

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-516257

(P2006-516257A)

(43) 公表日 平成18年6月29日(2006.6.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 309/10</b> (2006.01)	C07D 309/10 CSP	4C057
<b>C07H 7/04</b> (2006.01)	C07H 7/04	4C062
<b>A61K 31/7034</b> (2006.01)	A61K 31/7034	4C086
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A61P 3/10	4H006
<b>C07B 53/00</b> (2006.01)	C07B 53/00 G	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-566603 (P2004-566603)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成15年12月23日 (2003.12.23)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月1日 (2005.9.1)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/041373		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02004/063209		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成16年7月29日 (2004.7.29)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(31) 優先権主張番号	60/437,847		54 ニューヨーク パーク アペニュー
(32) 優先日	平成15年1月3日 (2003.1.3)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C-アリアルグルコシド SGLT2 阻害剤の製造法

## (57) 【要約】

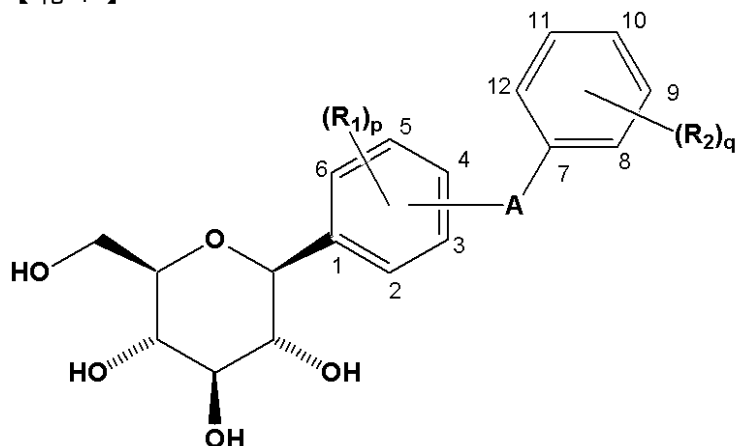
糖尿病および関連する疾患の治療に有用な C - アリアルグルコシド SGLT2 阻害剤およびそれらの中間体を製造するための方法。C - アリアルグルコシドは、アミノ酸複合体を形成する試剤を用いて、複合体化し得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) :

## 【化 1】



( I )

10

[ 式中、

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

20

但し、臭素、塩素、およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5であり；および

$A$ は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3)であり；

但し、 $A$ が4 - 位にあるとき、 $R_1$ は臭素でなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、 $A$ が3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、 $A$ が2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

30

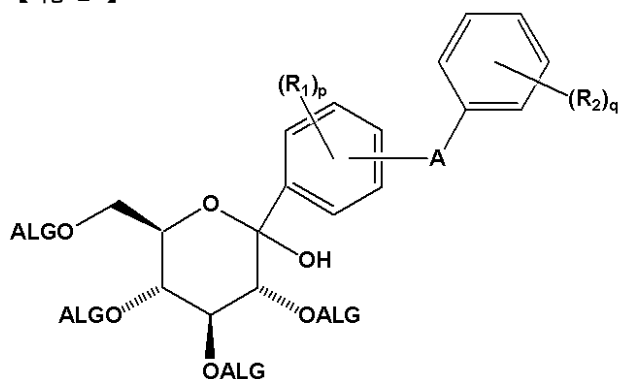
そして、臭素が3 - 位にあつて、 $A$ が2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位の  $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素、またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあつて、 $A$ が3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位の  $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素、またはフッ素ではない]

の化合物、またはその医薬的に許容される複合体を製造する方法であつて、

a) 酸に不安定な保護基で保護されたラクトンから式 ( I V ) :

## 【化 2】



( IV )

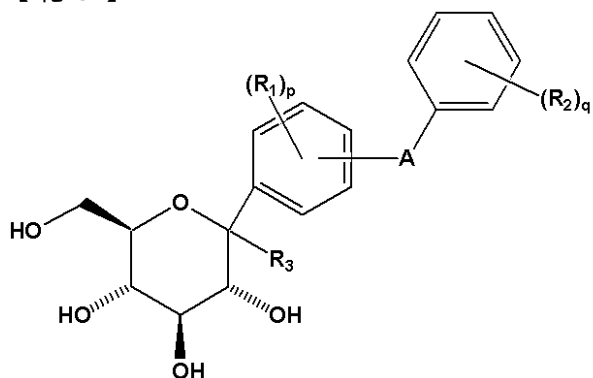
40

の化合物を形成し、

b) 酸に不安定な保護基を同時に除去しながら、式 ( I V ) の化合物のグリコシド化によって、式 ( V ) :

50

【化3】

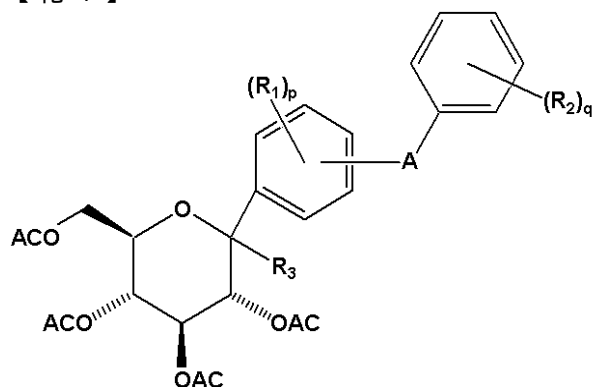


10

の化合物を形成し；

c) 式(V)の化合物とアシル化剤との反応によって、式(VI)：

【化4】

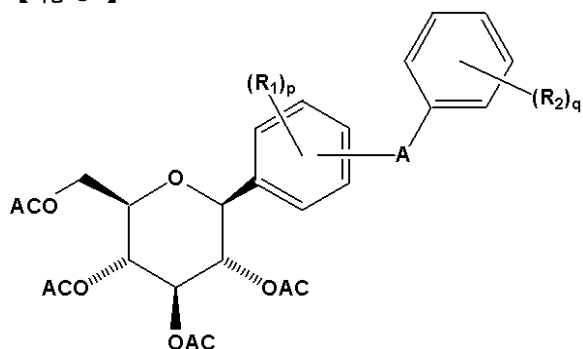


20

の化合物を形成し；

d) 式(VI)の化合物を還元し、式(VII)：

【化5】



30

の化合物を与え；次いで

e) 式(VII)の化合物から、アシル保護基を除去し、式(I)：

[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$ および $q$ は、上記と同義であり、 $AC$ は、アシル保護基である ]

40

の化合物を得ることからなる方法。

【請求項2】

pが1から2である、請求項1の方法。

【請求項3】

qが1から2である、請求項1の方法。

【請求項4】

$R_1$ が水素、アルキル、塩素、およびフッ素からなる群から選択される、請求項1の方法。

【請求項5】

pが1であり、 $R_1$ が水素、塩素およびメチルからなる群から選択される、請求項4の

50

方法。

【請求項 6】

$R_1$  が 4 - 位にある、請求項 5 の方法。

【請求項 7】

$R_2$  が水素、アルキル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基からなる群から選択される、請求項 1 の方法。

【請求項 8】

$q$  が 1 であり、 $R_2$  がエチル、エトキシおよびメチルチオからなる群から選択される、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

$R_2$  が 4 - 位にある、請求項 8 の方法。

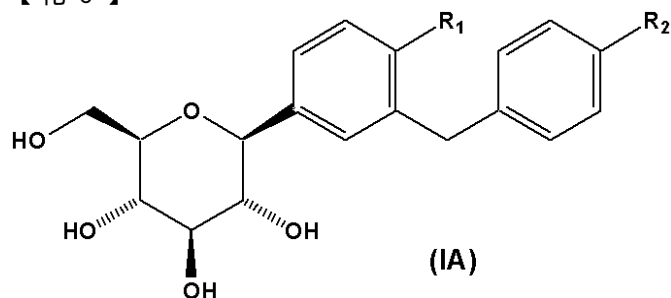
【請求項 10】

A が 3 - 位に位置し、(CH<sub>2</sub>) である、請求項 1 の方法。

【請求項 11】

式 (I) の化合物が、式 (IA) :

【化 6】



10

20

[ 式中、

$R_1$  が水素、アルキル基、および塩素から選択され；および

$R_2$  が水素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基から選択される ]

の化合物である、請求項 1 の方法。

【請求項 12】

$R_1$  が水素であり、 $R_2$  がエチルである、請求項 11 の方法。

30

【請求項 13】

$R_1$  が塩素であり、 $R_2$  がエトキシである、請求項 11 の方法。

【請求項 14】

$R_1$  がメチルであり、 $R_2$  がメチルチオ基である、請求項 11 の方法。

【請求項 15】

さらに、式 (I) の化合物と少なくとも一つのアミノ酸複合体を形成する試薬との反応により、式 (I) の化合物の医薬的に許容される複合体を得る、請求項 1 の方法。

【請求項 16】

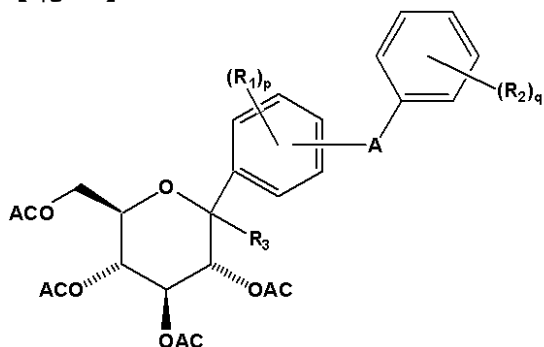
該アミノ酸が、L - フェニルアラニンである、請求項 15 の方法。

【請求項 17】

式 (VI) :

40

## 【化 7】



(VI)

10

[ 式中、

R<sub>1</sub>は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

pは、1から4の整数であり；

但し、臭素、塩素、およびフッ素が存在するとき、3 -、4 -、および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

R<sub>2</sub>は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

qが、1から5の整数であり；および

Aは、共有結合、O、S、NH、および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (nは、1から3の整数) からなる群から選択され；

20

但し、Aが4 - 位にあるときは、R<sub>1</sub>は臭素ではなく；

また、R<sub>1</sub>の一つが臭素であって、Aが3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、Aが2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

そして、臭素が3 - 位にあつて、Aが2 - または5 - 位にあるときは、4 - および6 - 位にあるR<sub>1</sub>基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあつて、Aが3 - または6 - 位にあるときは、2 - および4 - 位にあるR<sub>1</sub>基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

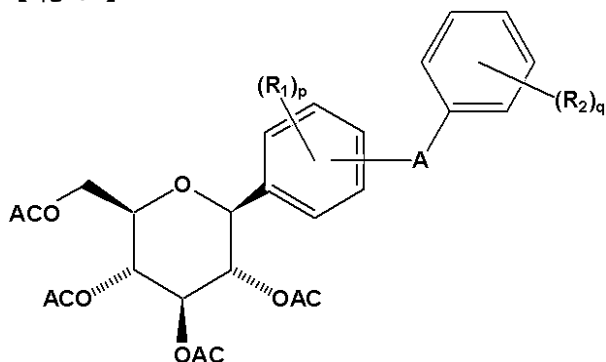
R<sub>3</sub>は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

30

ACは、アシル保護基である]

の化合物と還元剤との反応によって、式(VII)：

## 【化 8】



(VII)

40

の化合物を形成する事からなる、C - アリールグルコシド化合物を形成する方法。

## 【請求項 18】

該還元剤が、シリルヒドリドからなる群から選択される、請求項 17 の方法。

## 【請求項 19】

該還元剤が、アルキルシリルヒドリドである、請求項 18 の方法。

## 【請求項 20】

50

式(VI)の化合物と該還元剤との反応が、活性化グループの存在下で実施される、請求項17の方法。

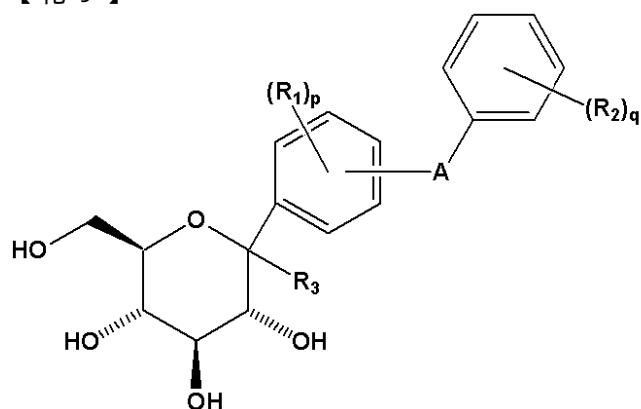
【請求項21】

活性化グループが、ルイス酸からなる群から選択される、請求項20の方法。

【請求項22】

さらに、式(V)：

【化9】



10

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $p$ 、 $q$ およびAが、請求項18と同義である]

の化合物とアシル化剤との反応によって、式(VI)の化合物を形成する事からなる、請求項17の方法。

20

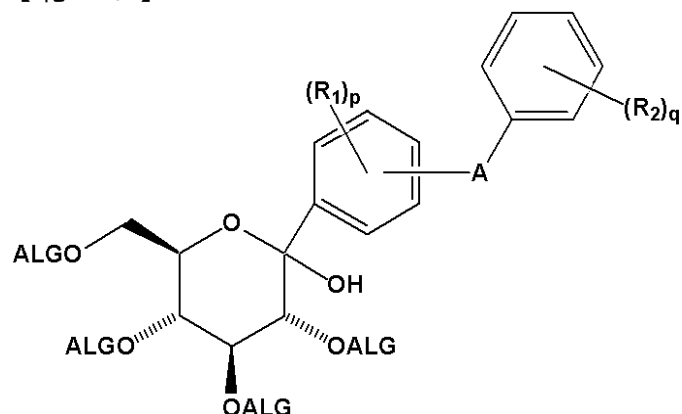
【請求項23】

アシル化剤が、アシル誘導体、アシルハライド、塩化アセチル、酸無水物、無水酢酸、無水プロピオン酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項22の方法。

【請求項24】

さらに、式(IV)：

【化10】



30

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、A、 $p$ および $q$ が、上と同義であって、ALGが、酸に不安定な保護基である]

40

の化合物とグリコシド化試薬との反応により、式(V)の化合物を形成する事からなる、請求項22の方法。

【請求項25】

酸に不安定な保護基が、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレニル)エチルエーテル、t-

50

ブチルエーテル、アリールエーテル、トリフェニルメチルエーテル、*m*-ナフチルジフェニルメチルエーテル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエーテル、*t*-ブチルジフェニルシリルエーテル、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 24 の方法。

【請求項 26】

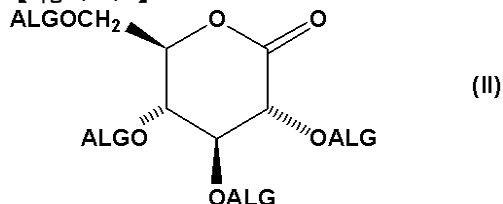
酸に不安定な保護基が、メトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエーテル、*t*-ブチルジフェニルシリルエーテル、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 25 の方法。

10

【請求項 27】

さらに、式 (II) :

【化 1 1】

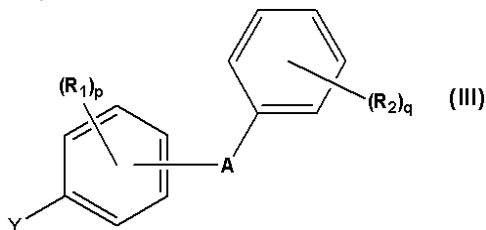


[ 式中、ALG は、上記と同義である ]

20

の化合物と式 (III) :

【化 1 2】



[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、A、 $p$  および  $q$  は、上記と同義であって、 $Y$  は、金属である ]

30

の化合物との反応により、式 (IV) の化合物を形成する事からなる、請求項 24 の方法。

【請求項 28】

$Y$  が、アルカリ金属、およびアルカリ土類金属からなる群から選択される、請求項 27 の方法。

【請求項 29】

さらに、D-グルコノ-1,5-ラクトンと酸に不安定な保護基を与える試薬との反応により、式 (II) の化合物を形成する事からなる、請求項 27 の方法。

【請求項 30】

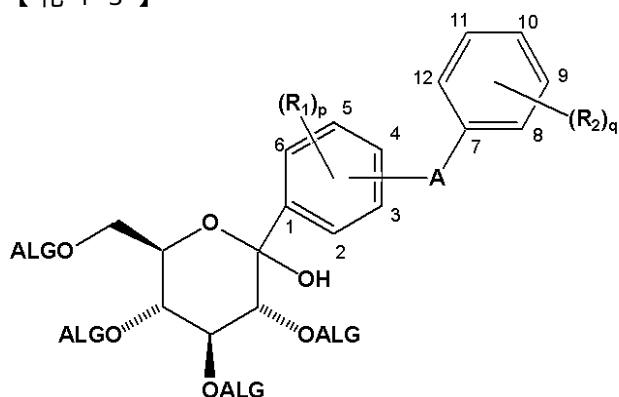
酸に不安定な保護基を与える試薬が、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、メトキシメチルクロリド、ジヒドロフラン、ベンジルオキシメチルクロリド、トリエチルシリルクロリド、およびテトラヒドロピランからなる群から選択される、請求項 29 の方法。

40

【請求項 31】

式 (IV) :

## 【化 1 3】



10

[ 式中、

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

20

$q$ は、1から5であり；および

$A$ は、共有結合、O、S、NH、および $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3)であり；

但し、 $A$ が4 - 位にあるときは、 $R_1$ は臭素ではなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、 $A$ が3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、 $A$ が2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

そして、臭素が3 - 位にあつて、 $A$ が2 - または5 - 位にあるときは、4 - および6 - 位にある $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあつて、 $A$ が3 - または6 - 位にあるときは、2 - および4 - 位にある $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；および

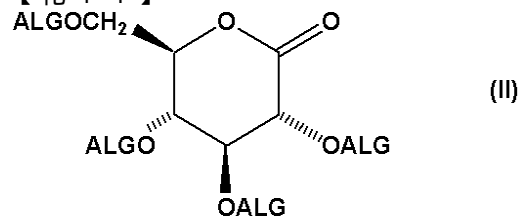
30

$ALG$ は、酸に不安定な保護基である]

の中間体化合物を製造する方法であつて、

式 ( I I ) :

## 【化 1 4】

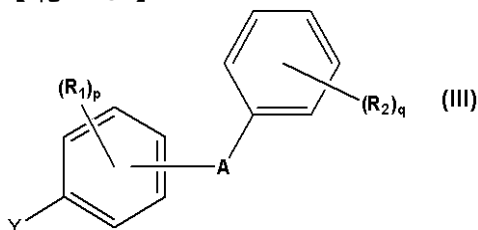


40

[ 式中、 $ALG$ は、上と同義である ]

の化合物と式 ( I I I ) :

## 【化 1 5】



50

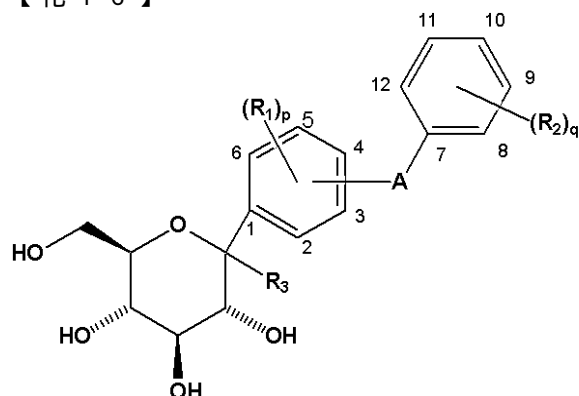


[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$ および $q$ は、上と同義であって、 $Y$ が、金属である ]  
 の化合物との反応により、式 ( I V ) の化合物を形成することからなる方法。

【請求項 3 2】

式 ( V ) :

【化 1 6】



10

[ 式中、

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

20

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5であり；

$R_3$ は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

$A$ は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3) からなる群から選択され；

但し、 $A$ が4 - 位にあるときは、 $R_1$ は臭素でなく；

30

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、 $A$ が3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は5位にあり；

さらに、 $A$ が2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は3位にあり；

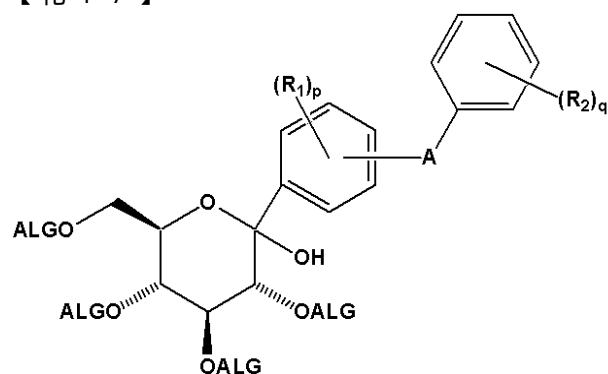
そして、臭素が3 - 位にあつて、 $A$ が2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあつて、 $A$ が3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではない]

の中間体化合物を製造する方法であつて、

式 ( I V ) :

【化 1 7】



40

50

[ 式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  および  $q$  は、上と同義であり；および

$ALG$  は、酸に不安定な保護基である]

の化合物とグリコシド化試薬との反応により、式(V)の化合物を形成する事からなる方法。

【請求項33】

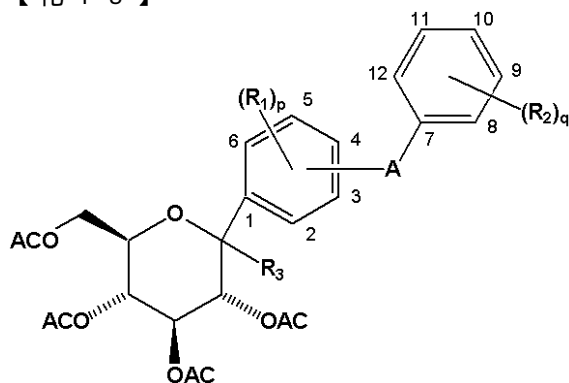
さらに、反応混合物から式(V)の化合物を単離することからなる、請求項32の方法。

【請求項34】

式(VI)：

10

【化18】



(VI)

20

[ 式中、

$R_1$  は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$  は、1 から 4 であって；

但し、臭素、塩素、およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$  は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$  は、1 から 5 であり；

30

$R_3$  は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

$A$  は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$  は、1 から 3) からなる群から選択され；

但し、 $A$  が 4 - 位にあるときは、 $R_1$  は臭素ではなく；

また、 $R_1$  の一つが臭素であって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は 5 - 位にあり；

さらに、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は 3 - 位にあり；

そして、臭素が 3 - 位にあつて、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

40

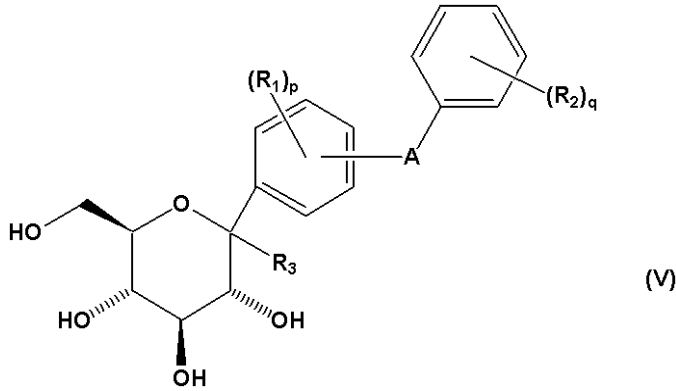
また、臭素が 5 - 位にあつて、 $A$  が 3 - または 6 - 位であるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；および

$AC$  は、アシル保護基である]

の中間体化合物を製造する方法であつて、

式(V)：

## 【化 19】



10

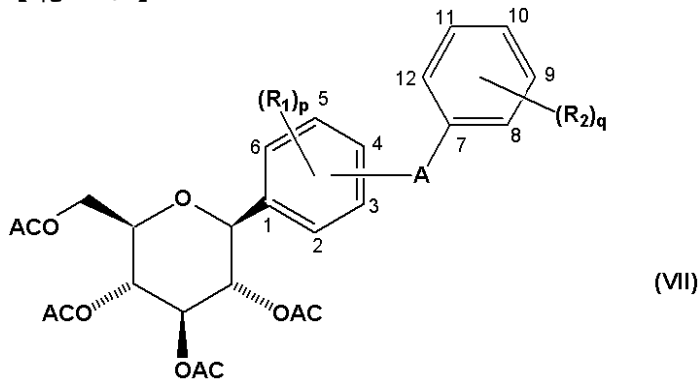
[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $p$  および  $q$  は、上記と同義である ]

の化合物とアシル化剤との反応により、式 (VI) の化合物を形成する事からなる方法。

## 【請求項 35】

式 (VII) :

## 【化 20】



20

[ 式中、

$R_1$  は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

30

$p$  は、1 から 4 であり；および

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$  は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$  は、1 から 5 であり；

$R_3$  は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

$A$  は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$  は、1 から 3) からなる群から選択され；

40

但し、 $A$  が 4 - 位にあるときは、 $R_1$  は臭素でなく；

また、 $R_1$  の一つが臭素であって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は 5 - 位にあり；

さらに、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は 3 - 位にあり；

そして、臭素が 3 - 位にあって、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$  基は同一であって、臭素、塩素またはフッ素でなく；

また、臭素が 5 - 位にあって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$  基は同一であって、臭素、塩素またはフッ素でなく；および

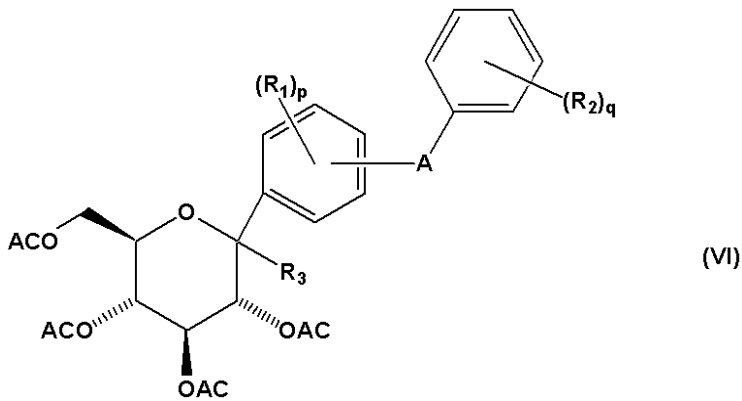
$AC$  は、アシル保護基である ]

の中間体化合物を製造する方法であって、

50

式 (VI) :

【化 2 1】



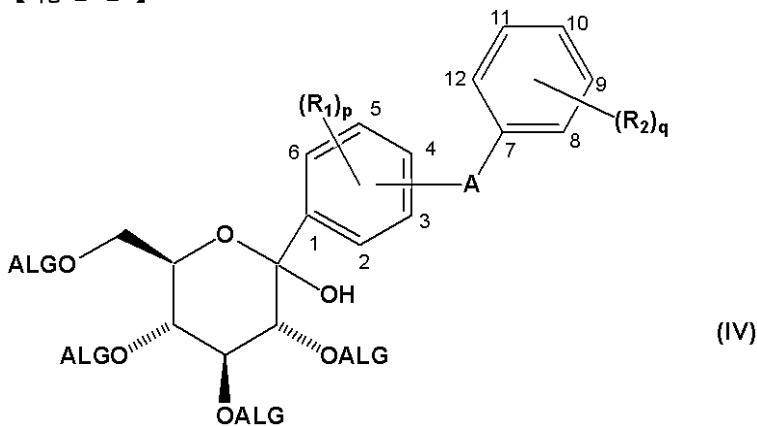
10

[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $AC$ 、 $p$  および  $q$  は、上記と同義である ]  
 の化合物を反応させて、式 (VII) の化合物を形成することからなる方法。

【請求項 3 6】

式 (IV) :

【化 2 2】



20

[ 式中、

$R_1$  は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリアルチオ基からなる群から選択され；

$p$  は、1 から 4 であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$  は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$  は、1 から 5 であり；

$A$  は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$  は、1 から 3) からなる群から選択され；

但し、 $A$  が 4 - 位であるときは、 $R_1$  は臭素でなく；

また、 $R_1$  の一つが臭素であって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は 5 位にあり；

さらに、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は 3 位にあり；

そして、臭素が 3 - 位にあつて、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が 5 - 位にあつて、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；および

$ALG$  は、酸に不安定な保護基である ]

の化合物。

30

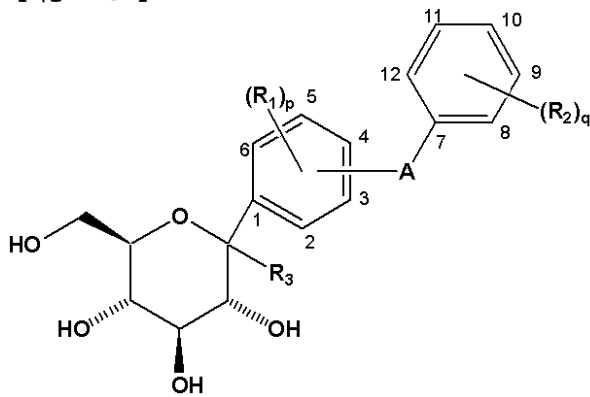
40

50

【請求項 37】

式 (V) :

【化 23】



(V)

10

[ 式中、

$R_1$  は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリアルチオ基からなる群から選択され；

$p$  は、1 から 4 であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 -、および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

20

$R_2$  は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$  は、1 から 5 であり；

$R_3$  は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

$A$  は、共有結合、O、S、NH、および  $(CH_2)_n$  ( $n$  は、1 から 3) からなる群から選択され；

但し、 $A$  が 4 - 位にあるときは、 $R_1$  は臭素でなく；

また、 $R_1$  の一つが臭素であって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は 5 - 位にあり；

30

さらに、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は 3 - 位にあり；

そして、臭素が 3 - 位にあつて、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

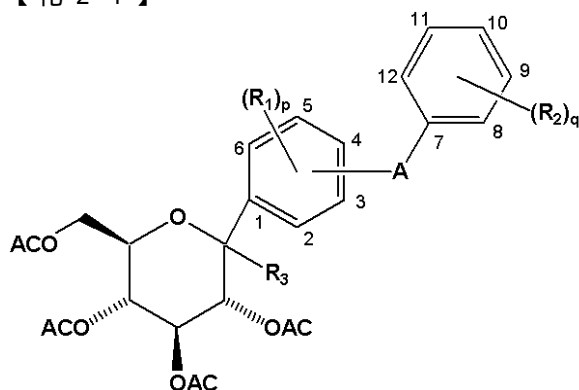
臭素が 5 - 位にあつて、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素でない]

の化合物。

【請求項 38】

式 (VI) :

【化 24】



(VI)

40

[ 式中、

50

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5であり；

$R_3$ は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；

Aは、共有結合、O、S、NH、および $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3)からなる群から選択され；

但し、Aが4位にあるときは、 $R_1$ は臭素ではなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、Aが3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位であり；

さらに、Aが2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位であり；

そして、臭素が3 - 位にあつて、Aが2 - または5 - 位にあるときは、4 - 位および6 - 位の $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあつて、Aが3 - または6 - 位にあるときは、2 - 位および4 - 位の $R_1$ 基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

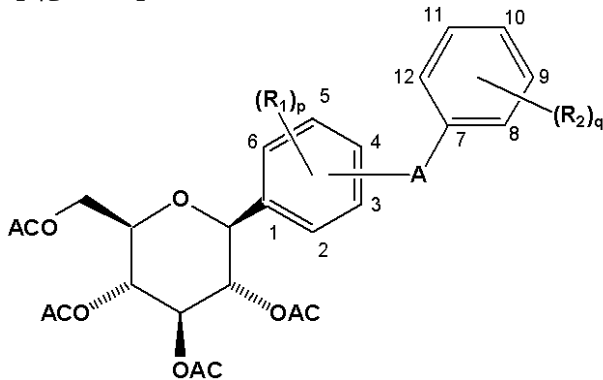
A Cは、アシル保護基である]

の化合物。

【請求項39】

式(VII)：

【化25】



$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が、存在するときは、3 -、4 - および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5であり；

Aは、共有結合、O、S、NH、および $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3)からなる群から選択され；

但し、Aが4位にあるときは、 $R_1$ は臭素ではなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であつて、Aが3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、Aが2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

そして、臭素が3 - 位にあつて、Aが2 - または5 - 位にあるときは、4 - および6 -

10

20

30

40

50

位にある R<sub>1</sub>基は同一であって、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

また、臭素が 5 - 位にあつて、A が 3 - または 6 - 位にある時、2 - および 4 - 位にある R<sub>1</sub>基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；および A C は、アシル保護基である ]

の化合物。

【請求項 40】

同一系で、ステップ ( a ) から ( e ) を実施する、請求項 1 の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

(技術分野)

本発明は、腸および腎臓 ( S G L T 2 ) において、発見されたナトリウム依存性グルコーストランスポーター阻害剤である、C - アリールグルコシド化合物、およびより好ましくは、単離されるべきいくつかの中間体化合物に対して、ワン - ポットプロセスで、該最終生成物を製造することができる様式において、それらの中間体を有用に製造するための独自のプロセスを通して、例えば、1 - C - (置換されたジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノースのような化合物を製造する方法を対象とする。本発明は、アミノ酸複合体を形成する試剤を用いて形成される、C - アリールグルコシド化合物の結晶複合体についても対象とする。

20

【0002】

(背景技術)

世界中の約 1 億人の人々が、過剰な肝グルコース生産および末梢インスリン抵抗性が原因の高血糖によって特徴づけられる、I I 型糖尿病 [インスリン非依存性糖尿病 ( N I D D M ) ] を患っており、その引き起こす根源は、未だに明らかに理解されていない。高血糖は、糖尿病性合併症発生の主要な危険因子とみなされ、進行性の N I D D M に見られるインスリン分泌障害に直接寄与している可能性が高い。N I D D M 患者における血漿グルコースの正常化は、インスリン作用を改善すること、および糖尿病性合併症の発生を停止することが予測されるであろう。腎臓におけるナトリウム依存性グルコーストランスポーター ( S G L T 2 ) の阻害剤は、グルコース排出を強める事によって、血漿グルコースレ

30

【0003】

高血糖は、I I 型糖尿病の特徴であり、糖尿病における血漿グルコースレベルの恒常的なコントロールが、糖尿病性合併症の発生および進行性の病気に見られるベータ細胞不全を停止させ得る。血漿グルコースは、一般的に腎臓の糸球体で濾過され、近位尿細管で活発に再吸収される。S G L T 2 は、この部位でのグルコースの再取り込みに関与する、主要なトランスポーターであると思われる。該 S G L T 特異的阻害剤である、フロリジンまたは密接に関連したアナログは、糖尿病のげっ歯類および犬類において、この再取り込み過程を阻害し、低血糖の副作用を示すことなく、グルコース排出を促進することによって、血漿グルコースレベルの正常化をもたらす。ズッカー糖尿病ラットを S G L T 2 阻害剤

40

【0004】

腎臓におけるグルコース再取り込みの 90 % は、腎皮質の近位尿細管の初期の S 1 セグメントである上皮細胞で起こり、S G L T 2 は、この再取り込みに関与する主要なトランスポーターとされている。S G L T 2 は、腎近位尿細管の初期の S 1 セグメントにおい

50

て、大部分が発現される14回膜貫通セグメントを含む、672アミノ酸蛋白質である。SGLT2の基質特異性、ナトリウム依存性および局在化は、以前から、ヒト皮質腎臓近位尿細管における特徴とされている、高容量、低親和性で、ナトリウム依存性グルコーストランスポーターの特性と一致している。さらに、ラット腎皮質から、mRNAにおいてコード化されたほとんど全てのNa<sup>+</sup>-依存性グルコース輸送活性は、ラットSGLT2に、特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチドによって阻害されるので、混成欠乏研究(hybrid depletion studies)によって、近位尿細管のS1セグメントにおける、SGLT2とNa<sup>+</sup>/グルコース共輸送体とを関係づける。

#### 【0005】

SGLT2は、腎臓グルコース再吸収が変化する度合いに対して、悪化させる遺伝的異常である家族性糖尿のいくつかの形式の候補遺伝子である。これらの症候群について、クロモソーム16部位へのマッピングを始めた研究は無い。しかしながら、SGLT2は、グルコースの主要な腎臓ナトリウム-依存性トランスポーターとして、強く関係する高度に同族なげっ歯類のSGLTを含む研究が、SGLT2調節因子のコードをマッピングされた糖尿部位を示唆した。SGLT2の阻害は、糖尿病患者のグルコース排泄の増加を經由して、血漿グルコースレベルを減らす事が予測された。

#### 【0006】

SGLT2阻害剤群である、C-アリアルグルコシドは、経口活性のある抗糖尿病剤として作用する事が観察された。特に、これらのC-アリアルグルコシドのSGLT2阻害剤は、糖尿病、とりわけ、網膜症、神経障害、腎障害および傷の治癒の遅延のような糖尿病の合併症を含み、インスリン抵抗性および障害性グルコース恒常性(IGH)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの上昇血液レベル、肥満、高トリグリセリド血症を含む高脂血症、シンドロームX、高血圧、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、ならびに高密度脂質レベルの増加等の関連疾患を含む、I型およびII型糖尿病の進行または発症の治療または遅延に有効であることが見出された。集合的に「シンドロームX」(メタボリック症候群としても知られる)と言及される該症状、病気、および疾患は、Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997). で詳述される。

#### 【0007】

当該C-アリアルグルコシドSGLT2阻害剤は、単独で用いられ、またはスルホニル尿素類、チアゾリジンジオン類、メトフォルミン、およびインスリンを含む、既存の治療的処置を補完するため、およびこれらの他の薬剤の使用と一般的に関連する可能な副作用を避けるために用いられ得る。さらに、該C-アリアルグルコシド類およびその誘導体についての詳細は、PCT国際出願WO 01/27128-A1、米国特許第6414126号、米国特許出願第10/151436号、および米国特許出願第10/117914号に記載されており、その全記載を本明細書に引用する。

#### 【0008】

短縮したまたはワンポットで操作でき、または適宜、多容器反応で行うことができ、かつ収率および純度を改善するための最終生成物の製造過程での中間体の製造を最小限にする、C-アリアルグルコシドSGLT2阻害剤の製造方法が望まれる。さらに当該方法が、工程中に立体選択的であること、実質的には、エナンチオピュアな生成物の製造を考慮に入れることが有用であるだろう。当該方法は、これらに限らないが、1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノース、1-C-(6-メチル-4'-メチルチオ)ジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノース、1-C-(6-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースを含む、化合物の製造に適応可能である。また、望ましいことは、合成された該化合物の結晶複合体を形成する方法である。

#### 【0009】

##### (発明の概要)

本発明は、ある選択肢において、1またはそれ以上の反応生成物の中間体の単離を含む代替的なプロセスより少ない段階で、ワン-ポット操作を実施され得る、C-アリアルグ

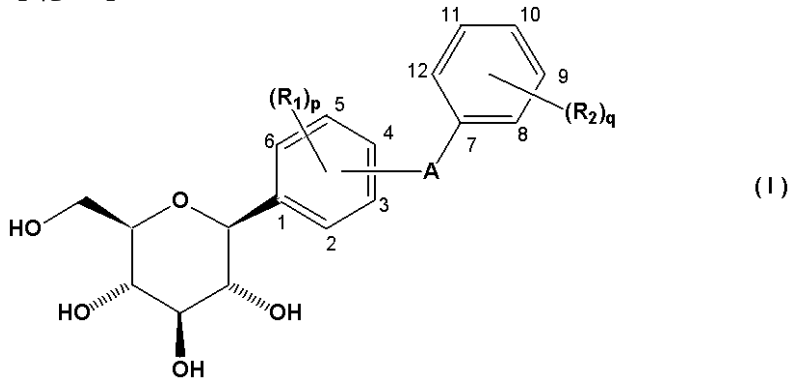


ルコシド類を製造する新規な立体選択的プロセスを対象とする。さらに、該発明はこれらのプロセスの過程で形成される特定の間体も包含する。他の態様として、該発明は、さらにC-アリアルグルコシド類の結晶複合体の製造を含む。

【0010】

本発明の一つの態様として、式(I)：

【化1】



10

[式中、

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリアルチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4であり；

20

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5であり；および

Aは、共有結合、O、S、NH、および $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3)であり；

但し、Aは4 - 位であるときは、 $R_1$ は臭素ではなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、Aが3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、Aが2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

30

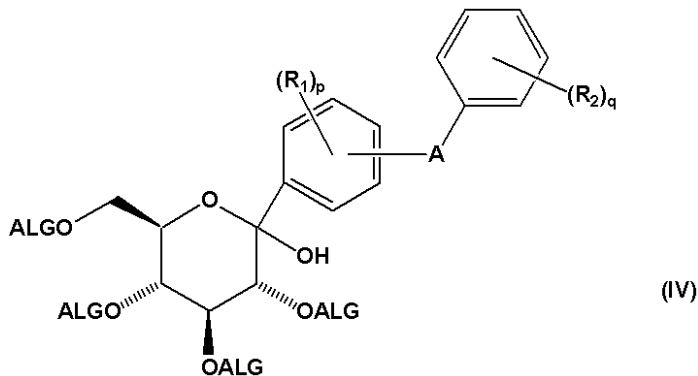
そして、臭素が3 - 位にあって、Aが2 - または5 - 位にあるときは、4 - および6 - 位にある $R_1$ 基は同一であって、臭素、塩素、またはフッ素ではなく；

また、臭素が5 - 位にあって、Aが3 - または6 - 位にあるときは、2 - および4 - 位にある $R_1$ 基は同一であって、臭素、塩素、またはフッ素ではない]

の化合物、およびその医薬的に許容な複合体を製造するためのプロセスを提供することであって、

a) 酸に不安定な保護基で保護されたラクトンから、式(IV)：

【化2】



40

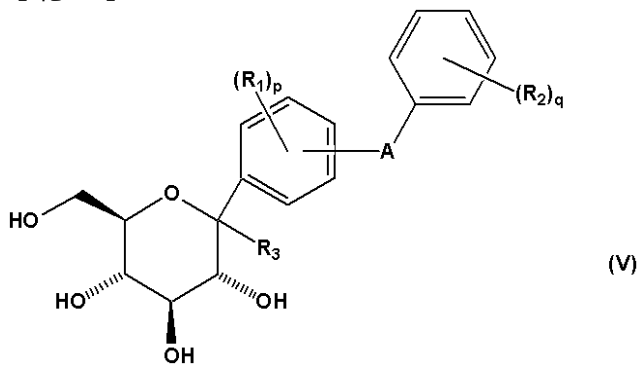
の化合物を形成し；

b) 酸に不安定な保護基を同時に除去しながら、式(IV)の化合物のグリコシド化によ

50

り、式 ( V ) :

【化 3】

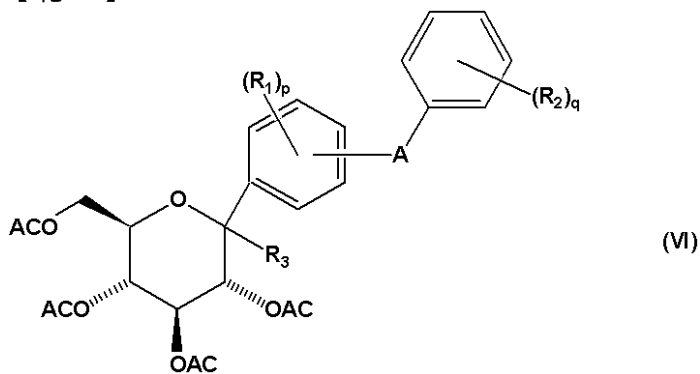


10

の化合物を形成し、

c) 式 ( V ) の化合物とアシル化剤とを反応することによって、式 ( V I ) :

【化 4】

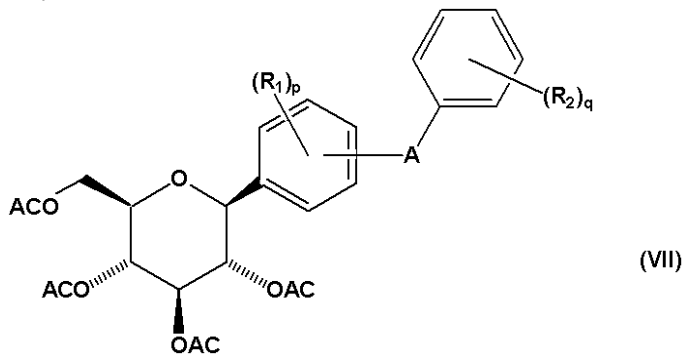


20

の化合物を形成し；

d) 式 ( V I ) の化合物を還元して、式 ( V I I ) :

【化 5】



30

の化合物を与え；次いで、

e) 式 ( V I I ) の化合物から、アシル保護基を除去して、式 ( I ) :

40

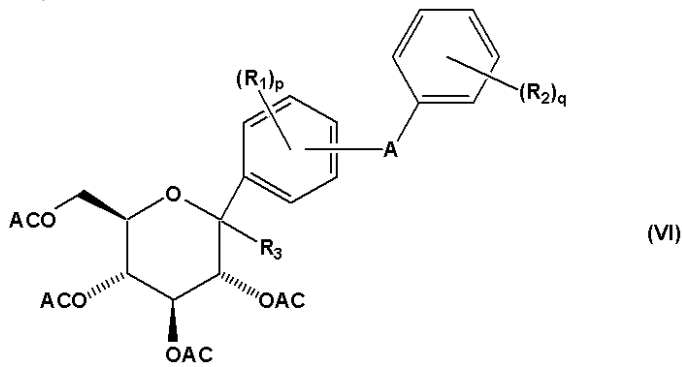
[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  および  $q$  は、上記と同義であり；および  $AC$  はアシル保護基である ]

の化合物を得る。

【 0 0 1 1 】

さらに、本発明の一態様として、式 ( V I ) :

## 【化6】



10

[ 式中、

$R_1$ は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアリールチオ基からなる群から選択され；

$p$ は、1から4の整数であり；

但し、臭素、塩素、およびフッ素が存在するときは、3 -、4 -、および5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

$R_2$ は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$ は、1から5の整数であり；および

$A$ が、共有結合、O、S、NH、および $(CH_2)_n$  ( $n$ は、1から3の整数)からなる群から選択され；

但し、 $A$ は4 - 位にあるときは、 $R_1$ は臭素ではなく；

また、 $R_1$ の一つが臭素であって、 $A$ が3 - または6 - 位にあるときは、臭素は5 - 位にあり；

さらに、 $A$ が2 - または5 - 位にあるときは、臭素は3 - 位にあり；

そして、臭素が3 - 位にあって、 $A$ が2 - または5 - 位にあるときは、4 - および6 - 位にある $R_1$ 基は同一であって、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

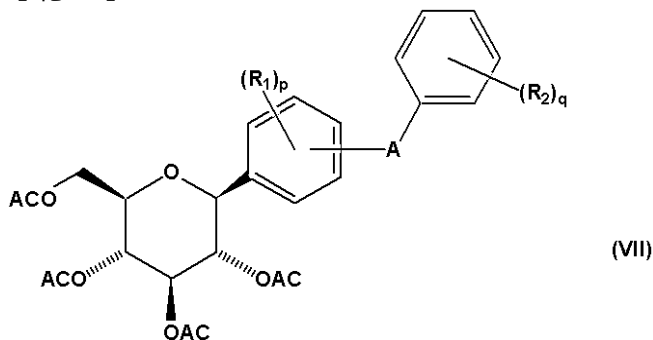
また、臭素が5 - 位にあって、 $A$ が3 - または6 - 位にあるときは、2 - および4 - 位にある $R_1$ 基は同一であって、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

$R_3$ は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；および

ACは、アシル保護基である]

の化合物と還元剤との反応により、式(VII)：

## 【化7】



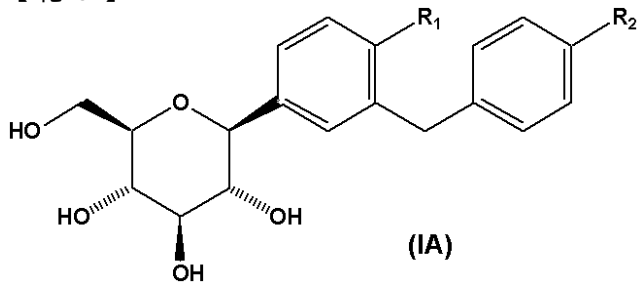
40

の化合物を形成することからなる、C - アリールグルコシド化合物を形成する方法を包含する。

## 【0012】

本発明の好ましい態様として、式(IA)：

## 【化 8】



[ 式中、

$R_1$ は、水素、アルキル基、および塩素からなる群から選択され；および

$R_2$ は、水素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択される]

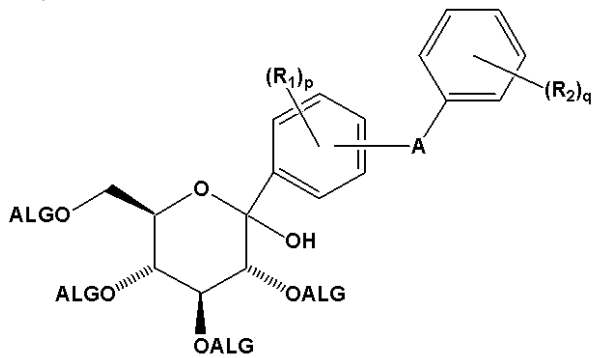
の化合物およびその医薬的に許容な複合体を製造する方法を提供する。

## 【 0 0 1 3】

本発明の他の態様として、式 ( I ) の化合物の製造に有用である、新規な中間体化合物およびそれらを製造する方法を提供する。

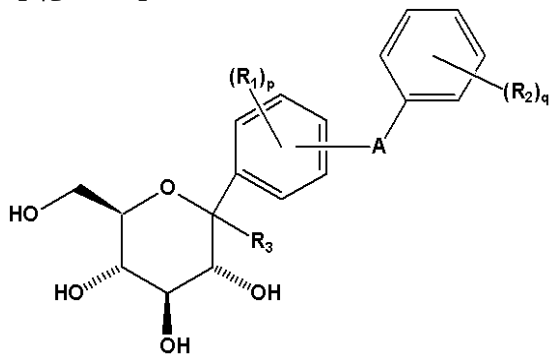
本発明の新規な中間体化合物群：

## 【化 9】



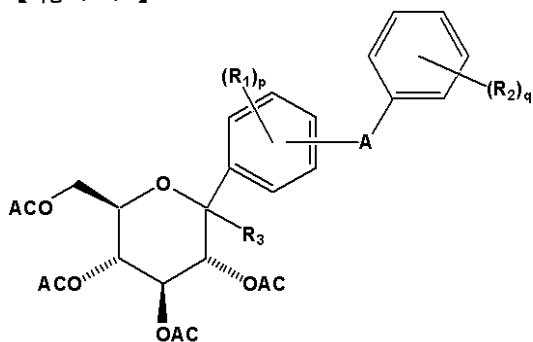
;

## 【化 1 0】



;

## 【化 1 1】



; および

10

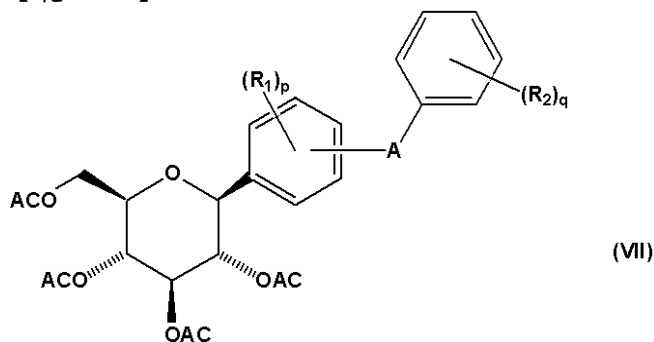
20

30

40

50

## 【化 1 2】



10

[ 式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  および  $q$  は、上記と同義であり；

$R_3$  は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基からなる群から選択され；

$ACO$  は、 $CH_3CO-$  のようなアシル保護基であり；および

$ALG$  は、酸に不安定な保護基である ]

を含む。

## 【 0 0 1 4】

( 発明の詳細な説明 )

本発明は、 $C$ -アリアルグルコシド類およびその結晶複合体の製法、中間体化合物の製法および新規中間体化合物を対象とする。本発明の該製法は、1またはそれ以上の中間体の単離を含む、多容器反応において、または適宜、当該化合物を製造するための多容器反応または他の従来法より少ない工程からなる短縮された反応にて、実施され得る。従って、本発明における製法では、純度および収率の向上を実現しながら、コストおよび労力を削減し、 $C$ -アリアルグルコシド類、それらの複合体および中間体を製造し得る。

20

## 【 0 0 1 5】

酸に不安定な保護基、特に、コストの面で有効なシリルを含む酸に不安定な保護基、および本発明の製法における水酸基の保護工程でのアシル保護基を用いることにより、本化合物の合成における収率、立体選択性、および経済性を充分に向上することが見出された。本発明の製法工程中、該水酸基の脱保護は、当技術分野で公知の標準的な方法により、該保護基の性質に依存して、酸性または塩基性条件下で成される。水酸基の脱保護に適する手順の概要は、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Son, Inc. (1999)中に記載されており、それらを本明細書に引用する。

30

## 【 0 0 1 6】

以下のリストは、本発明の記載に用いられる種々の用語を定義する。これらの定義は、該明細書を通して（特に断らない限り）、個別または大きな群の一部として適用される。以下の略語は、本明細書で用いられる：

$Ph$  = フェニル

$t-Bu$  = ターシャリーブチル

$Me$  = メチル

$Et$  = エチル

$TMS$  = トリメチルシリル

$THF$  = テトラヒドロフラン

$Tol$  = トルエン

$BF_3Et_2O$  = 三フッ化ホウ素エーテル錯体

$CH_3CN$  = アセトニトリル

$EtOAc$  = 酢酸エチル

$MeOH$  = メタノール

$MSOH$  = メタンスルホン酸

40

50

E t O H = エタノール

E t<sub>3</sub> S i H = トリエチルシリルヒドリド

i - P r O H = イソプロパノール

A c<sub>2</sub> O = 無水酢酸

A c O H = 酢酸

E t<sub>3</sub> N = トリエチルアミン

D I P E A = i - P r<sub>2</sub> N E t = N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

n - B u L i = n - ブチルリチウム

N a O H = 水酸化ナトリウム

T L C = 薄層クロマトグラフィー

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

G C = ガスクロマトグラフィー

A P = 面積パーセント比

K F = カールフィッシャー

L O D = 乾燥減量

10

【0017】

本明細書に用いる場合、用語「グルコシド」は、糖の組成として、ヒドロキシ化合物とグルコースの組み合わせから生じる、アセタール分子を意味する、用語「グリコシド」「グルコピラノース」または「グルコピラノシド」と同等および同義的に用いられ得る。

20

【0018】

特に断らない限り、単独または他の群の部分として本明細書で用いられる用語「低級アルキル」は、1から8の炭素を含んだ直鎖および分枝鎖炭化水素を含み、単独または他の群の一部として明細書で用いられる用語「アルキル」および「アルカ(alk)」は、1から20の炭素を含んだ直鎖および分枝鎖炭化水素を含み、好ましくは、1から10であり、より好ましくは、直鎖で、1から8であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、これらの種々の分枝鎖異性体等であり、更にまた、例えば、F、Br、ClまたはI、もしくはCF<sub>3</sub>のようなハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)またはジアリール、アリールアルキル、アリールアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、適宜置換されたアミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルカノイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロヘテロアルキル、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオ等の1から4個の置換基を含む。

30

【0019】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、環を形成している炭素の数が、全部で3から20を含み、好ましくは、3から10であり、モノ環状アルキル、ビ環状アルキル、およびトリ環状アルキルを含み、1から3の環を含む、飽和または部分的に飽和(1または2の二重結合を含み)環状炭化水素群であり、およびアリールと記載される、1または2の芳香環と縮環され得て、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、シクロヘキセニル等を含み、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、ならびに

40

50

ノもしくはアルキル置換基のいずれかのような1から4個の置換基で適宜置換され得る。

【0020】

単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「シクロアルケニル」は、3から12の炭素数を含み、好ましくは、5から10の炭素数および1または2の二重結合を有する、環状炭化水素を意味する。典型的なシクロアルケニル基は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルを含み、シクロアルキルについて定義されたと同様に、適宜置換され得る。

【0021】

単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「アルカノイル」は、カルボニル基と結合するアルキルを意味する。 10

【0022】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる「低級アルケニル」は、炭素数2から8の直鎖または分枝鎖基を意味し、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる、用語「アルケニル」は、炭素数2から20、好ましくは炭素数2から12の直鎖または分枝鎖基、より好ましくは炭素数2から8の直鎖基であって、直鎖中に1から6の二重結合を含むものを意味し、例えば、ビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4, 8, 12-テトラデカトリエニル等であって、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、およびノまたは本明細書で述べられるアルキル置換基のいずれかからなる1から4個の置換基で、適宜置換され得る。 20

【0023】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「低級アルキニル」は、炭素数2から8の直鎖または分枝鎖基を意味し、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる、用語「アルキニル」は、炭素数2から30、好ましくは炭素数2から12の直鎖または分枝鎖基、より好ましくは炭素数2から8の直鎖基を意味し、例えば、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニル等であり、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、およびノまたはアルキルチオ、ならびにノもしくは本明細書で述べられるアルキル置換基のいずれかからなる1から4個の置換基で、適宜置換され得る。 40

【0024】

単独または他の群の一部として用いられる用語「アリールアルキル」、「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」は、アリール置換基を有する上述のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を意味する。

【0025】

二つの異なった炭素原子に、他の基が結合した単結合を有する、上と同義のアルキル基の場合には、それらは、「アルキレン」基と称し、上と同義である「アルキル」で、適宜置換され得る。

【0026】

二つの異なった炭素原子で結合した単結合を有する、上と同義のアルケニル基および上 50

と同義のアルキニル基のそれぞれの場合には、それらは、それぞれ「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と称し、上で同義の「アルケニル」および「アルキニル」で、適宜置換され得る。

【0027】

本明細書で定義される、適当なアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基 ( $C_nH_{2n}$ )。または  $(C_nH_{2n})_r$  (アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を含む、 $r$  は 1 から 8 であり、好ましくは 1 から 5 で、 $s$  は 1 から 5 であり、好ましくは 1 から 3 である) は、アルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、チオアルキル、ケト、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノ、またはアルキルカルボニルオキシを含む、1、2 または 3 の置換基を適宜包含しうる。

10

【0028】

単独または他の群の一部として、本明細書に用いられる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素に言及する。

【0029】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「アリーール」は、環部分に 6 から 10 の炭素を含む、単環および二環式芳香基 (例えば、フェニルまたは 1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルを含むナフチル等) を意味し、さらに、1 から 3 の炭素環またはヘテロ環 (例えば、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはシクロヘテロアルキル環等) と適宜縮環するものを含み、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル - アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールオキシアルキル、アリーールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリーールカルボニル、アリーールアルケニル、アミノカルボニルアリーール、アリーールチオ、アリーールスルフィニル、アリーールアゾ、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルケニル、ヘテロアリーールヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ (アミノ基がアルキル、アリーールまたは他のアリーール化合物で定義したものと同一 1 または 2 個の置換基を含む)、チオール、アルキルチオ、アリーールチオ、ヘテロアリーールチオ、アリーールチオアルキル、アルコキシアリーールチオ、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリーールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、アリーールスルフィニル、アリーールスルフィニルアルキル、アリーールスルホニルアミノおよびアリーールスルホンアミノカルボニル、および / または本明細書に示すアルキル置換基のいずれかから選択される 1、2、または 3 個の置換基で炭素原子が適宜置換されていても良い。

20

30

【0030】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書に用いられる用語「低級アルコキシ」、「アルコキシ」、「アリーールオキシ」または「アラルコキシ」は、酸素原子と結合した上記のアルキル、アラルキルまたはアリーール基のいずれかを含む。

【0031】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「置換アミノ」は、例えば、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、およびチオアルキルのような、同一または異なる、1 または 2 個の置換基で置換されたアミノを意味する。これらの置換基は、さらにカルボン酸および / または上記の該アルキル置換基のいずれかで置換していても良い。

40

【0032】

特に断らない限り、単独または他の一部として、本明細書で用いられる用語「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「アリーールチオ」または「アラルキルチオ」は、硫黄原

50



子と結合した上記のアルキル、アラルキルまたはアリール基のいずれかを含む。

【0033】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「低級アルキルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」または「アリールアルキルアミノ」は、窒素原子と結合した上記のアルキル、アリールまたはアリールアルキル基のいずれかを含む。

【0034】

特に断らない限り、本明細書で定義される通り、単独または他の群の一部として、ここで用いられる用語「アシル」は、カルボニル基( $C=O$ )に結合した有機基を意味し；アシル基の例としては、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル等のカルボニルに結合したアルキル置換基のいずれかを含む。

10

【0035】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「シクロヘテロアルキル」は、可能であれば、適宜リンカー( $CH_2$ )<sub>r</sub> (rは、1、2、または3である)を経由して、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合した窒素、酸素、および/または硫黄のようなヘテロ原子を1から2個含む、飽和または部分的に飽和された5-、6-、または7-員環を意味する。上記の基は、アルキル、ハロ、オキソ、および/または本明細書で述べられたアルキル置換基のいずれかのような置換基を1から4個含む。さらに、シクロヘテロアルキル環のいずれかは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロヘテロアルキル環を縮合し得る。

20

【0036】

特に断らない限り、単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子を1、2、3または4個含む5-または6-員芳香環、およびアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環(例えば、ベンゾチオフェニルまたはインドリル)と縮合した環を意味し、またそのN-オキシドを含み得る。該ヘテロアリール基は、上述のアルキル置換基のいずれかの置換基を1から4個含む得る。

【0037】

単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「シクロヘテロアルキルアルキル」は、C原子またはヘテロ原子を介して、( $CH_2$ )<sub>r</sub>鎖と結合した上記と同義のシクロヘテロアルキル基を意味する。

30

【0038】

単独または他の群の一部として、本明細書で用いられる用語「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルケニル」は、C原子またはヘテロ原子を介して、上記と同義の-( $CH_2$ )<sub>r</sub>-鎖、上記と同義のアルキレンまたはアルケニレンと結合した、上記と同義のヘテロアリール基を意味する。

【0039】

本明細書で用いられる用語「5、6または7員炭素環またはヘテロ環」は、チアゾール、テトラゾール、イミダゾールまたはオキサゾールのよう、上記と同義のシクロアルキルまたはシクロアルケニル基、もしくは上記と同義のヘテロアリール基またはシクロヘテロアリール基を意味する。

40

【0040】

本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキル」は、FまたはCl、好ましくはFの2から9個、より好ましくは2から5個のハロゲン置換基を有する上記と同義の「アルキル」基を意味し、例えば、 $CF_3CH_2$ 、 $CF_3$ または $CF_3CF_2CH_2$ 等が含まれる。

【0041】

本明細書で用いられる用語「ポリハロアルキルオキシ」は、例えば、FまたはCl、好ましくはFの2から9個、より好ましくは2から5個のハロゲン置換基を有する上記と同義の「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基を意味し、例えば、 $CF_3CH_2O$ 、CF

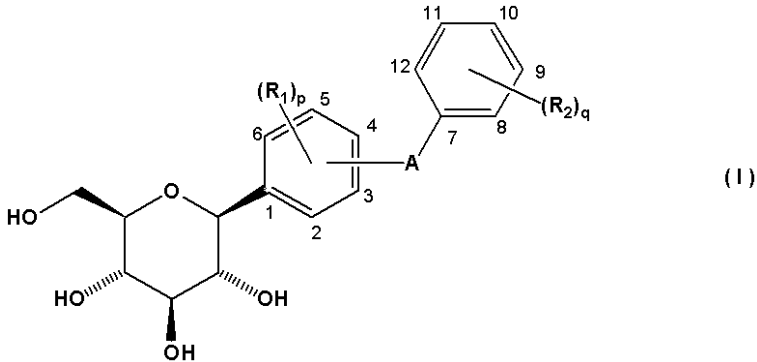
50

$_3\text{O}$ 、または  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$  を含む。

【0042】

好ましい態様として、本発明は、式 (I) :

【化13】



10

[ 式中、

$R_1$  は、水素、水酸基、臭素、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアールチオ基からなる群から選択され；

$p$  は、1 から 4 であり、好ましくは 1 から 2、最も好ましくは 1 であり；

但し、臭素、塩素およびフッ素が存在するときは、3 -、4 - および 5 - 位の少なくとも一つにのみ存在し；

20

$R_2$  は、水素、水酸基、塩素、フッ素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群から選択され；

$q$  は、1 から 5 であり、好ましくは 1 から 2、最も好ましいのは 1 であり；および

$A$  は、共有結合、O、S、NH、および  $(\text{CH}_2)_n$  ( $n$  は、1 から 3) からなる群から選択され；

但し、 $A$  が 4 - 位にあるときは、 $R_1$  は臭素ではなく；

また、 $R_1$  の一つが臭素であって、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、臭素は 5 - 位にあり；

さらに、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、臭素は 3 - 位にあり；

そして、臭素が 3 位にあつて、 $A$  が 2 - または 5 - 位にあるときは、4 - および 6 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではなく；

30

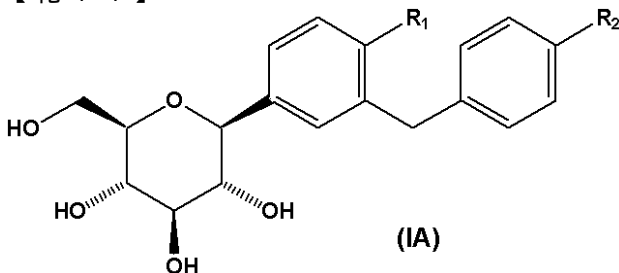
また、臭素が 5 位にあつて、 $A$  が 3 - または 6 - 位にあるときは、2 - および 4 - 位にある  $R_1$  基は同一であつて、臭素、塩素またはフッ素ではない]

の化合物を製造するための新規な方法に関する。

【0043】

好ましい態様として、本発明の新規方法は、式 (IA) :

【化14】



40

[ 式中、

$R_1$  は、水素、アルキル基、塩素から選択され；および

$R_2$  は、水素、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキルチオ基から選択される]

に包含される好適な化合物およびそれらの医薬的に許容される複合体を製造するのに充分適している。

50

## 【0044】

特に好ましい態様として、本発明の該新規製法は、式(I A)において、

- 1)  $R_1$ が水素であって、 $R_2$ がエチルであり；
- 2)  $R_1$ が塩素であって、 $R_2$ がエトキシであり；および
- 3)  $R_1$ がメチルであって、 $R_2$ がメチルチオである

好適な化合物およびそれらの医薬的に許容される複合体の製造に、特に良く適している。

## 【0045】

式(I)の化合物は、ヒトを含む温血動物の腸および腎臓で見出されたナトリウム依存性グルコーストランスポーターの阻害剤としての活性を有し、従って、糖尿病および網膜症、神経障害、腎障害および創傷治癒等の糖尿病の微小血管性および大血管性の合併症の治療に有用である。さらに、式(I)の化合物は、糖尿病、とりわけ、網膜症、神経障害、腎障害および遅延する創傷治癒のような糖尿病の合併症を含むI型およびII型糖尿病、ならびにインスリン抵抗性およびグルコース恒常性障害(IGH)、高血糖、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血液濃度の上昇、シンドロームX、高血圧、アテローム性動脈硬化症および関連疾患のような関連疾患の進行または発症の治療または遅延に、さらには高密度脂質レベルの増加に、特に有用である事が判明した。これらの症状、疾病、および「シンドロームX」(代謝性シンドロームとしても知られる)と集合的に称される疾患は、Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), 中に詳述されており、それを引用して本明細書に含まれる。

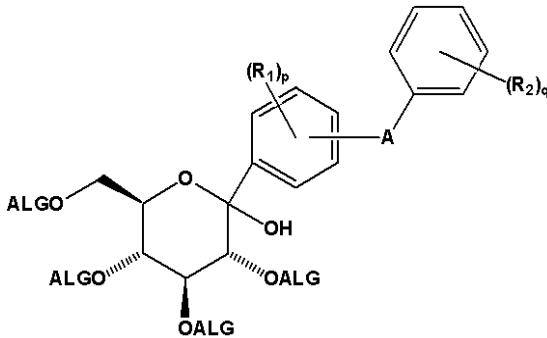
10

## 【0046】

本発明はまた、式(I)の化合物の製造に有用である新規中間体化合物に関する。本発明の新規中間体化合物：

20

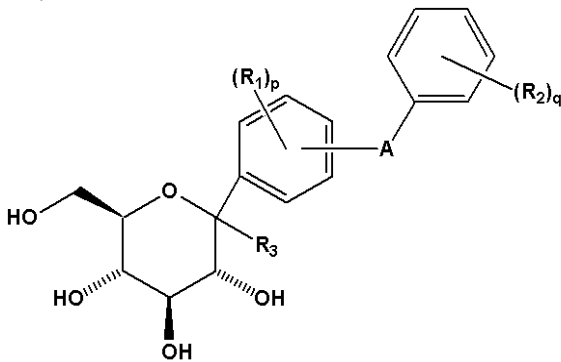
## 【化15】



(IV)

30

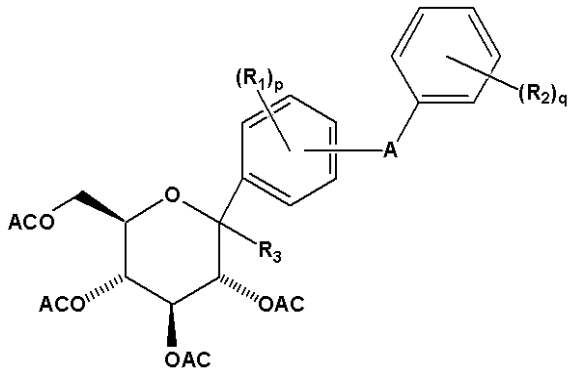
## 【化16】



(V)

40

## 【化 1 7】

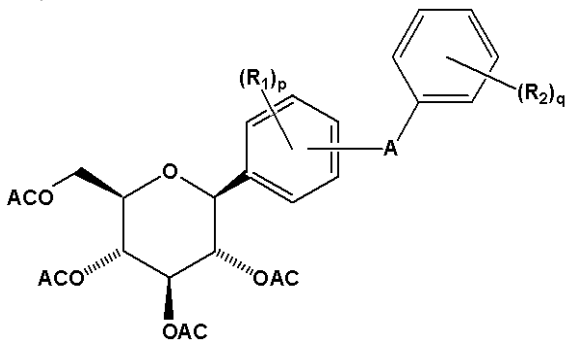


(VI)

; および

10

## 【化 1 8】



(VII)

20

[ 式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$ 、 $p$  および  $q$  は、上記の式 ( I ) の化合物と同義であり；

$R_3$  は、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキルチオ基、およびアルケニルチオ基から選択され；

$AC$  は、 $CH_3CO-$  のようなアシル保護基であり；および

$ALG$  は、酸に不安定な保護基である ]

を包含する。

## 【 0 0 4 7】

水酸基の保護基として有用な酸に不安定な保護基は、例えば、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、2 - メトキシエトキシメチルエーテル、ビス ( 2 - クロロエトキシ ) メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、1 - エトキシエチルエーテル、1 - メチル - 1 - メトキシエチルエーテル、2 - ( フェニルセレニル ) エチルエーテル、*t* - ブチルエーテル、アリルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、*p* - ナフチルジフェニルメチルエーテル、*p* - メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、トリメチルシリルエーテル、およびトリエチルシリルエーテルのようなトリアルキルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、*t* - ブチルジメチルシリルエーテル、および *t* - ブチルジフェニルシリルエーテルから好適に選択される。

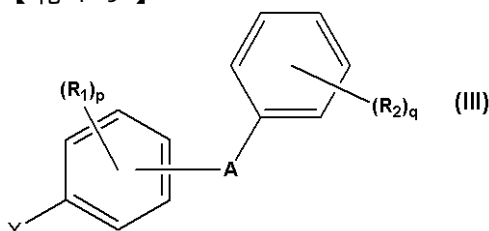
30

40

## 【 0 0 4 8】

本発明の一つの好ましい態様として、式 ( I ) の化合物を製造する方法は、酸に不安定な保護基 (  $ALG$  ) で水酸基を保護したグルコノ - 1 , 5 - ラクトンと式 ( III ) :

## 【化 19】



[ 式中、Y は金属であり、好ましくは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属から選択される ]

の化合物との反応により、式 (IV) の新規な中間体化合物を得る方法にて一般に実施される。式 (IV) の中間体化合物は、次いで、アルコールのような求核化合物の存在下、グリコシド化試薬 (例えば、メタンサルホン酸) と処理し、それにより該 ALG 保護基を除去し、アノマー炭素部の水酸基を上記と同義である  $R_3$  基で置換した、式 (V) の新規グリコシド中間体化合物を得る。

## 【0049】

式 (V) の該中間体化合物を、次いで、アシル化剤と反応させ、式 (VI) の新規アシル保護された中間体化合物を得る。式 (VI) の該中間体化合物は、次いで、活性化試薬 (例えば、ルイス酸) の存在下、還元剤 (例えば、シリルヒドリド) で還元し、式 (VII) の新規中間体化合物を得る。発明者らは、本発明の方法において、該還元反応が、式 (VII) で示される中間体化合物の所望の  $\alpha$ -アリアル異性体形成において、非常に高い立体選択性を示し、アノマー位炭素に結合したジフェニル置換基は、エクアトリアル位を向き、ピラノース環上の隣接するアシル置換基に対して、トランスの位置にある事を見出した。

## 【0050】

式 (VII) の該中間体化合物は、次いで、アシル保護基を除去する試薬と反応させて、式 (I) の最終的に所望の  $\alpha$ -D-グルコピラノース化合物を得る。

## 【0051】

式 (I) の最終化合物は、本明細書に引用される米国特許第 10 / 117914 号で開示されたアミノ酸類、例えば、L-フェニルアラニンから選択される複合体形成試薬で適宜処理し、式 (I) の化合物に対応する結晶複合体を得る。

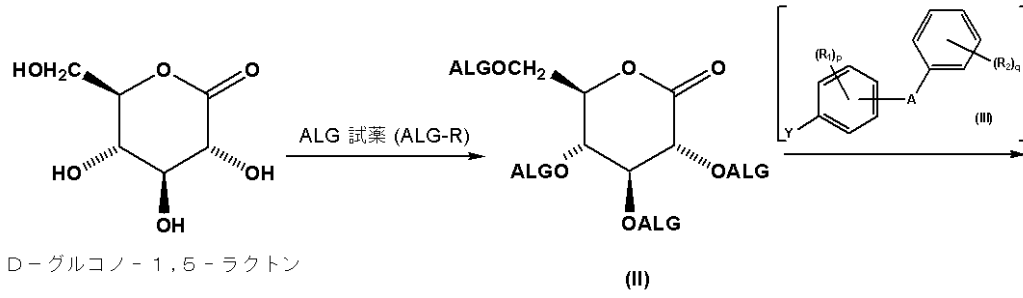
スキーム 1

10

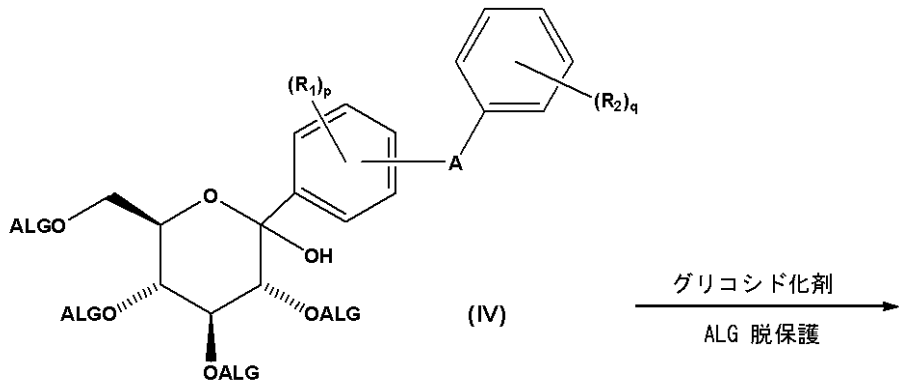
20

30

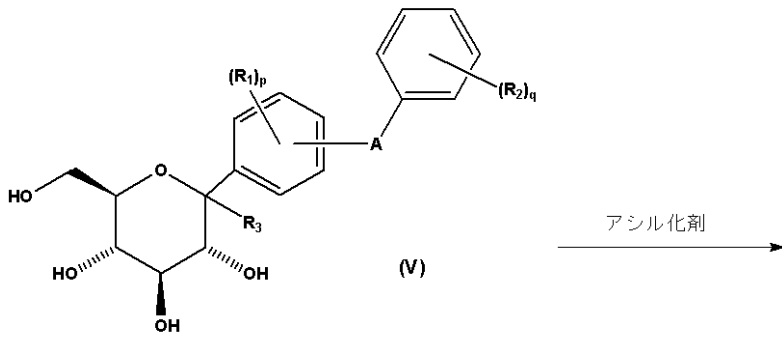
【化 2 0】



10

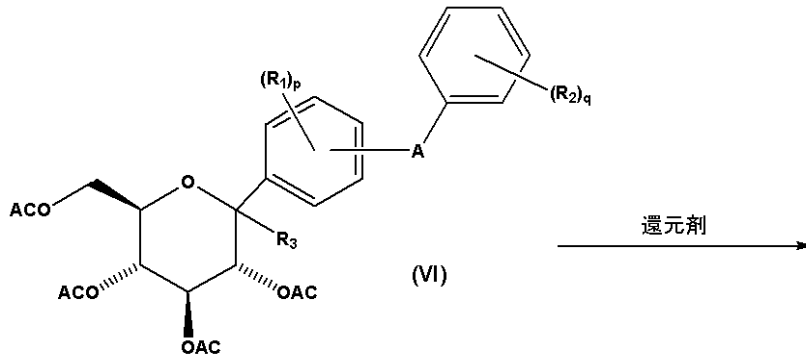


20

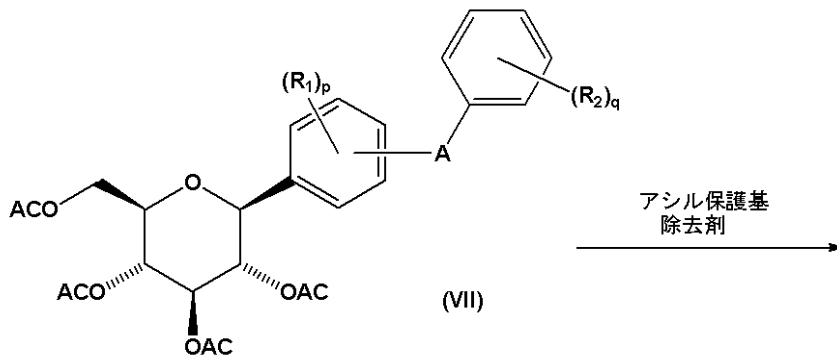


30

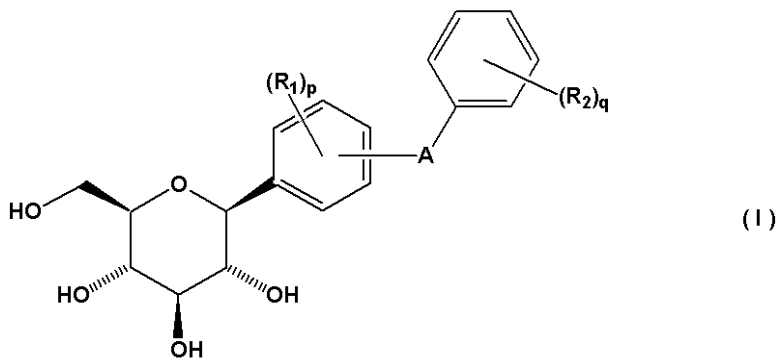
## 【化 2 1】



10



20



30

## 【0052】

本発明の一つの態様によれば、式 (IV) の新規中間体化合物は、式 (II) の化合物と式 (III) の化合物をカップリングすることにより、スキーム 1 に示す通り製造し得る。好ましくは、例えば、低温 (例えば、 $-78$ ) で、トルエンのような溶媒存在下が良い。式 (II) の該ラクトン化合物の付加の前に、式 (III) の化合物は、例えば、トルエンの存在下、THF のような溶媒中、低温 ( $-78$ ) で、例えば、 $n\text{-BuLi}$  および  $t\text{-BuLi}$  のようなアルキル - (アルカリ金属) 化合物、またはアルキル - (アルカリ土類金属) 化合物で、カップリングのために活性化され得る。

40

## 【0053】

式 (II) の化合物は、D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンと酸に不安定な保護基 (ALG) を経由して、該水酸基を保護するための酸に不安定な保護基を与える試薬 (ALG - R) と処理して、製造され得る。

## 【0054】

好適な酸に不安定な保護基は、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、2 - メトキシエトキシメチルエーテル、ビス (2 - クロロエトキシ) メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒド

50

ロフランエーテル、テトラヒドロチオフランエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレンル)エチルエーテル、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、-ナフチルジフェニルメチルエーテル、p-メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、(例えば、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリアルキルシリルエーテル類)、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジフェニルシリルエーテル、およびそれらの組み合わせから選択され得る。

## 【0055】

より好適な酸に不安定な保護基は、メトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジフェニルシリルエーテル、およびこれらの組み合わせから選択される。

10

## 【0056】

本発明において、適当な酸に不安定な保護基を与える試薬には、水酸基の保護のために有用である、前記の対応するALG保護基を与えうる試薬も含みうる。当該試薬は、これらに限らないが、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、メトキシメチルクロリド、ベンジルオキシメチルクロリド、トリエチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン等を含みうる。

## 【0057】

さらに、本発明の態様として、式(V)の新規中間体化合物は、スキーム1に示した通り、式(IV)の中間体化合物を、例えば、アルキルチオールまたはアルケニルチオールのようなチオール、およびメタノール、ブタノール、エタノール、n-プロパノールおよびイソプロパノールのようなアルコールから選択される求核化合物の存在下、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸；および例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、スカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート、チタニウム(IV)イソプロポキシド、塩化スズ(IV)、臭化亜鉛(II)、および塩化亜鉛(II)等のルイス酸から選択されるグリコシド化試薬で処理することにより製造され得る。グリコシド化試薬は、酸に不安定な保護基(ALG)の除去を経由して、該水酸基の脱保護を容易にすることができる。

20

30

## 【0058】

さらに、本発明の態様として、式(VI)の新規中間体化合物は、スキーム1に示した通り、式(V)の中間体化合物を、式(V)の化合物の該水酸基と反応するアシル誘導体、アセチルクロリドのようなアシルハライド等、および無水酢酸、プロピオン酸無水物等のような酸無水物から選択されるアシル化剤で処理することにより製造され得る。該アシル化反応は、好ましくは、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)のようなアシル化反応の反応性を促進するために有用な塩基、およびトルエンのような反応溶媒存在下で、実施される。

## 【0059】

さらに、本発明の態様として、式(VII)の新規中間体化合物は、スキーム1に示した通り、式(VI)の化合物を、室温(例えば、15)で、例えば、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ /トルエン、または $\text{CH}_3\text{CN}$ /塩化メチレンのような反応溶媒中、好ましくは、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ のようなルイス酸を含む活性化グループの存在下、例えば、アルキルシリルヒドリドを含むシリルヒドリド、好ましくは、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ のようなトリアルキルシリルヒドリドから選択される還元剤で処理することにより製造され得る。

40

## 【0060】

さらに本発明の態様として、式(I)の化合物は、スキーム1に示した通り、塩基性条件下、式(VII)の化合物と、水酸基の該脱保護を容易にするための、例えば、 $\text{NaOH}$ のような塩基から選択されるAC保護基を除去する試薬と反応することにより製造され

50



得る。該反応は、好ましくは、例えば、エタノールのようなアルコールから選択される溶媒存在下で、実施される。

【0061】

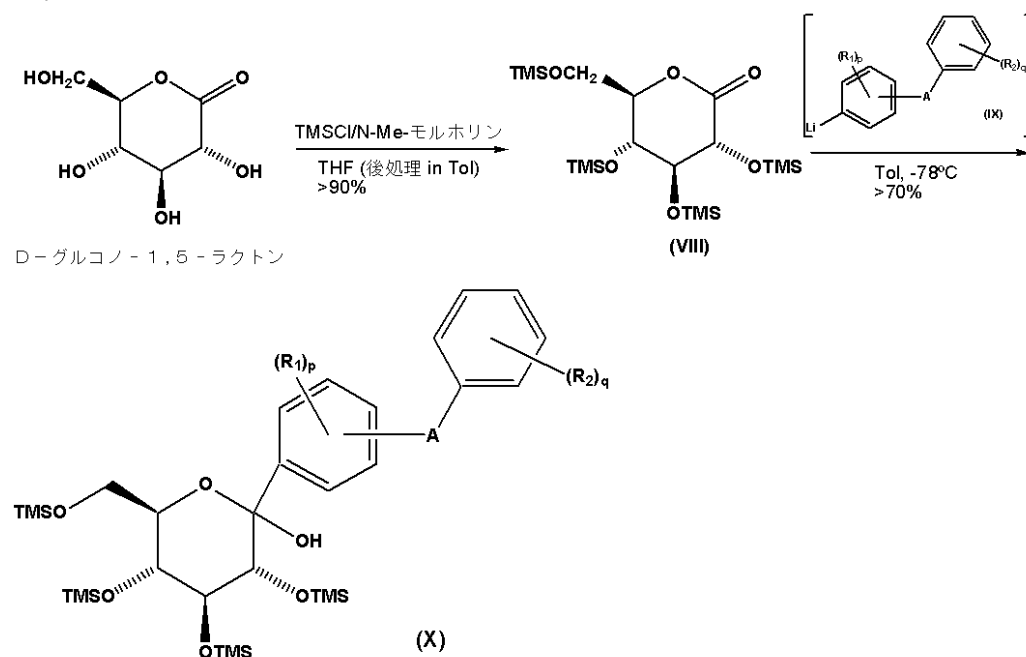
本発明に従って、式(I)の該化合物は、以下の反応スキームおよびそれらの記述に示した通り、製造され得る。典型的または好適なプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等)が与えられる場合、他のプロセス条件もまた、規定しない限り、用いられ得る事が理解される。これらの反応のための典型的な試薬および手順は、下文および実施例で明らかにする。

【0062】

以下の反応スキームにおける、保護および脱保護プロセスは、本明細書に記載の適当な試薬を用いて、当技術分野で一般的に知られる手順(例えば、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]を参照)によって、実施されうる。

スキーム 2

【化22】



10

20

30

40

50

【0063】

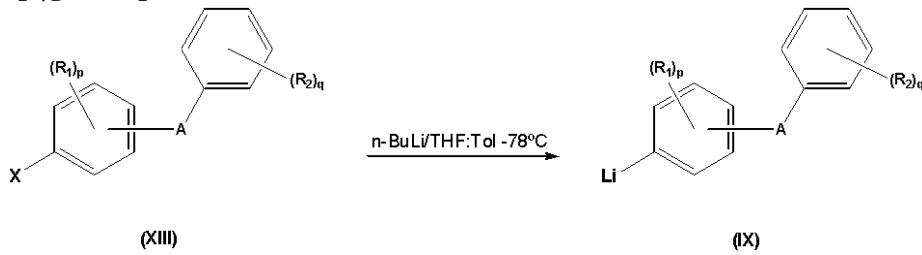
本発明に従って、例えば、N-Me-モルホリンのような塩基の存在下、およびテトラヒドロフラン等の非プロトン性溶媒中、D-グルコノ-1,5-ラクトンと酸に不安定な保護基を与える試薬(ALG-R)、好ましくは、酸に不安定な保護基を与える試薬を含むシリル、より好ましくは、アルキルシリルハロゲン化合物、最も好ましいのは、トリアルキルシリルハロゲン化合物[例えば、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)]との反応により、式(VIII)の該中間体化合物である、2,3,4,6-テトラ-O-(シリル置換された)-D-グルコノ-1,5-ラクトンを得る、スキーム2で示した通りの式(VIII)の2,3,4,6-テトラ-O-(シリル置換された)-D-グルコノ-1,5-ラクトン中間体を製造する方法を与える。有利なことに、この反応段階では、D-グルコノ-1,5-ラクトンの水酸基の保護基として、酸に不安定な保護基(ALG)を与え、該最終生成物を生成するまでの一連の反応中、保持される(すなわち、未反応のままである)。

【0064】

式(VIII)の生じる中間体化合物は、例えば、約-78の温度で、トルエンのような反応溶媒存在下、式(IX)のリチウムアニオンとカップリングして、式(X)の中間体化合物を得る。

## スキーム 3

## 【化 2 3】

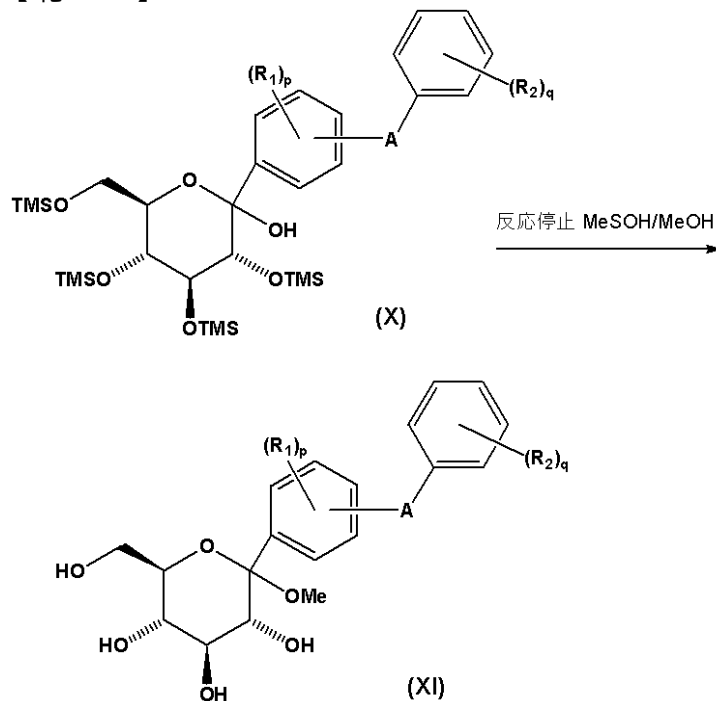


## 【 0 0 6 5 】

式 (IX) の該リチウムアニオンは、金属ドナーの存在下、典型的には、例えば、リチウムドナーのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属ドナーであり、好ましくは、アルキルリチウム化合物を含む、アルキル - (アルカリ金属) から選択され、特に、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウムまたは *t*-ブチルリチウム等の金属ドナー存在下、および例えば、スキーム 3 に示した通り、テトラヒドロフラン：トルエンまたはテトラヒドロフラン：ヘプタン (1 : 4) のような溶媒中で、X が、臭素およびヨウ素から選択される式 (XIII) の出発化合物との反応により、製造される。

## スキーム 4

## 【化 2 4】



## 【 0 0 6 6 】

生じる式 (X) の中間体化合物は、次いで、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルケニルオキシ基、およびアルコキシ基から選択される、好ましくは、メトキシ基である置換基と該アノマー炭素部位で、水酸基と置換することによって、グリコシドを生成するグリコシド化に付される。本発明の好ましい態様として、式 (X) の化合物は、アルコール、好ましくは、メタノールの存在下、酸と、好ましくは、メタンスルホン酸と処理し、酸に不安定な保護基であるトリメチルシリル基 (TMS) を含むシリル基を除去して、スキーム 4 に従って、アノマー位炭素の水酸基をメトキシ基に変換し、式 (XI) の中間体化合物を得る。

## スキーム 5

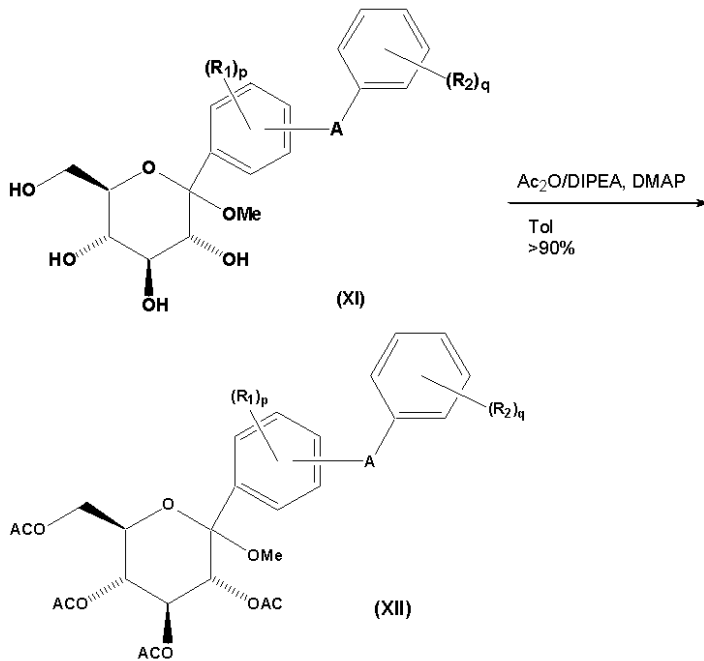
10

20

30

40

## 【化 2 5】



10

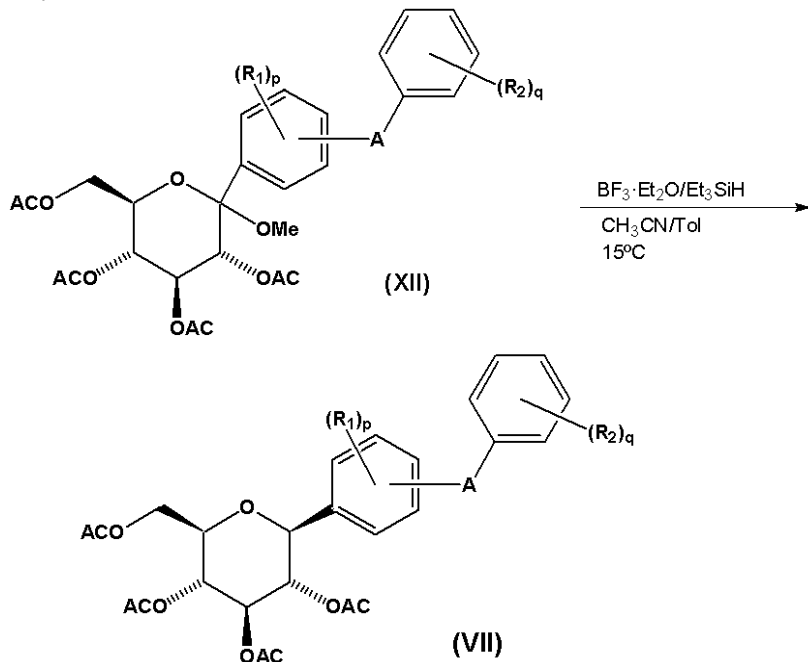
## 【 0 0 6 7】

式 (X I) の該中間体化合物の反応性のある水酸基は、次いで、アシル誘導体、アセチルクロリド等のアシルハライド、および無水酢酸、プロピオン酸無水物等の酸無水物から選択されるアシル化剤によって、アシル化される。本発明の好ましい態様として、式 (X I) の該中間体化合物は、N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) および 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) の存在下、例えば、トルエンのような溶媒で、無水酢酸と反応させ、スキーム 5 で示された通り、式 (X I I) の中間体化合物を得る。

スキーム 6

20

## 【化 2 6】



30

40

## 【 0 0 6 8】

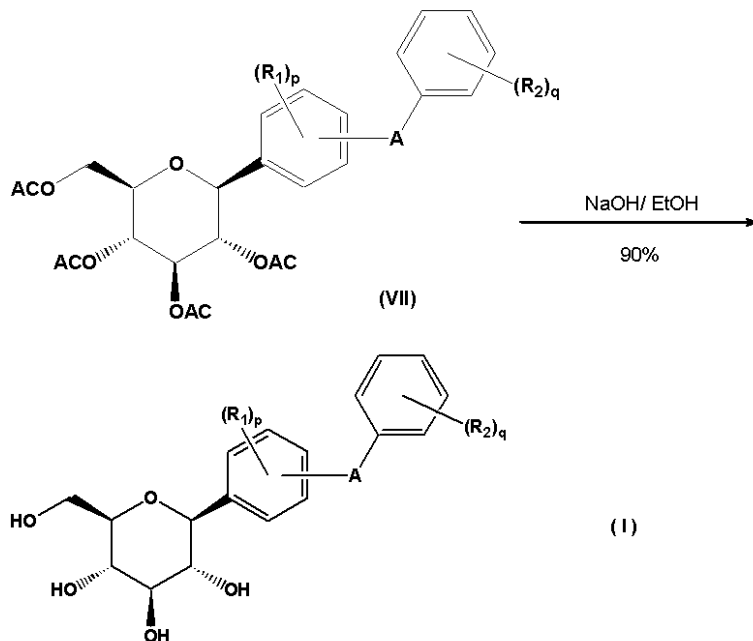
式 (X I I) の該中間体化合物のメトキシ基は、次いで、該化合物と、例えばシリルヒドリドのような還元剤、好ましくは、アルキルシリルヒドリドであって、より好ましくは、スキーム 6 で示したトリエチルシリルヒドリドと処理することによって、式 (V I I)

50

の中間体化合物を得る。該還元反応は、好ましくは、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ のような活性化基の存在下、約15の温度で、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ /トルエン、または $\text{CH}_3\text{CN}$ /塩化メチレンのような溶媒で実施される。スキーム6で示される式(XII)の化合物の変換は、式(VII)によって表される通り、立体特異的に化合物の-アリアル体を生成する。

スキーム7

【化27】



10

20

【0069】

式(VII)の該-アリアル中間体化合物は、次いで、水酸基の再構築のために、塩基から選択されるアシル保護基を除去する試薬、好ましくは、水酸化ナトリウムと処理し、スキーム7で示される式(I)の所望の最終生成物を得る。該アシル除去反応は、好ましくは、例えば、エタノールのような溶媒の存在下で実施される。

30

【0070】

所望により、式(I)の該最終所望生成物は、本明細書に引用される米国特許第10/117914号(全文をここに引用する)で開示されたタイプのアミノ酸、例えば、L-フェニルアラニンから選択される複合体を形成する試薬と処理し、式(I)の化合物の対応する結晶複合体を得る。該複合体形成反応は、例えば、水およびエタノール混合溶媒の存在下で好適に実施される。

【0071】

本発明の製法における最終脱保護工程に使用する適用可能な塩基は、これらに限らないが、例えば、ヒドロホウ素化ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等のアルカリ金属ボロヒドリドであるヒドリド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属ヒドロキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムターシャリーブトキシド等のアルコキシド、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム、ならびに4-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)等のような三級アミンを含むアミン類を包含する。好適な塩基は、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム、およびイミダゾール、ピリジン等の芳香族アミン等を含む。本発明の該グルコノラクトン段階のプロセスにおける、シリル化に用いる適当な塩基は、例えば、4-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)等、およびイミダゾール、ピリジンのような芳香族アミンを含む。好適な塩基は、三級アミン塩基を含み、特に4-メチルモルホリンが好ましい。

40

【0072】

50

本発明の該アリールリチウムカップリングおよびグリコシド還元段階で使用する適用可能な非プロトン性反応溶媒は、これらに限らないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類、およびジメチルスルホキシド等のスルホキシド類を含む。カップリング反応のための好適な非プロトン性溶媒は、トルエンおよびテトラヒドロフランであり、これらの4 : 1混合物が特に好ましい溶媒である。一方、該グリコシド還元段階における、好適な非プロトン性溶媒は $\text{CH}_3\text{CN}$ である。

**【0073】**

10

最も重要なことに、上述の酸に不安定な保護基、特に、シリル基を含む保護基では、ベンジル基のような他の保護基と比較して、単離しなければならない、いくつかの中間体化合物の生成において、該プロセスをワンポット操作で実施できる事を見出した。該酸に不安定な保護基、好ましくは、D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの水酸基と反応して、それらを除きたい時まで、その結合を優先的に維持するのが良い。

**【0074】**

本発明の酸に不安定な保護基、特にトリメチルシリル基は、低コストで、また入手容易な出発原料を使用する結果、大量スケールでの合成が容易になる。さらに、本発明の方法において、この酸に不安定な保護基の使用は、ベンジル保護基を用いる先行技術の方法に比べて、改善された立体選択性(35 : 1)および生成物の純度を向上しながら、危険な

20

反応条件を最小限にする、より安全な合成方法を提供する。

**【0075】**

酸に不安定な保護基を与える試薬の量は、化学量論量より典型的に多くて、D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの標的とされる水酸基(該合成の間は、反応しない水酸基)のすべてを保護するのに、望ましいほど充分である。好ましくは、モル比が4 . 0以上であり、より好ましくは、約6 . 0が望ましい。該保護基の反応は、10 を超えない温度で実施するのが、好ましい。

**【0076】**

本発明の好ましい態様として、スキーム2に示される式(VIII)の該中間体化合物は、D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンおよび非プロトン性溶媒を最初に混ぜ、続いて塩基

30

の付加、好ましくは、D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの量に基づいて、約5から8モル当量によって製造される。酸に不安定な保護基を与える試薬は、次いで、好ましくは、6モル当量の量を加えて、次いで、式(IX)のリチウム化されたアニオンと反応させる、式(VIII)の中間体化合物を得る。

**【0077】**

式(VIII)の該中間体化合物の形成は、約0 ~ 50 の温度で、好ましくは、約35 で、該反応が終了するまで、大体約5時間実施される。該反応混合物は、次いで、冷却し、溶媒で希釈して、例えば、リン酸二水素ナトリウムのような緩衝液で中和し、洗浄および蒸留して、式(VIII)の該中間体化合物を得た。

**【0078】**

40

式(VIII)の該中間体化合物は、次いで、非プロトン性溶媒中のスキーム3で示される式(XIII)の化合物の溶液とアルキルリチウム化合物、好ましくは、n - アルキルリチウム化合物、より好ましくは、n - ブチルリチウムを、不活性雰囲気下、- 70 より一般的に低い温度で、量論量より僅かに多く使い、反応して得られる式(IX)の該リチウム化されたアニオンと反応し、式(X)の該中間体化合物を得る。

**【0079】**

式(X)の該中間体化合物は、低級アルコール、例えば、好ましくは、メタノール、ブタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール等の求核化合物存在下、例えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびトリフルオロメタンスルホン酸のようなグリコシド化試薬、好ましくはメタンスルホン酸と反応させる。

50

該反応は、約 40 の温度で実施される。該反応溶液は、次いで、30 より低い温度で、例えば、炭酸水素ナトリウムのような反応停止剤で反応を停止し、スキーム 4 で示される式 (X I) の該中間体化合物を得る。

【0080】

式 (X I) の該中間体化合物は、例えば、無水酢酸のような過剰量のアシルドナーによって、アシル化された誘導体へと変換される。該アシルドナーの量は、式 (X I) の化合物の量に基づいて、一般的に約 4 ~ 6 当量で、該水酸基の最大の変換を与えるのに充分である該反応は、過剰量の N, N' - ジイソプロピルエチルアミン、および例えば、4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) のような触媒存在下で実施される。該反応の温度は、通常、反応が完結するまで、約 35 以下で維持される。該反応は、次いで、例えば、スキーム 5 に示される、例えば、リン酸のような酸の付加によって、該反応の pH が、約 3 またはそれ以下にすることにより停止される。

10

【0081】

該方法のこの工程で、式 (X I I) の化合物は、グルコピラノシド環のアノマー炭素部位から該メトキシ基を除去するため還元剤で処理される。酸存在下で、シリルベースの還元剤、好ましくは、トリアルキルシリルヒドリド、より好ましくは、トリエチルシリルヒドリドで、式 (X I I) のグルコピラノシド化合物を還元し、式 (V I I) の該グルコピラノース化合物の優れた立体選択性は、約 98% で、収率は、通常約 80 ~ 90% であった。該還元反応は、スキーム 6 で示される三フッ化ホウ素 - エーテル錯体 (B F<sub>3</sub> · E t<sub>2</sub> O) およびアセトニトリル (C H<sub>3</sub> C N) の存在下で、実施されるのが好ましい。もっとも注目すべきは、対応するベンジル保護された中間体とは違って、アセチル保護基の使用は、該還元反応を優れた立体選択性を有し、非低温反応条件下で非常に嵩高いシリルヒドリドを使用する事なく、進行させることができる。

20

【0082】

式 (V I I) の該中間体化合物は、次いで、低級アルコールのような溶媒の存在下、以前に記述した通り、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムのような塩基と処理させる。式 (I) の該最終生成物が得られる。適宜、式 (I) の生じる化合物は、例えば、低級アルコールおよび水のような適当な溶媒中で、例えば、L - フェニルアラニンのようなアミノ酸から選択される複合体を形成する試薬と反応させ得て、式 (I) の化合物の例えば、L - フェニルアラニン複合体等に対応する結晶複合体を得る。

30

【0083】

さらに、本発明の態様として、上で記載の該プロセスは、1 - C - (4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノース、1 - C - [6 - メチル - 4' - (メチルチオ)ジフェニルメタン - 3 - イル] - D - グルコピラノース、1 - C - (6 - クロロ - 4' - エトキシジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノース、およびそれらの複合体を製造するのに用いられ得る。

【0084】

本発明のより好ましい態様として、1 - C - (4' - エチル - ジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノースは、基本的に上記と同じ工程を用いて製造される。特に、式 (V I I I) の 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - (置換されたシリル) - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンと反応する、R<sub>1</sub> が、水素であり、R<sub>2</sub> が、4' - エチルであって、A が、- C H<sub>2</sub> - である、式 (I X) の該リチウム化されたアニオンは、式 (X I I I) の 3 - プロモ - 4' - メチルジフェニルメタンと n - アルキルリチウムとの反応によって形成される。

40

【0085】

本発明のより好ましい態様として、1 - C - [6 - メチル - 4' - (メチルチオ)ジフェニルメタン - 3 - イル] - D - グルコピラノースは、基本的に上記と同じ工程を用いて製造される。特に、式 (V I I I) の 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - (置換されたシリル) - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンと反応する、R<sub>1</sub> が、4 - メチルであり、R<sub>2</sub> が、4' - (メチルチオ)であり、および A が、- C H<sub>2</sub> - である、式 (I X) のリチウム化

50

されたアニオンは、式 (X I I I) の 3 - ブロモ - 4 - メチル - 4 ' - (メチルチオ) ジフェニルメタンと n - アルキルリチウムを反応させることにより生成する。

【 0 0 8 6 】

本発明のより好ましい態様として、1 - C - ( 6 - クロロ - 4 ' - エトキシジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースは、上記と同じ工程を用いて製造される。特に、式 (V I I I) の 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - (置換されたシリル) - D - グルコノ - 1 , 5 - ラクトンと反応する、R<sub>1</sub>が、4 - クロロであり、R<sub>2</sub>が、4 ' - エトキシであって、Aが、- C H<sub>2</sub> - である、式 (I X) のリチウム化されたアニオンは、式 (X I I I) の 3 - ブロモ - 4 - クロロ - 4 ' - エトキシジフェニルメタンと n - アルキルリチウムを反応することによって生成する。

10

【 0 0 8 7 】

式 (X I I I) の該出発化合物は、当技術分野に公知であって、当業者によって公知の標準的な手順を用いて、すぐに製造され得る。

【 0 0 8 8 】

以下の例は、本発明で説明するためにのみ提供されて、それに限定して解釈されるべきではない。例えば、最適な反応条件は、特定の反応剤または使用される溶媒により変わり得るが、そのような反応条件は、通常最適手順を通して、当業者によって決定され得る。

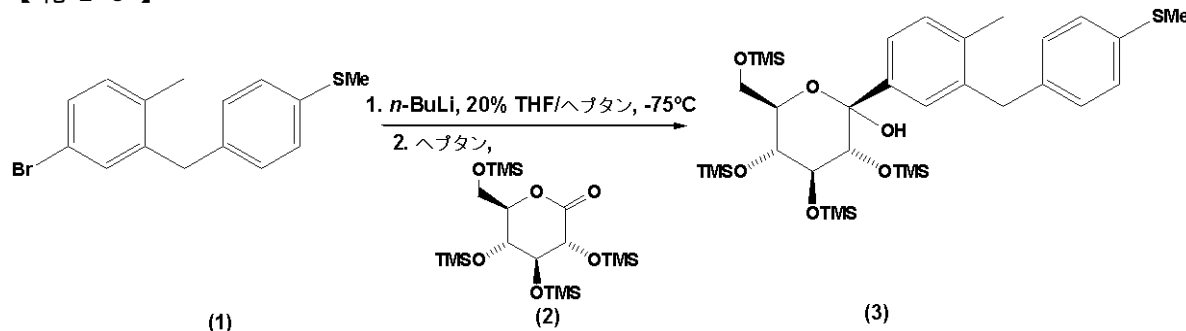
【 0 0 8 9 】

実施例 1

20

2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - トリメチルシリル - 1 - C - ( 6 - メチル - 4 ' - (チオメチル) ジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースの製造

【 化 2 8 】



30

1 L 1 口丸底フラスコに、アリールブロミド化合物 ( 1 ) ( 2 0 . 7 g , 6 7 . 4 m m o l , 1 . 1 当量 ) をテトラヒドロフラン ( T H F ) ( 6 1 m L ) およびヘプタン ( 2 4 5 m L ) で溶解し、- 7 8 に冷却すると、沈殿が生じた。2 . 3 M n - B u L i ( 2 9 . 3 m L , 6 7 . 4 m m o l ) を該不均一反応混合物に 2 0 分以上かけて、滴下して、赤みを帯びた色を呈した。3 0 分後、該反応混合物を - 7 8 で、トリメチルシリルラクトン化合物 ( 2 ) ( 2 9 . 5 g , 6 3 . 2 m m o l , 1 当量 ) およびヘプタン ( 3 0 6 m L ) を含んだ、2 L 1 口フラスコに移し、沈殿が全く生じることなく、濁った混合物を得た。該反応混合物を冷却浴から外し、1 % A c O H ( 2 9 0 m L ) で反応を停止させ、その後、分液ロートに移した。2 0 0 m L の酢酸エチル ( E t O A c ) を加えて、該層を分離した。該有機層を水 ( 1 x 2 0 0 m L ) および飽和食塩水 ( 2 x 2 0 0 m L ) で洗浄した。該水層を E t O A c で、逆抽出した。該 T M S 保護された化合物 ( 3 ) は、T L C 分析 ( 約 7 5 0 m L の E t O A c ) で、検出されなくなった。該有機層を併せて、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色の泡状油状物 4 8 g を得て、攪拌し、高真空下で 0 . 5 時間乾燥した。生じた T M S 保護された化合物 ( 3 ) を次の実施例に用いた。

40

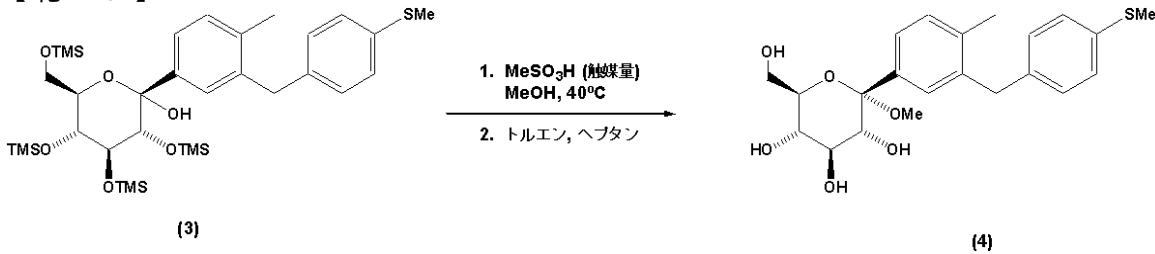
【 0 0 9 0 】

実施例 2

メチル - 1 - C - ( 6 - メチル - 4 ' - (チオメチル) ジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースの製造

50

## 【化29】



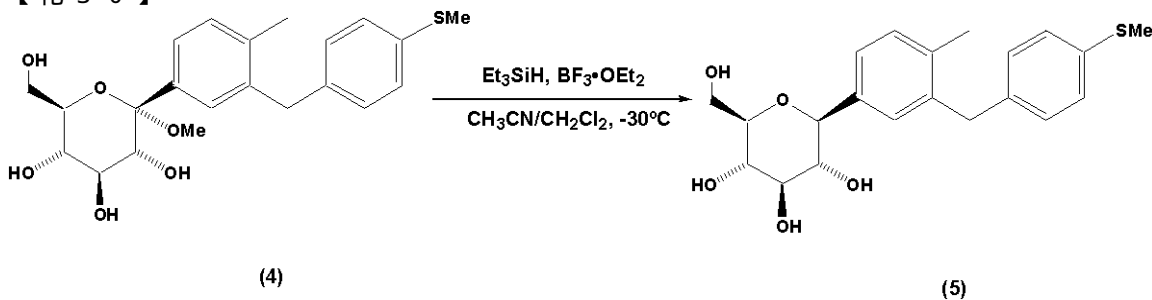
実施例1からの該TMS保護された化合物(3)(48g)をMeOH(196mL)で溶解し、メタンスルホン酸(200 $\mu$ L)を加えた。生じた該溶液を約20分間で、40 $^{\circ}$ Cまで温めた。その後、該溶液を室温まで冷却し、濃縮した。該残渣をEtOAc(200mL)で溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 $\times$ 100mL)および飽和食塩水(2 $\times$ 100mL)で洗浄した。該有機層を併せて、EtOAc(2 $\times$ 100mL)で逆抽出して、該有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。該残渣を高真空下にて、一夜乾燥し、次いで、60 $^{\circ}$ Cでトルエン(約75mL)に溶解した。生じた該混合物を450mLのヘプタンを含んだ丸底フラスコに滴下し、白色沈殿を得た。該混合物を約3時間室温で攪拌し、次いで、濾過し、27gの化合物(4)を白色固体として得た。HPLC分析によって、該白色固体の純度は、87%であると決定した。HPLC分析を濾液にも行い、該化合物(4)が存在しないことを示した。

## 【0091】

## 実施例3

1-C-(6-メチル-4'-(チオメチル)ジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースの製造

## 【化30】



実施例2からの該化合物(4)を2つの反応混合物を製造するために分けた。一つ目は、1L丸底フラスコに、該化合物(4)(13g, 30.9mmol, 1当量)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(86mL)およびCH<sub>3</sub>CN(223mL)に溶解し、-20 $^{\circ}$ Cまで冷却すると、該出発原料が沈殿してきた。攪拌しながら、Et<sub>3</sub>SiH(9.9mL, 61.8mmol, 2当量)を加え、続いてBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(5.9mL, 46.4mmol, 1.5当量)を加えた。二つ目は、分けた反応混合物は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(73mL)、CH<sub>3</sub>CN(190mL)、Et<sub>3</sub>SiH(8.4mL)、およびBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(5.0mL)が入った、1L丸底フラスコに、11gの該化合物(4)を溶解することにより、製造した。該反応混合物を約30分間静置させ、橙色の均一溶液を得た。各々、該反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(約200mL)で反応を停止させ、次いで、室温に昇温した。該反応混合物を併せて、該有機溶媒を減圧下で除去した。500mLのEtOAcを加えて、該層を分液ロートで分離した。該有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 $\times$ 300mL)および飽和食塩水(2 $\times$ 200mL)で、洗浄した。該水層をEtOAcで、所望生成物の痕跡が無くなるまで、逆抽出し、TLC分析(約600mLEtOAc)によって、洗浄液を観察した。有機層を併せて、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、23gの化合物(5)を淡黄色泡状物質として得た。アモルファス化合物(5)を実施例4および5において、以下に記述の結晶性テトラアセテート誘導体(6)に変換して、加水分解することにより精製した。

10

20

30

40

50

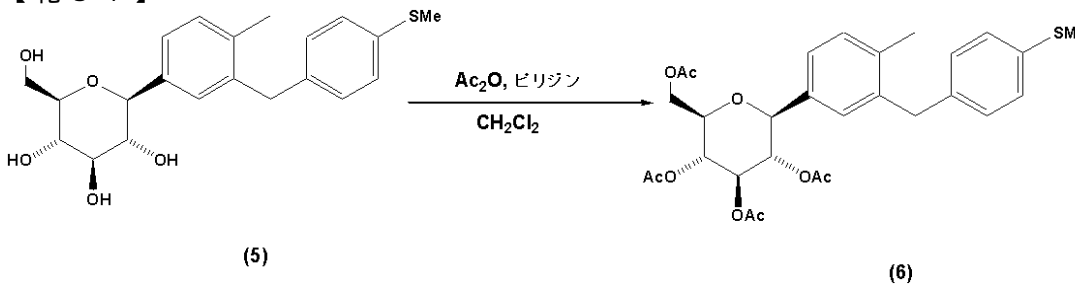


【 0 0 9 2 】

## 実施例 4

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 6 - メチル - 4 ' - ( チオメチル ) ジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースの製造

【 化 3 1 】



10

実施例 3 からの該化合物 ( 5 ) ( 8 . 3 g , 2 1 . 3 m m o l , 1 当量 ) を  $C H _ 2 C l _ 2$  ( 5 3 m L ) およびピリジン ( 1 7 m L , 2 1 0 m m o l , 9 . 9 当量 ) で溶解した。無水酢酸 ( 2 0 m L , 2 1 2 m m o l , 1 0 当量 ) を該反応混合物に加え、その後、4 - ジメチルアミノピリジン ( D M A P ) ( 1 3 0 m g , 1 . 1 m m o l , 0 . 0 5 当量 ) を加えた。該反応混合物を約 5 0 分間攪拌した。水 ( 2 0 0 m L ) および  $C H _ 2 C l _ 2$  ( 2 0 0 m L ) を加え、該層を分液ロートで分離した。該有機層を 1 N H C l ( 3 x 2 0 0 m L ) および飽和食塩水 ( 2 x 1 0 0 m L ) で洗浄した。該水層を併せて、 $C H _ 2 C l _ 2$  で、T L C 分析によって、所望生成物が、該抽出液中に存在しないことを示さなくなるまで、逆抽出した。該有機層を併せて、 $M g S O _ 4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、1 1 g の淡黄色固体を得た。生じた該生成物は、該固体を 5 0 で、E t O A c ( 4 8 m L ) にて溶解し、ヘキサン ( 1 1 9 m L ) を混合物に加えて、該混合物を室温までゆっくり冷却し、次いで、4 まで終夜で冷却することによる、E t O A c / ヘキサンを用いた再結晶によって精製した。再結晶後、7 . 7 g の化合物 ( 6 ) を白色固体として、得た ( H P L C から 1 0 0 % 純度 ) 。

20

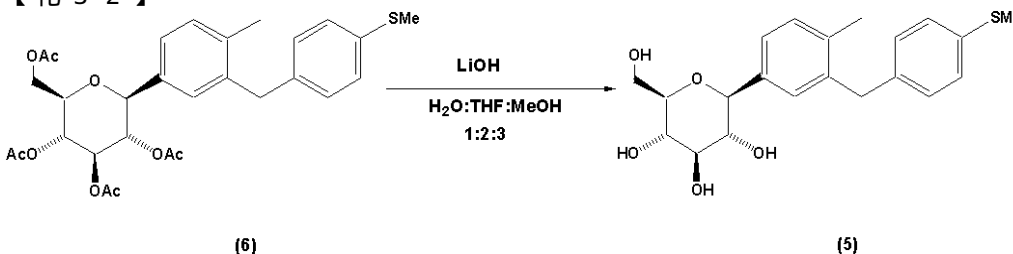
【 0 0 9 3 】

## 実施例 5

1 - C - ( 6 - メチル - 4 ' - ( メチルチオ ) ジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースの製造

30

【 化 3 2 】



実施例 4 からの化合物 ( 6 ) ( 2 2 . 3 g , 3 9 . 9 m m o l , 1 当量 ) を T H F / M e O H /  $H _ 2 O$  で溶解し、室温で攪拌した。L i O H ·  $H _ 2 O$  ( 1 . 6 5 g , 3 9 . 3 m m o l , 1 当量 ) を該反応混合物に加え、明黄色溶液を得た。該反応混合物を室温で、約 5 . 2 時間維持し、次いで、減圧下で濃縮した。該残渣を E t O A c ( 3 0 0 m L ) で溶解し、その後、飽和  $N a H C O _ 3$  水溶液 ( 2 0 0 m L ) を加えた。該層を分離して、該有機層を飽和  $N a H C O _ 3$  水溶液 ( 1 x 2 0 0 m L ) および飽和食塩水 ( 1 x 2 0 0 m L ) で洗浄した。該水層を E t O A c ( 3 x 3 0 0 m L ) で逆抽出した。該有機層を併せて、 $M g S O _ 4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、1 5 . 5 g の 1 - C - ( 6 - メチル - 4 ' - ( メチルチオ ) ジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノース ( 5 ) を白色、ガラス性固体として得た。

40

【 0 0 9 4 】

50

実施例 63 - プロモ - 2 - メチル - 4 ' - (メチルチオ)ジフェニルメタンの製造

100.0gのo-トルイル酸を反応容器中で、115mLの塩化メチレンにて懸濁し、スラリーを形成した。2.6gの鉄粉をスラリーに加え、続いて、約30の反応温度を維持しながら、143.1gの臭素を40分以上かけて加えた。生じた該反応混合物(151.0g)を僅かに攪拌しながら、450mLのエタノールを加え、続いて、約70から80まで昇温した。次いで、該反応混合物を室温まで冷却した。3-プロモ-2-メチル-安息香酸の結晶を吸引瓶で濾過し、エタノール水溶液で洗浄した。

## 【0095】

分離容器に770mLの塩化メチレンを入れた。100.0gの3-プロモ-2-メチル安息香酸を軽く攪拌しながら、該反応容器に加えた。70.3gの塩化オキサリルを0.3mLのジメチルホルムアミドと共に加えて、室温で24時間攪拌し、5-プロモ-2-メチルベンゾイルクロリドを製造して、次いで、500mLの塩化メチレンで溶解した。57.8gのチオアニソールを該反応容器に加え、10まで冷却し、続いて、12.4gの塩化アルミニウムを最初の分量を加え、15分間攪拌した。その後、塩化アルミニウムの4回に分け、継続的に該反応温度が、それぞれ10になる時に加えた。次いで、該反応混合物を300.0gの氷および435mLの2N塩酸に注いで、1時間攪拌した。次いで、該水層および有機層を分離し、該有機層を210mLの2N塩酸および1回につき160mLの炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄した。

10

## 【0096】

次いで、塩化メチレンおよび水を除去し、続いて、270mLのエタノールを加えた。生じた該溶液を0まで冷却し、3-プロモ-2-メチル-4'- (メチルチオ)ジフェニルメタンの結晶を得た。

20

## 【0097】

該生成物(5)を上述の通り、製造し、次いで、実施例12で記載と実質的に同じ方法で処理し、1-C-(6-メチル-4'- (メチルチオ)ジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースおよびL-フェニルアラニン複合体を得た。

## 【0098】

実施例 72, 3, 4, 6 - テトラ - O - (トリメチルシリル) - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンの製造

30

700.0gのD-グルコノ-1, 5-ラクトンおよび3185.0gの4-メチルモルホリンと共に、7Lのテトラヒドロフランを60Lの反応容器に加え、5以下を維持した。2590gのトリメチルシリルクロリドを該容器に加えて、該内容物を35で5時間維持した。その後、該反応容器を0まで冷却した。10.5Lのトルエンおよび14Lの水を該容器に加えた。該水層および有機層を分離して、該有機層をリン酸二水素2水和物水溶液で洗浄し、過剰の塩基を除去し、該溶液のpHを7から8までにした。

## 【0099】

水で洗浄後、該有機層を50で、該有機層の蒸留分が、0.05%以上にならなくなるまで、減圧下(23in.Hg)で蒸留して、約1.0g/10mLの濃度の該標記化合物を得た。

40

## 【0100】

実施例 83 - プロモ - 4 ' - エチルジフェニルメタンの製造A. 3 - プロモ - 4 ' - エチルベンジルヒドロール

Ar雰囲気下、乾燥した削状Mg(4.4g, 0.178mol)を100mLの無水Et<sub>2</sub>Oに加え、終夜で攪拌し、続いて、p-プロモエチルベンゼン(22g, 0.119mol)のEt<sub>2</sub>Oの20mL溶液を1時間かけて、加えた。(該反応は、始まらなかったため、0.5mLの1, 2-ジプロモエタンを加えた。)終夜攪拌後、m-プロモベ

50

ンズアルデヒド ( 11 g , 0 . 06 mol ) の 20 mL の Et<sub>2</sub>O 溶液をゆっくり加えた。生じた該薄い溶液の反応完了時を決定するために、約 4 から 6 時間にかけて、HPLC でモニターした。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で反応を停止した後、該反応は、EtOAc で 3 回抽出した。該有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。生じた該黄色油状物をシリカゲルでクロマトグラフし、5% EtOAc / ヘキサンを用いて、非極性不純物を溶離させ、7 から 9% EtOAc / ヘキサンを用いて、12.4 g ( 71% ) の 3 - ブロモ - 4' - エチルベンジルヒドロールを明黄色油状物として溶離した。

【 0101 】

B . 3 - ブロモ - 2 - ジフェニルメタン

パート A の 3 - ブロモ - 4' - エチルベンジルヒドロール ( 12.4 g , 0.0426 mol ) の 120 mL の MeCN 溶液を - 30 で攪拌し、BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O ( 6.04 g , 0.0426 mol ) を加え、続いて、Et<sub>3</sub>SiH ( 9.9 g , 0.852 mol ) を加えた。該暗色反応液を - 30 で 1 時間攪拌した後、- 5 まで、ゆっくり昇温した。TLC によって、完結した時、該反応液に飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え、反応を停止した。100 mL の H<sub>2</sub>O を加えた後、該混合物を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出した。該有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後、3 - ブロモ - 4' - エチルジフェニルメタン ( 11.17 g , 95% ) を明黄色油状物として得て、さらに精製することなく用いた。

【 0102 】

実施例 9

メチル - 1 - C - ( 4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノースの製造

895.0 g の 3 - ブロモ - 4' - エチルジフェニルメタン ( シカゴのオースチンケミカルズから入手、イリノイ州 )、1.6 L のテトラヒドロフランおよび 6.5 L のトルエンを不活性窒素雰囲気下で、20 L の反応容器に加えて、- 80 まで冷却した。1.4 L の n - ブチルリチウムを、該反応温度を約 - 80 に維持しながら、該反応容器に 30 分以上かけて加えた。該反応混合物を反応が完結するまで、不活性雰囲気下で維持しながら、攪拌し、その結果、3 - リチウム - 4' - エチル - ジフェニルメタンを得た。

【 0103 】

該反応混合物を、実施例 7 で製造した 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ( トリメチルシリル ) - D - グルコノ - 1, 5 - ラクトンと併せて、- 80 で、不活性雰囲気下にて、30 分間攪拌した。

【 0104 】

上で製造した該リチウム化された中間体化合物と 443.0 g ( 4.61 mol ) のメタンスルホン酸および 7.2 L のメタノール溶液を、反応容器の温度が - 60 以下を保ちながら、30 分以上かけて混合し、メチル - 1 - C - ( 4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノシドを収率 76.9% で製造した。

【 0105 】

実施例 10

メチル - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノースの製造

実施例 9 に従って、製造した 550 mL のメチル - 1 - C - ( 4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノシドの 60.2 mg / mL トルエン溶液および 0.1 g の 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジンを不活性窒素雰囲気下で攪拌し、該反応容器に加えて、続いて、約 35 を越えない温度を保持しながら、84 mL の N, N' - ジイソプロピルエチルアミン ( DIPEA ) および 40.9 mL の無水酢酸を加えた。該反応混合物を約 4 から 7 時間攪拌し、メチル - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノシドを製造した。

10

20

30

40

50

## 【0106】

次いで、該反応混合物を下層の水層のpHが3以上でなくなるまで、330mLの17%リン酸で反応を停止した。

## 【0107】

高純度の上層の有機層を325mLの水で洗浄した。該有機層を常圧で濃縮し、メチル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノシドを製造した。

## 【0108】

その後、1.5mLの水(1当量)を含んだ、232mLのアセトニトリルを15以上にならない温度で該反応容器に加えた。

その後、40mLのトリエチルシランおよび21.1mLの三フッ化ホウ素エーテル錯体を該反応温度が25以下を保ちながら、反応容器に20分以上かけて加え、4~7時間かけて該反応液を攪拌し、その結果、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースを収率86%で得た。

## 【0109】

実施例11

1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースの製造

実施例10に従って製造した、2.0gの2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースを20の温度で、20mLのエタノールに加え、続いて、0.83gの水酸化リチウム水和物を加えた。該混合物を終夜で攪拌し、続いて、10mLの水を加えた。該pHは、2mLの6N塩酸を加えて、5.5に調整した。

## 【0110】

生じた該溶液を液量5mL(ほとんどエタノール)まで、エバポレートし、1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースを製造した。

## 【0111】

実施例12

1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノース

L-フェニルアラニン複合体の製造

実施例11に従って製造した、1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノース溶液を0.63gのL-フェニルアラニンおよび45mLの水を混合した。該混合物を83まで加熱し、次いで、60まで攪拌しながら冷却した。最初は透明な溶液に明らかに固体が存在する希薄なスラリーになるまで、L-フェニルアラニン複合体の種晶を、2ごとに滴下した。

## 【0112】

生じた該スラリーを40から42で、4時間攪拌して、次いで、室温で終夜攪拌した。次いで、該スラリーを、濾過し、洗浄し、40で乾燥して、1-C-(4'-エチルジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノース-L-フェニルアラニン複合体を得た。

## 【0113】

実施例13

1-C-(6-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースの製造

5-プロモ-2-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタンは、3-プロモ-4'-エチルジフェニルメタン、1-C-(6-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースおよびそれらの対応するL-フェニルアラニン複合体と置換される場合を除いて、実施例9~12に記載の通り、実質的に同一の手順を用いて、得られる。

10

20

30

40

50

## 【0114】

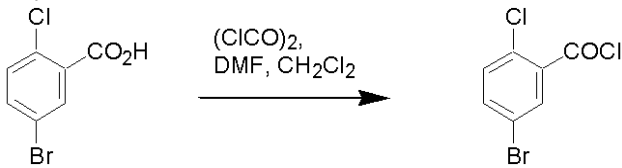
代替的に、1-C-(6-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースは、実施例14から21に記載の方法に従い、製造され得る。

## 【0115】

## 実施例14

## 2-クロロ-5-プロモ安息香酸クロリドの製造

## 【化33】



10

8.00 kgの2-クロロ-5-プロモ安息香酸を80.00 Lの塩化メチレンに懸濁させ(塩化メチレンのKFは、 $< 0.1\% \text{H}_2\text{O}$ )、0.02 LのDMFを20 で加えた。5.18 kgの塩化オキサリルをゆっくり加えて、内温を25 以下に保つ。付加は僅かに発熱し；HClおよびCO<sub>2</sub>ガスの発生が起こった。該反応を20~25 で、終夜にて行い；透明な溶液を得た。該混合物を真空で、油状の残渣にするまで濃縮し、40 で、脱気した。2-クロロ-5-プロモ安息香酸クロリドの収量：8.63 kg (33,98 mol, 収率100, 0%)。

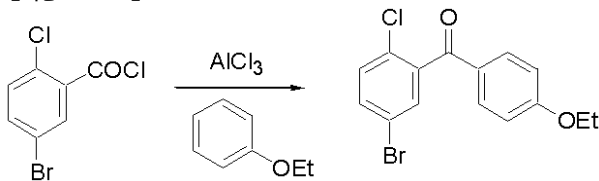
## 【0116】

20

## 実施例15

## 2-クロロ-5-プロモ-4'-エトキシベンゾフェノンの製造

## 【化34】



65.32 Lの塩化メチレンを反応器に入れて、次いで、7.44 kgの塩化アルミニウムを加えた。該反応混合物を0 まで冷却し、6.81 kgのフェネトールを0~5 に維持しながら、ゆっくり加えた。加え終わった後、該混合物を0 まで冷却し、反応進行前に15~20分攪拌した。

30

## 【0117】

分離用の反応器で、14.16 kgの2-クロロ-5-プロモ安息香酸クロリドを25.49 Lの塩化メチレンで希釈した。サンプルは、HPLC分析を利用した。この溶液を上で製造した該混合物に、温度が0~5 を維持される当該範囲で加えた。赤色溶液を得た。該混合物を0~5 で攪拌し、サンプルは、HPLC分析のために取り、45分ごとにMeOHで反応を停止した。該反応は、もし、メチルエステルが1AP(面積パーセント純度)以下なら、完結しているとみなす。該反応混合物を激しく攪拌しながら、MeOHを加えることにより反応を停止し、32.66 Lの2M HClおよび16.33 kgの氷で冷却した。該温度は、25 以下に保った。該混合物を20~25 で、20分間攪拌し、次いで、該層を分離した。該有機層は、僅かに混濁した。該有機層を26.13 Lの2M HClで洗浄し、該水層を併せて、13.06 Lの塩化メチレンで抽出した。上の段階から該有機層を併せて、各々少なくとも30分間攪拌した後、39.19 Lの飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄した。次いで、該有機層を併せて、13.06 Lの塩化メチレンで抽出した。該有機層を併せて、最後に19.6 Lの飽和食塩水で洗浄した。該有機層を真空乾燥のために濃縮し、該残渣は、32.66 Lのエタノールで、50~60 にて希釈した。結晶化が始まる点で、13.06 Lの水をゆっくり加えた。

40

## 【0118】

該スラリーを20~25 で、1時間攪拌し、次いで、別の6.53 Lの水を加え、続

50

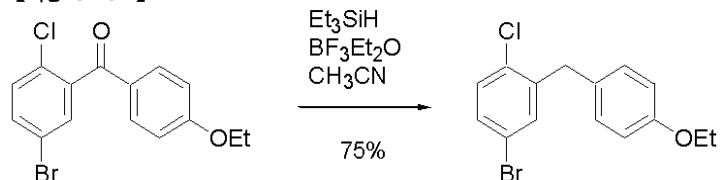
けて1時間攪拌した。該沈殿を集めて、ケーキを何回かに分けて、全量23.52Lの水/エタノール(2:1, 前もって-5まで冷却した)で洗浄した。該生成物は、最終的に水分が0.1%以下の量になるように乾燥し、該標題ベンゾフェノンを17.31kg、収率91.3%で得た。該生成物は、パラ-およびオルト-異性体(比93:7)の混合物であった。望まないオルト-異性体は、次の反応工程で除去される。

【0119】

実施例16

2-クロロ-5-ブロモ-4'-エトキシジフェニルメタンの製造

【化35】



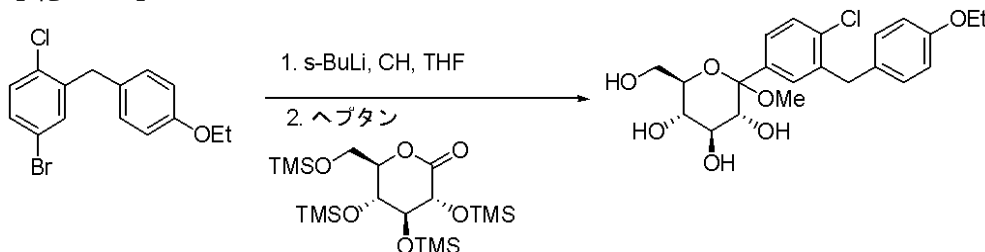
10.81kgの2-クロロ-5-ブロモ-4'-エトキシベンゾフェノンを109.72Lのアセトニトリルで溶解し、該溶液を10まで冷却した。9.99kgのトリエチルシランを加え、サンプルをHPLC用にとった。12.18kgの三フッ化ホウ素エーテル錯体をゆっくり加えて、反応温度を20以下に保った。(一般的に、加えた後の温度は、加熱無しで、20~25まで上昇しうる。)該反応混合物を略式的に冷却し、この温度で攪拌して、反応が完了するまで、1時間ごとにHPLC分析を行った。該反応中に、沈殿が生じた。該反応は、もし残存する出発原料の量が、0.1AP(4~6時間後)以下になるなら、完結とみなした。47.01LのMTBEを反応混合物に加え、該混合物を47Lの飽和炭酸水素ナトリウムで、2回洗浄した。該水層を15.67LのMTBEで抽出し、該有機層を併せて、15.67Lの飽和食塩水で洗浄した。該有機層を真空乾燥のために濃縮した。次いで、該半固形残渣を21.55Lのエタノールで加熱溶解した。該溶液を種晶添加し、終夜で20~25まで冷却しながら結晶化させた。この段階の最後に、該スラリーを0で1時間攪拌した。該沈殿を集め、該ケーキを3.92Lの予冷したエタノール(-5~0)で2回洗浄した。該生成物を40で、恒量(最終水分量:KF<0.08%)まで真空乾燥した。収率は、該標記化合物を7.80kg(23.97mol, 75.3%)得た。

【0120】

実施例17

メチル-1-C-(2-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースの製造

【化36】



11.97kgの2-クロロ-5-ブロモ-4'-エトキシ-ジフェニルメタンを120LのTHFを含んだ、一つ目の反応器に入れた。HPLC分析のためにサンプリングし、次いで、該溶液を-78まで冷却した。二つ目の反応器に、17.16kgの2,3,4,6-テトラ-O-トリメチルシリル-D-グルコノラクトンを87Lのヘプタンで溶解し、該溶液を-78まで冷却した。一つ目の反応器に、23.15kgのs-BuLi(12%シクロヘキサン溶液)を、該反応温度が、-68を超えない速度で加えた。滴下完了後、該混合物を-78で1時間攪拌し、次いで、HPLC分析用にサンプリングした。注意として、サンプリングの間、湿気に触れることを避けた。(この時点で、

もし、出発原料の量が、3 A P以下であると判断すれば、該反応を次工程に継続し得て；もし3 A P以下でないなら、s - B u L iの追加が必要であり得る。）反応器の内容物は、冷却ライン（ - 7 8 ）を經由して、該冷却した二つ目の反応器（ - 7 8 ）に、該温度が、 - 6 8 を超えないような速度で加えた。反応完結後、二つ目の反応器の該混合物を - 7 8 で30分間攪拌し、次いで、H P L C分析のためにサンプリングした。サンプリングは、反応完了まで、1時間ごとに繰り返した。もし、A Pが、サンプリングにおいて、2回連続して変化がなければ、該反応は、完結したとみなす。該混合物を - 4 0 まで昇温し、次いで、100 Lの水をかなり慎重に加えた。該混合物を10分間激しく攪拌し、次いで、該層を分離して、該水層を35 LのM T B Eで抽出した。該有機層を併せて、35 Lの飽和食塩水で洗浄した。次いで、該有機層を油状残渣になるまで濃縮し、全ての揮発成分を除去するために、真空下、40 で注意深く脱気した。該油状残渣を100 Lのメタノールおよび1.72 kgのメタンスルホン酸をゆっくり加え、溶解した。この段階で、該反応温度は、30 まで上昇しうる）該反応混合物を20 ~ 25 で、約12時間攪拌し、次いで、40 で3時間加熱して、H P L C分析のためにサンプリングした。H P L Cクロマトグラムにおいて、2ピークが、95 : 5から90 : 10の比で、観察された。該主要化合物を該生成物と対応していると同定した。2.49 K gのトリエチルアミンを加えて、該混合物を油状残渣になるまで、減圧濃縮した。この残渣を150 Lの酢酸エチルで溶解し、該溶液を50 Lの水で2回洗浄した。該有機層を油状残渣になるまで、減圧濃縮して、全ての揮発成分を除去するために脱気した。該油状残渣を37 Lのトルエンで溶解し、該トルエン溶液を、ゆっくり300 Lのヘプタンに加えた。該生成物が沈殿し；該懸濁液を3分間攪拌した。該沈殿を集めて、該ケーキを極少量のヘプタンで洗浄した。次いで、空気を循環させて、恒量に達するまで乾燥した。収率：12.63 k gの該標記化合物（28.78モル；78.3%）を得た。

10

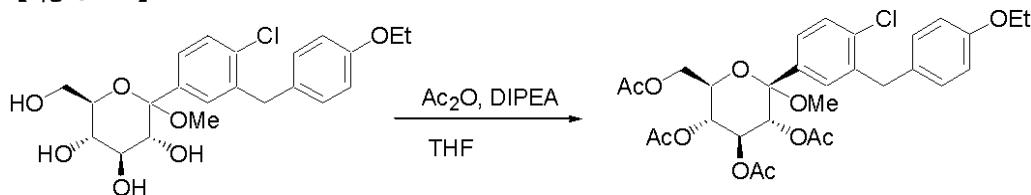
20

【0121】

## 実施例18

メチル - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 2 - クロロ - 4 ' - エトキシジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノースの製造

【化37】



30

6.0 K gのメチル - 1 - C - ( 2 - クロロ - 4 ' - エトキシジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノシドを30 LのT H Fで溶解し、13.04 k gのD I P E Aおよび0.06 k gのD M A Pを加えた。H P L C分析のためにサンプリングした。該混合物を0 ~ 5 まで冷却し、9.14 k gの無水酢酸を、該温度が、 + 5 を超えない程度に加えた。滴下完了後、該混合物を0 ~ 5 で1.5時間攪拌し、次いで、H P L C分析のためのサンプリングをした。該攪拌を0 ~ 5 で、別に1.5時間続けて、次いで、H P L C分析のためのサンプリングを行った。30 Lの予冷した（5 ）M T B Eを加え、該混合物を30 Lの水で洗浄し、次いで、5 で、約30分間攪拌した。該層を分離して、該水層を12 LのM T B Eで抽出した。該有機層を併せて、連続して12 Lの10%リン酸水溶液で洗浄し、次いで、12 Lの飽和炭酸水素ナトリウム溶液および8 Lの飽和食塩水で洗浄した。該溶媒を減圧下、40 でエバポレートし、該油状残渣を注意深く脱気して、該標記化合物を7.52 k g（12.39mol、90.6%）を得た。

40

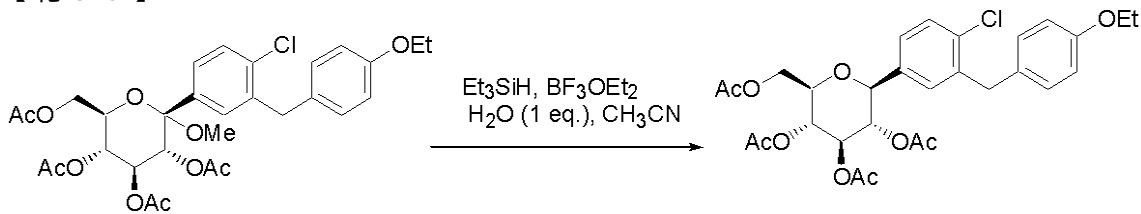
【0122】

## 実施例19

2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 2 - クロロ - 4 ' - エトキシジフェニルメタン - 3 - イル ) - D - グルコピラノースの製造

50

## 【化38】



5.01 Kgのメチル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(2-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノシド(注意深く脱気し、MTBEが全く残らない)を25Lのアセトニトリルで溶解した。(一般的に、該溶液の水分は、KFによって、0.02~0.07%であるべきで;それより多い量であると、水分の是正が必要であり得る。)該混合物を10℃まで冷却し、0.15Lの水を加えた。3.04Kgのトリエチルシランを加え、次いで、HPLC分析のためのサンプリングを行った。2.34Kgの三フッ化ホウ素エーテル錯体を、内部温度が15℃を超えない程度で加えた。(滴下完了後、該温度は、典型的に約25℃まで上昇する。略式の加熱または冷却が必要であり得て、該反応時間は一般的に、約18~20時間である。)攪拌は、出発原料の少なくとも90%が変換されるまで、続けた。(注意:追加のTESおよびBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>Oが、必要であり得る)該混合物を15℃まで冷却し、25LのMTBEおよび14.7Lの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。該混合物を20分間攪拌し、該層を分離し、該有機層をもう一度14.7Lの炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。該水層を併せて、6LのMTBEで抽出し、該有機層を併せて、9Lの飽和食塩水で洗浄した。該有機層を固体残渣になるまで濃縮した。次いで、該残渣を50~60℃で、40Lのエタノールにて、溶解した。0.5Kgの活性炭を加え、該混合物を10分間還流し、攪拌した。該温溶液をポリッシュフィルターで濾過し、該ケーキを4.4Lの温エタノールで洗浄した。該溶液を3時間以内で、室温まで冷却し、次いで、0℃まで冷却し、1時間攪拌した。該沈殿を集めて、該ケーキを8.8Lの冷エタノール(0~5℃)で洗浄した。該生成物を恒量になるまで、40℃で、真空乾燥した。収率:3.10Kgの該標記化合物を得た。(5.36mmol, 65.0%)

10

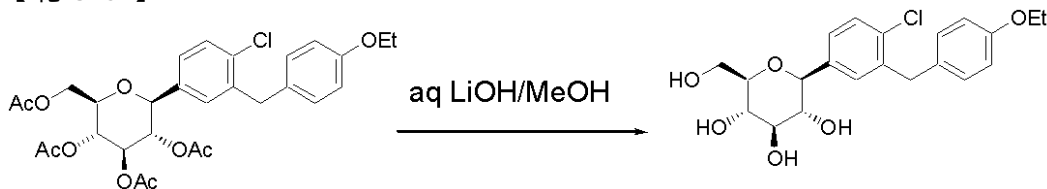
20

## 【0123】

## 実施例20

1-C-(2-クロロ-4'-エトキシジフェニルメタン-3-イル)-D-グルコピラノースの製造

## 【化39】



例えば、実施例19に従って製造した、テトラアセチル化された1-C-グリコシド(27.2g, 49mmol)の攪拌した480mLの2:3:1 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O溶液に、LiOH-水和物(2.3g, 57mmol)を20℃で、加えた。終夜攪拌後、該揮発物は、ロータリーエバポレーターを用いて、除去した。該残渣を、EtOAc(300mL)に溶解した後、飽和食塩水(150mL)で1回、10mLの5%KHSO<sub>4</sub>を含んだ飽和食塩水(50mL)で1回、および最後に飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。ロータリーエバポレーターを用いて、該揮発物を除去し、生じた油状物を最小量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から再蒸発させ、ガラス状のオフホワイトな固体として、20.4gの所望標記C-アリールグルコシドを得た。

40

## 【0124】

## 実施例21

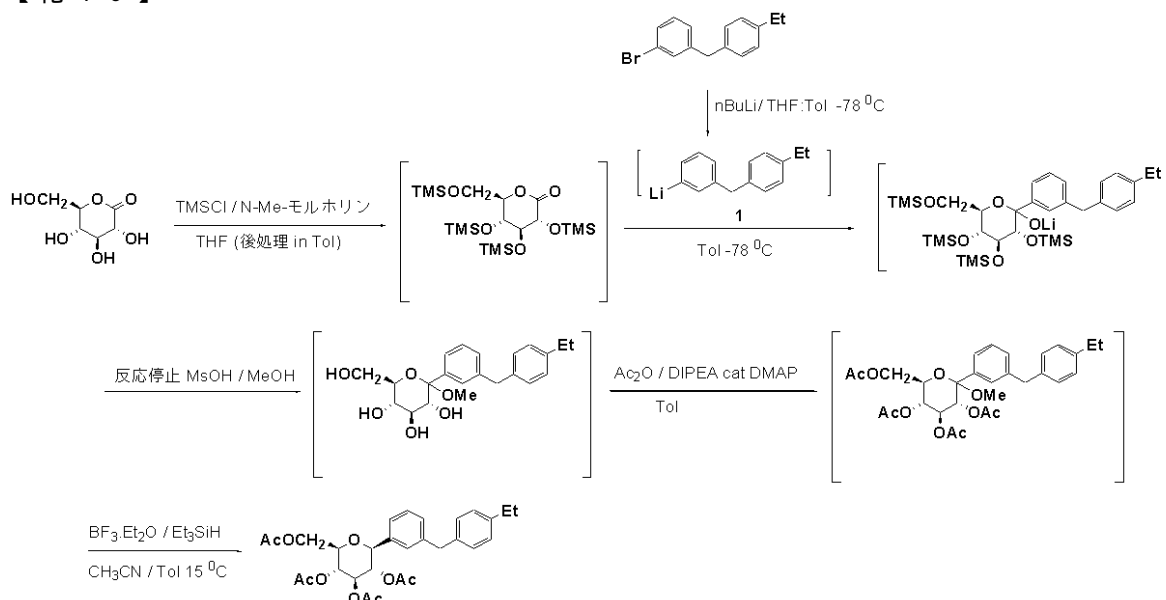
2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(4'-エトキシジフェニルメタン

50



## - 3 - イル) - - D - グルコピラノースの短縮製造法

## 【化 4 0】



10

3.5 Kg の D - グルコノ - 1 , 5 - ラクトンをサーモカップル、メカニカル攪拌機、および滴下ロートを備え付けたハステロイ製反応器に入れた。次いで、3.44.8 Kg の T H F ( 無水 ) を加えた。続いて、1.46.5 Kg の 4 - メチルモルホリン ( ~ 8 当量 ) を当該反応混合物に入れて、該スラリーを 5 まで冷却した。該反応混合物を 30 ~ 35 まで、0.5 時間以上かけて昇温した後、1.10.9 Kg のトリメチルシリルクロリド ( 6 当量 ) を加え、該スラリーを 15 分間攪拌した。5 時間後、該反応は、完了した。( G C により決定 ) 該反応混合物を 0 ~ 5 まで冷却し、次いで、4.54.1 k g のトルエンを加えた。次いで、該反応を 700 k g の水で反応を停止した。該反応混合物を 10 ~ 15 分間攪拌し、該層を分離させた。次いで、下層の水層を除去した。該有機溶液を 13.0 K g の N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> の 260 K g 水溶液に入れた。該反応混合物を 10 分間攪拌し、次いで、該層を再分離した。該下層の水層を除去し、2.73 k g の水を加えた。該混合物を 10 分間攪拌し、生じた該水層を再分離した。該有機溶液をトルエン中の該シリル化生成物の溶液が、K F で水分が < 0.05 % になるまで、トルエンを追加しながら、減圧下 ( 典型的には、23 ~ 25 i n . H g )、40 ~ 60 で蒸留した。該シリル化された生成物の濃縮液を必要に応じて、無水トルエンの追加または蒸留によって、~ 0.1 g / m L に調製した。最初の工程からの 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - トリメチルシリル - D - グルコノラクトンの収率は、該生成物の標準曲線に基づく、G C アッセイにより測定され ( G C 法 )、または溶媒を減圧下で除去し、乾燥した場合、91 から 98 % の範囲であった。サーモカップル、メカニカル攪拌機、および滴下ロートを備え付けた他の反応器に、4.4.8 k g の 5 - プロモ - 4 ' - エチルジフェニルメタンを加えた。次いで、7.8.8 K g の無水 T H F を加え、続いて、2.81 k g のトルエンを加えた。該反応器を < - 70 に冷却した。約 4.8.9 k g の n - B u L i ( 2.5 M ヘキサン溶液 ) を加えた。該溶液を N <sub>2</sub> 雰囲気下、< - 70 で、H P L C 分析によって、リチウム化が完了を判断するまで攪拌した。5 - プロモ - 4 ' - エチルジフェニルメタンから生じる、このリチウム化されたアニオン溶液を、次いで、上で製造した、冷 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - トリメチルシリル - D - グルコノラクトン溶液に、該温度が、< - 70 を保つ当該速度で、加えた。該混合物を < - 70 で、少なくとも 30 分間攪拌し、反応完結を確認するために H P L C のサンプルを取った。2.2.2 K g の C H <sub>3</sub> S O <sub>3</sub> H ( 1.4 当量 ) の 3.34 k g の M e O H 溶液を該温度 < - 60 に維持しながら、加えた。サンプルは、H P L C 分析のために、50 μ L の反応混合物を取って、10 m L の C H <sub>3</sub> C N で反応を停止することにより、メチルグリコシド化の完結を確認した。該反応が、完了されると判断する時、炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2.20 k g の水中に 1.1 K g の N a H C O <sub>3</sub> ) の追加により反応

20

30

40

50

を停止した。該生成物を高純度で含んだ有機層を 220 kg の水で洗浄し、該層を分離し、次いで、水層を併せた。該水層を併せて、223 kg の酢酸エチル（この段階では、必要に応じて行う）で抽出した。該生成物リッチな有機層を併せて、該溶媒を溶液の KF が、 $< 0.07\%$  の水分であり、EtOAc の量が GC 分析による判断として、トルエンに対して、 $< 1\%$  になるまで、減圧下（典型的には、 $\sim 25 \text{ in Hg}$ ）、 $35 \sim 60$  で蒸留した。

**【0125】**

この方法を用いて行ったカップリングからの該生成物の収率は、72 から 89 % の範囲であり；この濃縮液は、該生成物の標準曲線に基づく HPLC アッセイによって、決定される。

10

**【0126】**

メチルグリコシドの該溶液に、0.11 kg の DMA P、64.33 kg のジイソプロピルエチルアミン、および 45.56 kg の無水酢酸を加えた。該反応が HPLC 分析で完結されると判断するまで、該溶液を  $35$  で攪拌した。アセチル化された中間体の面積パーセント比 (AP) が、テトラアセチル化された生成物の面積の 2 % になった時、該反応は、完了したと判断する。この段階での一般的な反応時間は、4 ~ 7 時間である。

**【0127】**

$\text{H}_3\text{PO}_4$  溶液 (528 kg の水中に、48.44 kg) を次いで、該反応器に加えた。生じた下層の該水層の pH は、 $3$  であった。(もし、該 pH が、 $3$  でないなら、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  の追加は、所望の pH に到達するまで、加え得る。) 該反応を 10 分間攪拌し、次いで、層を分離させた。該水洗浄層を分離した後、下層の水層を分離し、該有機層を 245.54 kg の水で洗浄した。該有機層の溶液を  $4 \sim 6 \text{ L/kg}$  のメチル - 1 - C - (4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノシド (アシル化された中間体) の量まで常圧で濃縮した。

20

**【0128】**

該アセチル化された中間体を含む反応器を、次いで、174.8 kg のアセトニトリルおよび 1.6 kg の水 (アセチル化された中間体に対して、1 モル当量) を加えた。次いで、該混合物を  $15$  まで冷却し、30.3 kg の  $\text{Et}_3\text{SiH}$  を加えた。次いで、24.5 kg の  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.1 当量) を  $< 15$  の温度を維持しながら、少なくとも 20 分以上かけて、加えた。該反応混合物を HPLC 分析により判断されるまで、約 4 ~ 7 時間攪拌した。次いで、該反応混合物を  $20$  まで冷却した。必要量の 2, 2 - ジメトキシプロパンは、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  の残量を決定する GC アッセイおよび  $\text{H}_2\text{O}$  残量を決定する KF に基づいて決めた。

30

**【0129】**

該反応混合物を、GC 分析によって、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  が、完全に消失するまで、典型的には、 $< 2$  時間攪拌した。 $\text{NaHCO}_3$  の水溶液 (120.17 kg の水中に、12.02 kg の  $\text{NaHCO}_3$ ) を水層の pH が、 $6$  になるまで、室温で加えた。次いで、該混合物を少なくとも 10 分間攪拌し、下層の水層を除去する時点で、該層を安定させた。20 %  $\text{NaCl}$  (120.17 kg の水中に、24.03 kg の  $\text{NaCl}$ ) を該有機層に加え、水層を分離した。該生成物リッチな有機層を、次いで、ほとんどアセトニトリルが除去されるまで、常圧で蒸留した。

40

**【0130】**

223.49 kg のトルエンを加え、蒸留を少なくとも  $112$  に達する温度まで、およびメチル - 1 - C - (4' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル) - D - グルコピラノシドの濃度が、 $4 \sim 6 \text{ L/kg}$  に達するまで、継続した。 $> 70$  の温度を維持しながら、240 kg のヘプタンを加えた。次いで、該溶液を少なくとも 1 時間かけて、約  $60$  まで冷却し、該スラリーを少なくとも 1 時間、 $60 \pm 10$  で保った。

**【0131】**

その後、該スラリーを  $20 \pm 10$  まで、少なくとも 1 時間かけて、冷却した。次いで、ロバテル遠心分離機で濾過し、該ケーキを少なくとも 2 ケーキ量のヘプタン ( $57.7$

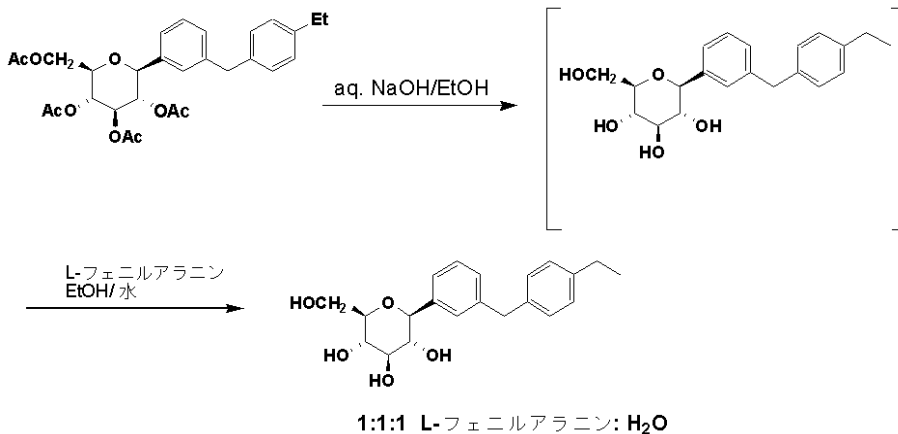
50

K g) で、洗浄した。該ウェットケーキを 60 で、L O D が、 0.2% になるまで、真空乾燥し、 40 K g の該標記化合物を得た。(86%、実験室 H P L C : 99 A P)

【0132】

1 - C - ( 4 ' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノース  
L - フェニルアラニン複合体の製造

【化41】



10

68.70 K g の水をメカニカルスターラーおよび窒素ガス吸気口を備え付けた反応器に加えた。64.40 K g の 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - ( 4 ' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノースを同じ反応器に加えた。62.44 K g の EtOH ( S D A - 3 A 190 プルーフ ) を加え、該懸濁液を室温 ( 20 ) で、窒素雰囲気下にて、最小撹拌で撹拌した。

20

【0133】

0.1 N N a O H 水溶液 ( 57.02 k g ) を室温で ( 中度の撹拌にて ) 加えて、40 ~ 50 にゆっくり加熱し、イン - プロセス H P L C で、溶液中の脱アセチル化された生成物の A P が、 > 97% ( 該溶媒の前およびピーク領域を除いた ) になるまで、1 ~ 2 時間撹拌した。

【0134】

該溶液を 20 まで冷却し、次いで、154.56 k g の脱イオン水を室温に加え；次いで、該溶液温度を 18 ~ 25 に調整した。該反応液を 1 時間撹拌した ( 濁った溶液 ) 。濃 H C l ( 37%、 ~ 123.44 K g ) を加えて p H 6.3 に調整した。20.20 K g の L - フェニルアラニンを加え、続いて、141.68 k g の水を加えた。該スラリーを 75 まで加熱し、該透明溶液をポリッシュフィルターに通して、濾過した。51.52 K g の温脱イオン水 ( 75 ) を濾過フラスコにリンスして加え、次いで、溶媒組成を溶液中で、 ~ 12 重量% EtOH に調整するように、反応混合物に加えた。該スラリーを 75 まで加熱し、次いで、該透明溶液を約 57 まで冷却し、322 G m の該標記化合物の種結晶を加えた。該スラリーを 40 まで、1 時間かけて冷却し、容器温度を 40 で 4 時間維持した。該スラリーを 18 ~ 25 まで、2 時間かけて冷却し、この温度で 12 ~ 16 時間撹拌した後、ロパテル遠心分離機で濾過した。該濾過ケーキを < 10 に冷却した 322 k g の水で洗浄し、副生成物の N a C l および N a O A c を除去した。洗浄液の誘電率が、 0.001<sup>-1</sup> 以下になるまで、水洗浄を続けた。該濾過ケーキを 290 k g の EtOAc で洗浄し、過剰量の生成物を除去した。該ウェットケーキを 18 ~ 25 で、少なくとも 4 時間、次いで、40 で、少なくとも 12 時間、真空乾燥した。乾燥は、アリコート の K F 測定値が、 2.8 ~ 3.6% の水分となった時に停止した。1 - C - ( 4 ' - エチルジフェニルメタン - 3 - イル ) - - D - グルコピラノース L - フェニルアラニン複合体を白色固体として、単離した ( 54 ~ 58 K g , 80 ~ 88% ) 。

30

40

【0135】

上述の議論は、ただ単に本発明の典型的な態様として、開示し、記載する。当業者は、

50

当該議論、添付図および請求項から、種々の変化、修正および多様性を有する事を、すぐに理解し、上述の請求項で定義される発明の精神と範囲から逸脱することなく、本明細書内で作られ得る。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/41373
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : CO7H 1/00; CO7G 3/00 US CL : 536/1.11, 4.1, 124 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 536/1.11, 124 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	Kuribayashi et al, AgOTfa/SnCl4: A Powerful New Promoter Combination in the Aryl C-Glycosidation of a Diverse Range of Sugar Acetates and Aromatic Substrates, Tetrahedron Letters 1998, Vol. 39, No. 25, pages 4537-4540, especially Formulas No. 13, 14, and 15 on page 4539.	39 ----- 1-38 and 40
X ---	Kuribayashi et al, C-Glycosylated Diphenylmethanes and Benzophenones: The Stille Coupling Reaction of C-Glycosylated Aryl Tins with Benzyl Bromides and Acid Chlorides, Journal of Carbohydrate Chemistry 1999, Vol. 18, No. 4, pages 393-401, especially Formulas 9, 10 and 11 in Table 2 on page 396.	39 ----- 1-38 and 40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 22 December 2004 (22.12.2004)		Date of mailing of the international search report <b>15 FEB 2005</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer EVERETT WHITE <b>DEBORAH A. THOMAS</b> Telephone No. (703)308-1235 <b>PARALEGAL SPECIALIST</b> <i>Pat</i>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

PCT/US03/41373

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**  
STN STRUCTURE SEARCH - REGISTRY, CAPLUS, CAOLD, USPATFULL, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, MARPAT,  
CASREACT, DJSMDS, CHEMINFORMRX; EAST

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 0 7 B 53/00 C

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 プラシャント・ピー・デシュパンデ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ハロゲイト・サークル 5 番
- (72) 発明者 ブルース・エイ・エルズワース  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、グレンビュー・ドライブ 7 番
- (72) 発明者 ジャナク・シン  
アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、シャーリー・レイン・エフ 1 3 番
- (72) 発明者 ライ・チアジェン  
アメリカ合衆国 0 8 8 2 4 ニュージャージー州ケンドール・パーク、ラブラドル・ドライブ 2 4 番
- (72) 発明者 ジェラード・クリスピーノ  
アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、パーネット・ロード 9 番
- (72) 発明者 マイケル・イー・ランダッツ  
アメリカ合衆国 0 8 5 2 0 ニュージャージー州イースト・ウィンザー、ペンバートン・レイン 2 7 番
- (72) 発明者 ジャック・ゼット・グーグータス  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ウエスターリー・ロード 1 0 1 番
- (72) 発明者 テオドル・ヴェー・デンツェル  
ドイツ連邦共和国デー - 9 3 0 4 9 レーゲンスブルク、レッシングシュトラッセ 1 2 番

F ターム(参考) 4C057 AA17 BB02 EE04  
4C062 AA03 AA04  
4C086 AA03 AA04 EA04 ZC35  
4H006 AA02 AC80 AC81