 水素原子                      | 水素原子           | カルボキシ基                   |
| 22  | 水素原子                      | 水素原子           | アリルオキシ基                  |
| 23  | 水素原子                      | 水素原子           | N, N-ジメチルアミノ基            |
| 24  | 水素原子                      | 水素原子           | メトキシカルボニル基               |
| 25  | 水素原子                      | 水素原子           | シアノメチル基                  |
| 26  | 水素原子                      | 水素原子           | カルバモイル基                  |
| 27  | 水素原子                      | 水素原子           | (E)-3-ヒドロキシ-<br>1-プロペニル基 |

実施例 28

2-(4-エチルベンジル)-5-ピバロイルオキシメチルフェニル-D-グルコピ  
ラノシド

10

20

30

40

50

クロロギ酸エチルの代わりにピバリン酸クロリド ( 1 . 5 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

1 . 15 - 1 . 25 ( 12 H , m ) , 2 . 58 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 35 - 3 . 55 ( 4 H , m ) , 3 . 65 - 3 . 75 ( 1 H , m ) , 3 . 85 - 3 . 95 ( 1 H , m ) , 3 . 94 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 05 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 92 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 5 . 05 ( 2 H , s ) , 6 . 91 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 1 , 7 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 03 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 07 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 13 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 16 ( 1 H , d ,  $J = 1 . 1 \text{ Hz}$  )

10

#### 実施例 29

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - ブチリル - D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにブチリルクロリド ( 2 . 5 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

0 . 90 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  ) , 1 . 19 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 50 - 1 . 65 ( 2 H , m ) , 2 . 25 - 2 . 35 ( 2 H , m ) , 2 . 58 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 30 - 3 . 55 ( 3 H , m ) , 3 . 55 - 3 . 65 ( 1 H , m ) , 3 . 95 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 02 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 21 ( 1 H , dd ,  $J = 6 . 4 , 11 . 8 \text{ Hz}$  ) , 4 . 35 - 4 . 50 ( 1 H , m ) , 4 . 55 ( 2 H , s ) , 4 . 91 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 6 . 90 - 7 . 15 ( 7 H , m )

20

#### 実施例 30

5 - アセトキシメチル - 2 - ( 4 - エチルベンジル ) フェニル 6 - O - アセチル - D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにアセチルクロリド ( 2 . 5 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

1 . 19 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 03 ( 3 H , s ) , 2 . 06 ( 3 H , s ) , 2 . 58 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 30 - 3 . 55 ( 3 H , m ) , 3 . 55 - 3 . 70 ( 1 H , m ) , 3 . 95 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 03 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 21 ( 1 H , dd ,  $J = 6 . 4 , 11 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 42 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 0 , 11 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 89 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 5 . 00 - 5 . 10 ( 2 H , m ) , 6 . 90 - 7 . 15 ( 7 H , m )

30

#### 実施例 31

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ( エトキシカルボニルオキシメチル ) フェニル - D - グルコピラノシド

実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

1 . 19 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 26 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 2 . 58 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 35 - 3 . 55 ( 4 H , m ) , 3 . 71 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 0 , 12 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 89 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 9 , 12 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 95 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 05 ( 1 H , d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 16 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 92 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  ) , 5 . 00 - 5 . 15 ( 2 H , m ) , 6 . 94 ( 1 H , dd ,  $J = 1 . 4 , 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 04 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  ) , 7 . 07 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 13 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) , 7 . 19 ( 1 H , d ,  $J = 1 . 4 \text{ Hz}$  )

40

#### 実施例 32

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - ヘキサノイル -

50

- D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにヘキサノイルクロリド ( 2 . 5 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

0 . 8 6 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 2 0 - 1 . 3 5 ( 4 H , m ) , 1 . 5 0 - 1 . 6 5 ( 2 H , m ) , 2 . 2 5 - 2 . 4 0 ( 2 H , m ) , 2 . 5 0 - 2 . 6 5 ( 2 H , m ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 1 ( 1 H , dd ,  $J = 6 . 3 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 3 5 - 4 . 5 0 ( 1 H , m ) , 4 . 5 5 ( 2 H , s ) , 4 . 9 1 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 5 - 7 . 2 0 ( 7 H , m )

10

実施例 3 3

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル    6 - O - ピバロイル -  
- D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにピバリン酸クロリド ( 1 . 5 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

1 . 1 4 ( 9 H , s ) , 1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 ( 3 H , m ) , 3 . 5 0 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 8 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 1 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 8 \text{ Hz}$  ) , 4 . 1 7 ( 1 H , dd ,  $J = 6 . 3 , 1 1 . 8 \text{ Hz}$  ) , 4 . 4 2 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 2 , 1 1 . 8 \text{ Hz}$  ) , 4 . 5 4 ( 2 H , s ) , 4 . 9 0 - 5 . 0 0 ( 1 H , m ) , 6 . 9 0 - 7 . 1 5 ( 7 H , m )

20

実施例 3 4

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル    6 - O - イソブチルオキシカルボニル -    - D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソブチル ( 2 . 0 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

0 . 8 9 ( 6 H , d ,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 1 7 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 1 . 8 0 - 1 . 9 5 ( 1 H , m ) , 2 . 5 6 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 6 \text{ Hz}$  ) , 3 . 4 0 - 3 . 6 0 ( 3 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 0 ( 1 H , m ) , 3 . 8 0 - 3 . 9 0 ( 2 H , m ) , 3 . 9 4 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 9 ( 1 H , dd ,  $J = 5 . 9 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 4 9 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 0 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 5 6 ( 2 H , s ) , 4 . 8 0 - 5 . 0 0 ( 1 H , m ) , 6 . 9 0 - 7 . 2 0 ( 7 H , m )

30

実施例 3 5

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル    6 - O - イソプロピルオキシカルボニル -    - D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソプロピル ( 2 . 0 モル当量 ) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )      p p m :

1 . 1 9 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 1 . 2 2 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  ) , 1 . 2 4 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 7 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 7 0 ( 1 H , m ) , 3 . 9 5 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 2 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 2 5 ( 1 H , dd ,  $J = 6 . 3 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 4 6 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 3 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 5 0 - 4 . 6 0 ( 2 H , m ) , 4 . 7 0 - 4 . 8 5 ( 1 H , m ) , 4 . 8 5 - 4 . 9 5 ( 1 H , m ) , 6 . 9 0 - 7 . 2 0 ( 7 H , m )

40

実施例 3 6

50

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - エトキシカルボ  
ニル - - D - グルコピラノシド

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル - D - グルコピラノシ  
ドの代わりに 2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル - D - グ  
ルコピラノシドを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 2 2 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 2 . 8 4 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 .  
3 5 - 3 . 4 0 ( 1 H , m ) , 3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 6 6 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 7 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 .$   
3 H z ) , 4 . 0 6 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 3 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 5 - 4 . 2 0 ( 2 H , m )  
, 4 . 2 8 ( 1 H , d d ,  $J = 6 . 1 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 4 4 ( 1 H , d d ,  $J = 2 .$   
. 1 , 1 1 . 7 H z ) , 4 . 4 8 ( 2 H , s ) , 4 . 8 9 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 8 \text{ Hz}$  )  
, 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 .  
2 0 ( 6 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 5 ( 5 H , m )

10

実施例 3 7

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - エトキシカルボニル  
- - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - エトキシカルボ  
ニル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 8 g ) の酢酸エチル ( 4 m L ) 及びエタノール  
( 1 m L ) 溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 ( 0 . 0 7 2 g ) を加え、水素雰囲気  
下室温で18時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1 ~ 1  
0 / 1 ) で精製し、2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O -  
エトキシカルボニル - - D - グルコピラノシド ( 0 . 1 1 g ) を得た。

20

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

1 . 2 3 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) , 2 . 7 6 ( 2 H , t ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 3 .  
3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 7 1 ( 2 H , t ,  
 $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  ) , 3 . 9 6 ( 1 H , d ,  $J = 1 5 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 5 ( 1 H , d ,  $J$   
 $= 1 5 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 5 - 4 . 2 0 ( 2 H , m ) , 4 . 2 9 ( 1 H , d d ,  $J = 6 .$   
5 , 1 1 . 7 H z ) , 4 . 4 4 ( 1 H , d d ,  $J = 2 . 2 , 1 1 . 7 \text{ Hz}$  ) , 4 . 8 8 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( 6 H , m )

30

実施例 3 8

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - -  
D - グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにアセチルクロリドを用いて、実施例 3 6 と同様の方法で標記  
化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) p p m :

2 . 0 1 ( 3 H , s ) , 2 . 8 4 ( 2 H , t ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 6 6 ( 2 H , t ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  )  
, 3 . 9 7 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 0 6 ( 1 H , d ,  $J = 1 4 . 9 \text{ Hz}$  )  
, 4 . 2 3 ( 1 H , d d ,  $J = 6 . 4 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$  ) , 4 . 3 8 ( 1 H , d d ,  $J = 2 .$   
. 2 , 1 1 . 9 H z ) , 4 . 4 8 ( 2 H , s ) , 4 . 8 9 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  )  
, 6 . 8 5 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 - 7 .  
2 0 ( 6 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 5 ( 5 H , m )

40

実施例 3 9

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - - D -  
グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - エトキシカルボ  
ニル - - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベ

50

ンジル〕フェニル 6 - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて、実施例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm :

2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 7 6 ( 2 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 7 1 ( 2 H , t , J = 7 . 1 H z ) , 3 . 9 6 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 H z ) , 4 . 0 5 ( 1 H , d , J = 1 5 . 0 H z ) , 4 . 2 3 ( 1 H , d d , J = 6 . 4 , 1 1 . 8 H z ) , 4 . 3 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 2 , 1 1 . 8 H z ) , 4 . 8 8 ( 1 H , d , J = 7 . 8 H z ) , 6 . 9 0 - 6 . 9 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 2 0 ( 7 H , m )

実施例 40

2 - [ 4 - ( 2 - アセトキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - - D - グルコピラノシド

2 - [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - - D - グルコピラノシドの代わりに 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンジル ] フェニル 6 - O - アセチル - - D - グルコピラノシドを用いて、実施例 38 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm :

1 . 9 8 ( 3 H , s ) , 2 . 0 2 ( 3 H , s ) , 2 . 8 6 ( 2 H , t , J = 6 . 9 H z ) , 3 . 3 0 - 3 . 5 5 ( 3 H , m ) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 ( 1 H , m ) , 3 . 9 7 ( 1 H , d , J = 1 5 . 1 H z ) , 4 . 0 6 ( 1 H , d , J = 1 5 . 1 H z ) , 4 . 1 5 - 4 . 3 0 ( 3 H , m ) , 4 . 3 8 ( 1 H , d d , J = 2 . 2 , 1 2 . 2 H z ) , 4 . 8 9 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 6 . 9 0 - 7 . 0 0 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 2 0 ( 7 H , m )

試験例 1

ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT2 発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIPT Preamplification system ( Gibco - BRL : LIFE TECHNOLOGIES ) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA ( Ori gene ) をオリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作製した。上記ヒト腎 cDNA ライブラリーを鋳型として、配列番号 1 及び 2 で示される下記のオリゴヌクレオチド 0702F 及び 0712R をプライマーに用い、PCR 反応によりヒト SGLT2 をコードする DNA 断片を増幅した。増幅された DNA 断片をクローニング用ベクター pCR - Blunt ( Invitrogen ) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌 HB101 株に導入した後、形質転換株をカナマイシン  $50\mu\text{g}/\text{mL}$  を含む LB 寒天培地で選択した。この形質転換株の 1 つからプラスミド DNA を抽出精製し、配列番号 3 及び 4 で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714F および 0715R をプライマーとして用い、PCR 反応によりヒト SGLT2 をコードする DNA 断片を増幅した。増幅された DNA 断片を制限酵素 XhoI 及び HindIII で消化した後、Wizard Purification System ( Promega ) により精製した。この精製した DNA 断片を融合化蛋白質発現用ベクター p cDNA3 . 1 ( - ) Myc / His - B ( Invitrogen ) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌 HB101 株に導入した後、形質転換株をアンピシリン  $50\mu\text{g}/\text{mL}$  を含む LB 寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミド DNA を抽出精製し、ベクター p cDNA3 . 1 ( - ) Myc / His - B のマルチクローニング部位に挿入された DNA 断片の塩基配列を調べた。Well s らにより報告されたヒト SGLT2 ( Am . J . Physiol . , Vol . 263 , pp . 459 - 465 ( 1992 ) ) に対し、このクローンは 1 塩基の置換 ( 433 番目のイソロイシンをコードする ATC が GTC に置換 ) を有していた。この結果 433 番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号 5 で示されるペプチドを融合化したヒト SGLT2 を

10

20

30

40

50



発現するプラスミドベクターをKL29とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号4 AACCAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHH

## 2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII(Bio-Rad Laboratories)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)500 $\mu$ Lに対しCOS-7細胞 $2 \times 10^6$ 個とKL29 20 $\mu$ gを含む0.4cmキューベット内で0.290kV、975 $\mu$ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し1mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96ウェルプレートの1ウェルあたり125 $\mu$ Lずつ分注した。37、5%CO<sub>2</sub>の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬(株))、100units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)、100 $\mu$ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり125 $\mu$ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

## 3) メチル-D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、5mMメチル-D-グルコピラノシド、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒトSGLT2一過性発現COS-7細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(140mM塩化コリン、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)を200 $\mu$ L加え、37で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200 $\mu$ L加え、37で10分間静置した。作製した検体525 $\mu$ Lに7 $\mu$ Lのメチル-D-(U-14C)グルコピラノシド(Amersham Pharmacia Biotech)を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1ウェルあたり75 $\mu$ Lずつ加え37で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液(140mM塩化コリン、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mMメチル-D-グルコピラノシド、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)を1ウェルあたり200 $\mu$ Lずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに2回行い、0.2mol/L水酸化ナトリウムを1ウェルあたり75 $\mu$ Lずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート(Packard)に移し、150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えマイクロプレートシンチレーションカウンタートップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基

10

20

30

40

50

礎取り込み量を差し引いた値を 100%とし、取り込み量の 50%阻害する濃度 ( $IC_{50}$  値) を濃度 - 阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 2 の通りである。

[表 2]

| 試験化合物   | $IC_{50}$ 値 (nM) |
|---------|------------------|
| 参考例 13  | 8.1              |
| 参考例 14  | 140              |
| 参考例 15  | 27               |
| 参考例 16  | 210              |
| 参考例 17  | 75               |
| 参考例 49  | 120              |
| 参考例 103 | 10               |
| 参考例 104 | 30               |
| 参考例 105 | 59               |
| 参考例 111 | 290              |

## 試験例 2

### 試験例 2

#### 経口吸収性確認試験

##### 1) 尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット(日本クレア、雄性5週齢、135~180g)を用いた。試験化合物60mgに対し、エタノール1.8mL、ポリエチレングリコール400 7.2mLおよび生理食塩水9mLの割合で加え溶解し、3.3mg/mL溶液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物溶液を3mL/kgの用量(10mg/kg)で無麻酔下尾静脈内投与した。尾静脈内投与は26G注射針および1mLシリンジを用いて行った。採血時間は尾静脈内投与後2、5、10、20、30、60、120分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

##### 2) 経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット(日本クレア、雄性5週齢、135~180g)を用いた。試験化合物を活性本体として1mg/mLになるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁または溶解させた。ラットの体重を測定し、上記試験化合物液を10mL/kgの用量(活性本体として10mg/kg)で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mLシリンジを用いて行った。採血時間は経口投与後15、30、60、120、240分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

##### 3) 薬物濃度の測定

上記1)および2)により得られた血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、メタノール1mLを加え、除タンパクを行った。遠心分離後、メタノール層を窒素気流下で蒸発乾固した。下記の移動相(1)又は(2)300μLで希釈し、その30μLをHPLCに注入した。血中薬物濃度はHPLC法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質と種々の濃度の活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作成した

。

カラム：Inertsil ODS - 2 (4.6 × 250 mm)

移動相 (1) : アセトニトリル / 10 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0) = 26 : 74 (v / v)

移動相 (2) : アセトニトリル / 10 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0) = 22 : 78 (v / v)

カラム温度 : 50

流量 : 1.0 mL / 分

測定波長 : UV 232 nm

バイオアベイラビリティ (%) は、上記 HPLC により得られた各時間の血中薬物濃度より、Pharsight Corporation 社製 WinNonlin Standard を用いて、試験化合物の尾静脈内投与および経口投与による血漿中濃度 - 時間曲線下面積を求め、下記式に基づき算出した。その結果は以下の表 3 の通りである。

バイオアベイラビリティ (%) = (経口投与での血中薬物濃度 - 時間曲線下面積 / 尾静脈内投与での血中薬物濃度 - 時間曲線下面積) × 100

[表 3]

| 試験化合物  | 移動相 | バイオアベイラビリティ (%) |
|--------|-----|-----------------|
| 実施例 1  | (1) | 43              |
| 実施例 28 | (1) | 54              |
| 実施例 29 | (1) | 80              |
| 実施例 30 | (1) | 65              |
| 実施例 32 | (1) | 49              |
| 参考例 33 | (1) | 44              |
| 実施例 34 | (1) | 73              |
| 実施例 40 | (2) | 65              |
| 参考例 13 | (1) | 0               |
| 参考例 16 | (2) | 9               |

## 試験例 3

## 尿糖排泄促進作用確認試験

実験動物として一晩絶食した SD 系ラット (日本エスエルシー、雄性 7 ~ 8 週齢、205 ~ 272 g) を用いた。試験化合物を 2 mg / mL になるように 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させた。この条件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を 100 mg / mL になるようにエタノールで溶解し、49 倍量の 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に加え 2 mg / mL の懸濁液とした。この懸濁液の一部を 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液にて希釈し、0.6、0.2 mg / mL の各濃度の懸濁液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物懸濁液を 5 mL / kg の用量 (1、3、10 mg / kg) で経口投与した。対照群用に 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを 5 mL / kg の用量で経口投与した。経口投与直後に、500 g / L スクロース水溶液を 5 mL / kg の用量 (2.5 g / kg) で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび 2.5 mL シリンジを用いて行った。1 群あたりの頭数は 3 頭とした。スクロース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はスクロース投与後 24 時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に

含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査キット：グルコースＢテストワコー（和光純薬）にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体重から２４時間での体重２００ｇあたりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以下の表４の通りである。

[表４]

| 試験化合物  | 用量<br>(mg/kg) | 尿糖排泄量<br>(mg/24時間/200g体重) |
|--------|---------------|---------------------------|
| 実施例 1  | 1             | 7.0                       |
|        | 3             | 82.1                      |
|        | 10            | 195.8                     |
| 実施例 40 | 1             | 0.0                       |
|        | 3             | 4.1                       |
|        | 10            | 55.9                      |

10

#### 試験例 4

##### 急性毒性試験

20

試験化合物に０．５％カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を加え、１００mg/mLの懸濁液とした。実験動物としては一晩絶食した雄性５週齢ＳＤ系ラット（日本クレア、１２４～１２８ｇ、１群５例）を用いた。上記懸濁液を１０mL/kg（１０００mg/kg）の用量で上記実験動物に経口投与し、２４時間観察した。その結果は以下の表５の通りである。

[表５]

| 試験化合物 | 死亡例 |
|-------|-----|
| 実施例 1 | 0/5 |

30

#### 産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（Ⅰ）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、経口吸収性が改善されており、経口吸収後体内において活性本体である前記一般式（ⅠⅠ）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて強力なヒトＳＧＬＴ２活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により経口投与製剤としても好適な、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。

#### 「配列表フリーテキスト」

40

配列番号１：合成ＤＮＡプライマー

配列番号２：合成ＤＮＡプライマー

配列番号３：合成ＤＮＡプライマー

配列番号４：合成ＤＮＡプライマー

配列番号５：ヒトＳＧＬＴ２のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

#### 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
 FUSHIMI, Nobuhiko  
 TATANI, Kazuya  
 FUJIKURA, Hideki  
 NISHIMURA, Toshihiro  
 FUJIOKA, Minoru  
 NAKABAYASHI, Takeshi  
 ISAJI, Masayuki

<120> GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES AND  
 PHARMACEUTICAL USES THEREOF

<130> PCT-A0204

<140>  
 <141>

<150> JP P2001-037729  
 <151> 2001-02-14

<160> 5

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthetic DNA primer

<400> 1  
 atggaggagc acacagaggc

<210> 2  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthetic DNA primer

<400> 2  
 ggcatagaag ccccagagga

<210> 3  
 <211> 29  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthetic DNA primer

<400> 3  
 aacctcgaga tggaggagca cacagaggc

<210> 4  
 <211> 29

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Synthetic DNA primer

<400> 4  
 aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

10

<220>  
 <223> Peptide fused to the carboxyl terminal alanine  
 residue of human SGLT2

<400> 5  
 Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser  
 1 5 10 15

Ala Val Asp His His His His His His  
 20 25

## フロントページの続き

|             |       |           |                     |
|-------------|-------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl. |       | F I       |                     |
| A 6 1 P     | 3/06  | (2006.01) | A 6 1 P 3/06        |
| A 6 1 P     | 3/10  | (2006.01) | A 6 1 P 3/10        |
| A 6 1 P     | 9/04  | (2006.01) | A 6 1 P 9/04        |
| A 6 1 P     | 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P 9/10        |
| A 6 1 P     | 9/12  | (2006.01) | A 6 1 P 9/12        |
| A 6 1 P     | 13/02 | (2006.01) | A 6 1 P 13/02       |
| A 6 1 P     | 19/06 | (2006.01) | A 6 1 P 19/06       |
| A 6 1 P     | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

- (72)発明者 中林 毅司  
長野県松本市岡田松岡敷ノ内347-5 レザン松岡B棟
- (72)発明者 伊佐治 正幸  
長野県塩尻市広丘郷原1763-189

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 特表2004-500416(JP,A)  
国際公開第02/044192(WO,A1)  
特開平06-298790(JP,A)  
特許第3773450(JP,B2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07H 1/00-99/00  
A61K 31/00-31/80  
A61P 1/00-43/00  
CAplus(STN)  
WPI  
REGISTRY(STN)