

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6173427号
(P6173427)

(45) 発行日 平成29年8月2日(2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日(2017.7.14)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7H	13/06	(2006.01)	CO7H 13/06
CO7H	13/08	(2006.01)	CO7H 13/08
CO7H	5/02	(2006.01)	CO7H 5/02
A61K	31/381	(2006.01)	A61K 31/381
A61P	3/10	(2006.01)	A61P 3/10

請求項の数 8 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-502923 (P2015-502923)	(73) 特許権者	000002956
(86) (22) 出願日	平成26年2月25日 (2014.2.25)		田辺三菱製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/054416		大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号
(87) 国際公開番号	W02014/132940	(74) 代理人	110001508
(87) 国際公開日	平成26年9月4日 (2014.9.4)		特許業務法人 津国
審査請求日	平成28年2月8日 (2016.2.8)	(72) 発明者	上田 啓太
(31) 優先権主張番号	特願2013-36333 (P2013-36333)		大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内
(32) 優先日	平成25年2月26日 (2013.2.26)	(72) 発明者	初田 正典
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2013-268649 (P2013-268649)	(72) 発明者	兵頭 功
(32) 優先日	平成25年12月26日 (2013.12.26)		大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		最終頁に続く

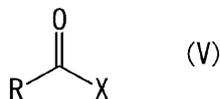
(54) 【発明の名称】 α-ハロテトラアシルグルコースの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

低級アルキルD - グルコシドと、一般式(V)

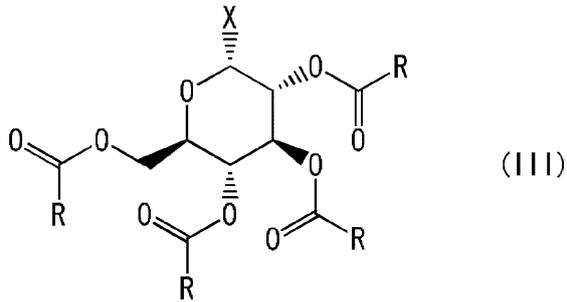
【化1】



(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表し、Xはハロゲン原子を表す)で示される酸ハライドを、臭化亜鉛、臭化コバルト及び臭化ビスマスから選ばれるルイス酸性金属臭化物の存在下に反応させてなる、

一般式(III)

【化 2】



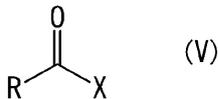
10

(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される - ハロテトラアシルグルコースの製法。

【請求項 2】

低級アルキル D - グルコシドと、一般式 (V)

【化 3】



20

(式中、R は置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表し、X はハロゲン原子を表す)で示される酸ハライドを、低級アルキル D - グルコシド 1 モルに対して 0 . 1 ~ 1 モルの、臭化亜鉛、臭化コバルト及び臭化ビスマスから選ばれるルイス酸性金属臭化物の存在下に反応させることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 3】

低級アルキル D - グルコシドと、一般式 (V)

【化 4】



30

(式中、R は置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表し、X はハロゲン原子を表す)で示される酸ハライドを、低級アルキル D - グルコシド 1 モルに対して 0 . 1 ~ 0 . 2 モルの、臭化亜鉛、臭化コバルト及び臭化ビスマスから選ばれるルイス酸性金属臭化物の存在下に反応させることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 4】

R が置換されていてもよいメチル、t - ブチル、又は置換されていてもよいフェニルである請求項 1 ~ 3のいずれか 1 項に記載の製法。 40

【請求項 5】

R が、t - ブチルである請求項 4 記載の製法。

【請求項 6】

X が塩素原子、又は臭素原子である請求項 1 ~ 5のいずれか 1 項記載の製法。

【請求項 7】

ルイス酸性金属臭化物が、臭化亜鉛である、請求項 1 ~ 6のいずれか 1 項記載の製法。

【請求項 8】

酸ハライド (V) が臭化ピバロイルである請求項 1 ~ 7のいずれか 1 項に記載の製法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の合成中間体等として有用な - ハロテトラアシルグルコースの新規製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

- ハロテトラアシルグルコースは、グルコースの水酸基にアシル基が、アノマー炭素上にハロゲン原子が導入された化合物であり、医薬の合成中間体として有用な化合物である。例えば、糖尿病等の治療又は予防に用いられる 1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チエニルメチル] ベンゼン (すなわち、カナグリフロジン、canagliflozin) の合成に用いることができる (特許文献 1、2、及び 3、及び非特許文献 1 参照)。

10

【0003】

上記特許文献 2 においては、鍵中間体である - ハロテトラアシルグルコースの製造法として、塩基の存在下、D - グルコースとアシル化剤を反応させて D - グルコースの水酸基が全てアシル保護された誘導体を得、そのアノマー炭素上の水酸基をハロゲン置換して目的物を得る、という 2 段階の反応で構成される方法が記載されている。

【0004】

また、- ハロテトラアシルグルコースを製造する別の方法としては、例えば、塩基の存在下、糖と塩化アセチル、又は臭化アセチルを反応させ、- ハロテトラアセチル糖を製造する方法が報告されている (非特許文献 2 参照)。しかし、酸ハライド、及び塩基を過剰に (10 当量以上) 用いており、工業的製法として十分に効率的な方法ではない。さらに、塩化ベンゾイルとの反応では - クロロテトラベンゾイル糖は得られず、また本手法では、2 級水酸基をピバロイル化することもできないと記されている。

20

【0005】

また別の方法として、糖のアノマー位の水酸基がメチルで保護され、他の全ての水酸基がアセチルで保護されたグルコースに対し、ハロゲン化亜鉛とアセチルハライドで処理して - ハロテトラアセチルグルコースを製造する方法が報告されている (非特許文献 3 参照)。しかしながらこの方法では、水酸基がすべて保護された糖を原料化合物として用いているにもかかわらず、過剰のアセチルハライドが必要であり、またハロゲン化亜鉛も 0.25 当量使用するなど、工業的に満足な方法ではない。

30

【0006】

さらにまた別の方法として、アノマー位の水酸基がメチル、又はパラメトキシフェニルで保護され、他の全ての水酸基がベンジル保護された糖に対し、臭化ベンゾイルを反応させ、- プロモテトラベンゾイル糖を製造する方法が報告されている (非特許文献 4 参照)。しかしながら、この製造法における原料は糖のエーテル保護体であり、無保護の糖から出発すると、複数工程にわたる手法である。

【0007】

さらに、別の方法として、糖と酸ハライドを、インジウムトリフラートの存在下に反応させ、- ハロテトラアシル糖を得る方法が報告されている (非特許文献 5 参照)。しかし、インジウムトリフラートは安価で入手容易なルイス酸ではなく、本手法にて、塩化亜鉛等一般的な、ルイス酸として作用する金属ハロゲン化物を用いる場合には、ルイス酸は化学量論量必要である旨が記載されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】国際公開第 2005 / 012326 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2011 / 047113 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2012 / 140120 号パンフレット

【非特許文献】

50

【 0 0 0 9 】

【非特許文献1】Knochel, P.等、“Stereoselective C-Glycosylation Reactions with Arylzinc Reagents”、オーガニック・レターズ (Organic Letters)、2012年、14巻、6号、p.1480-1483

【非特許文献2】Tiwari, P.等、“Acylation of carbohydrates over Al₂O₃: preparation of partially and fully acylated carbohydrate derivatives and acetylated glycosyl chlorides”、カルボハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research)、2006年、341巻、p.339-350

【非特許文献3】Gryniewicz, G.等、“Direct transformation of methyl glycopyranosides into corresponding Glycosyl Halides”、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Polish J. Chem.)、1987年、61巻、p. 149-153

【非特許文献4】Polat, T.等、“Zinc triflate-benzoyl bromide: a versatile reagent for the conversion of ether into benzoate protecting groups and ether glycosides into glycosyl bromides”、カルボハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research)、2003年、338巻、p.447-449

【非特許文献5】Santosh, K. G.等、“Indium(III) triflate-mediated one-step preparation of Glycosyl halides from free sugars”、シンセティック・コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、2010年、40巻、p.3378-3383

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

従来の製法では、医薬等の有用な中間体である - ハロテトラアシルグルコースを、安価なグルコースから、目的に応じた種々のアシル基、及びハロゲン原子を1段階で導入して効率よく製造することができず、製造コスト面で課題があった。本発明の目的は、工業的な製造に適した効率的で優れた - ハロテトラアシルグルコースの新規製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明者等は、鋭意研究の結果、無保護のD - グルコースもしくは低級アルキルD - グルコシドを出発原料として、一般式 (I V)

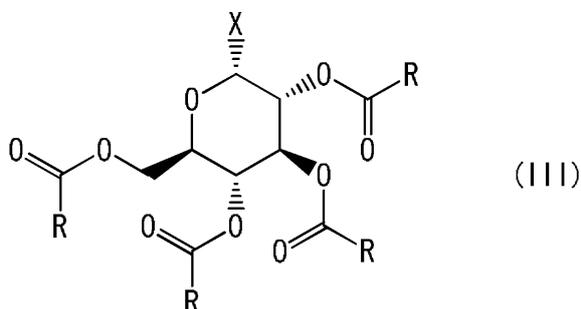
【化1】



(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表す)

で示されるカルボン酸から導かれる反応性誘導体と金属ハロゲン化物を反応させることにより、一般式 (I I I)

【化2】



10

20

30

40

50

(式中、Rは前記と同一意味を有し、Xはハロゲン原子を表す)

で示される - ハロテトラアシルグルコースを一段階にて高い収率で製造する方法を見出し、発明を完成させた。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、安価な無保護のD-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドに対し、その水酸基とアノマー炭素に、一段階の反応で所望のアシル基とハロゲン原子をそれぞれ導入できる。このため医薬等の中間体として有用な - ハロテトラアシルグルコースを工業的に製造することができる。本発明において用いられるカルボン酸の反応性誘導体や金属ハロゲン化物などは安価で入手が容易であり、またその使用量も化学量論量、もしくは触媒量であるため、工業的に有利である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明において、低級アルキルとしては、炭素数1~6(C₁₋₆)の直鎖状、及び分岐鎖状のアルキルが挙げられる。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル等が挙げられる。また、これらの基はそれぞれ任意の置換基によって置換されていてもよい。

低級アルコキシとしては、炭素数1~6(C₁₋₆)の直鎖状、及び分岐鎖状の低級アルキル-O-が挙げられる。具体的には、メトキシ、エトキシ等が挙げられ、これらの基はそれぞれ任意の置換基によって置換されていてもよい。

20

【0014】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0015】

アリールとしては、6-10員の芳香族炭素環式基が挙げられる。具体的には、フェニル、ナフチルが挙げられ、フェニルが好ましい。また、これらの基はそれぞれ任意の置換基によって置換されていてもよい。

【0016】

アリールオキシとしては、6-10員の芳香族炭素環式基-O-が挙げられる。具体的には、フェノキシ、ナフトキシが挙げられ、フェノキシが好ましい。また、これらの基はそれぞれ任意の置換基によって置換されていてもよい。

30

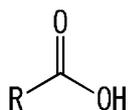
【0017】

カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物や活性エステル、酸ハライド等が挙げられる。

【0018】

本発明の好ましい態様としては、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドと、一般式(IV)

【化3】



(IV)

40

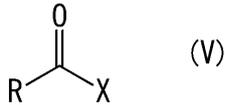
(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表す)

で示されるカルボン酸から導かれる反応性誘導体を、

(1)式MX(式中、Mはアルカリ金属、Xはハロゲン原子を表す)で示される金属ハロゲン化物、ルイス酸触媒、及び相間移動触媒の存在下に反応させるか；又は

(2)式(V)で示されるカルボン酸から導かれる反応性誘導体として、一般式(V)

【化4】



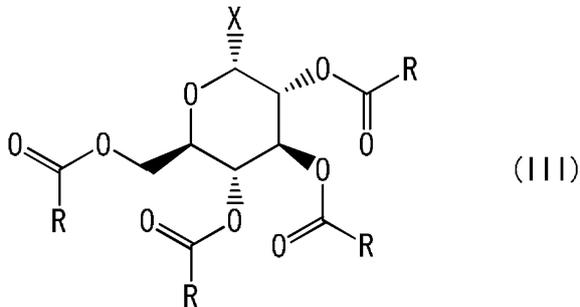
(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表し、Xはハロゲン原子を表す)

で示される酸ハライドを用い、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物の存在下に反応させてなる、

一般式(III)

10

【化5】



20

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される - ハロテトラアシルグルコースの製法、が挙げられる。

【0019】

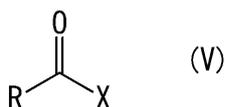
好ましい一態様として、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドと、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体を、式MX(式中、Mはアルカリ金属、Xはハロゲン原子を表す)で示される金属ハロゲン化物、ルイス酸触媒、及び相間移動触媒の存在下に反応させることを特徴とする、 - ハロテトラアシルグルコース(III)の製法が挙げられる。この態様によれば、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体におけるアシル基R-C(=O)-を糖の水酸基に導入し、金属ハロゲン化物MXのハロゲン原子Xを糖のアノマー炭素に導入することができるため、導入するアシル基R-C(=O)-とハロゲン原子Xの組合せを任意に選択することができる。

30

【0020】

さらに、他の好ましい一態様としては、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドと、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体を、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体として、一般式(V)

【化6】



40

(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリールを表し、Xはハロゲン原子を表す)

で示される酸ハライドを用い、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物の存在下に反応させることを特徴とする - ハロテトラアシルグルコース(III)の製法が挙げられる。

この態様によれば、酸ハライド(V)のアシル基R-C(=O)-が糖の水酸基に導入され、さらに酸ハライドのハロゲン原子Xが糖のアノマー炭素に導入される。この時、用いる金属ハロゲン化物はルイス酸として働き、触媒量で十分な効果を発揮する。

【0021】

本発明において、カルボン酸(IV)におけるRで示される「置換されていてもよい低級アルキル」における低級アルキルとしては、炭素数1~6の直鎖状、及び分岐鎖状の低

50

級アルキルが挙げられ、特に、炭素数1～4の低級アルキルが好ましい。具体的には、メチル、エチル、i-プロピル、t-ブチル等が挙げられる。

【0022】

Rで示される「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子など）、アルコキシ（たとえば、メトキシなど）、アリーロキシ（たとえば、フェノキシなど）等から選択される、同一又は異なる1～3の基が挙げられる。

【0023】

Rで示される「置換されていてもよい低級アルキル」としては、メチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、フェノキシメチル、t-ブチル、等が挙げられ、メチル、t-ブチルが好ましい。とりわけ、t-ブチルが好ましい。

【0024】

Rで示される「置換されていてもよいアリール」におけるアリールとしては、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

【0025】

Rで示される「置換されていてもよいアリール」における置換基としては、ハロゲン原子（たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子など）、水酸基、低級アルキル基（たとえば、メチル基など）、低級アルコキシ基、アリール（たとえば、フェニルなど）等から選択される、同一又は異なる1～3の基が挙げられる。

【0026】

Rで示される「置換されていてもよいアリール」としては、フェニルが好ましい。

【0027】

Rで示される「置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいアリール」としては、メチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、フェノキシメチル、t-ブチル、フェニル等が好ましく、とりわけメチル、t-ブチル、フェニルが好ましい。中でもt-ブチルが特に好適である。

【0028】

本発明において、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドと、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体、および金属ハロゲン化物との反応は、以下のようにして適当な溶媒中又は無溶媒下を実施できる。

【0029】

カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体の使用量は、例えば、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドの水酸基一つに対し、1～2当量でよく、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシド1モルに対してカルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体は5.0～10.0モル、好ましくは6.5～8.0モルとするのが好適である。

【0030】

本発明において、金属ハロゲン化物MX、ルイス酸触媒、及び相間移動触媒の存在下に反応を行う場合には、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体におけるアシル基R-C(=O)-を糖の水酸基に導入し、金属ハロゲン化物MXにおけるハロゲン原子Xを糖のアノマー炭素に導入することができる。本反応において、金属ハロゲン化物MXにおけるMとしてはリチウム、ナトリウム等が好適であり、Xとしては塩素原子、臭素原子等が好ましい。とりわけ臭化リチウム、臭化ナトリウム等が好適であり、臭化ナトリウムが特に好ましい。金属ハロゲン化物MXの使用量は、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシド1モルに対して、通常5～10モル、好ましくは8モルで好適に反応が進行する。

【0031】

本反応において、ルイス酸触媒としては、金属ハロゲン化物、金属トリフラート、シリ

10

20

30

40

50

ルトリフラート等が好適に用いられ、中でも金属ハロゲン化合物が好ましい。金属ハロゲン化合物としては、ハロゲン化亜鉛（たとえば、塩化亜鉛、臭化亜鉛など）、ハロゲン化コバルト（たとえば、塩化コバルト、臭化コバルトなど）、ハロゲン化ビスマス（たとえば、塩化ビスマス、臭化ビスマスなど）、ハロゲン化鉄（たとえば、塩化鉄、臭化鉄など）、ハロゲン化チタン（たとえば、塩化チタン、臭化チタンなど）、又はハロゲン化アルミニウム（たとえば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム）等が用いられ、好ましくは塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化コバルト、臭化コバルト、塩化ビスマス、臭化ビスマス等が好適に用いられる。なかでも塩化亜鉛、臭化亜鉛、臭化コバルト、臭化ビスマス等が好ましく、臭化亜鉛、臭化コバルト、及び臭化ビスマスが特に好ましい。とりわけ、臭化亜鉛が好適に用いられる。当該ルイス酸触媒は、D - グルコースもしくは低級アルキルD - グルコシド1モルに対して、通常0.1 ~ 1モル、好ましくは0.2モルを使用することができる。

10

【0032】

本反応において、相間移動触媒としては、クラウンエーテル、四級アンモニウム塩等が好適に用いられ、とりわけクラウンエーテルが好ましい。特に、12 - クラウン - 4、及び15 - クラウン - 5が好ましく、リチウムハロゲン化合物と12 - クラウン - 4の組合せ、及びナトリウムハロゲン化合物と15 - クラウン - 5の組み合わせ等はとりわけ好適である。中でも、ナトリウムハロゲン化合物と15 - クラウン - 5の組み合わせが特に好ましい。相間移動触媒の使用量としては、D - グルコースもしくは低級アルキルD - グルコシド1モルに対して、通常0.1 ~ 1モル、好ましくは0.2モルで反応は好適に進行する。

20

【0033】

本反応においては、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体におけるRは置換されていてもよいメチル、t - ブチル、置換されていてもよいフェニルなどが好適であり、具体的には、メチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、フェノキシメチル、t - ブチル、フェニルなどが挙げられる。メチル、t - ブチル、フェニルなどが特に好ましく、とりわけ、t - ブチルが好適である。また、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体としては、酸ハライドが好ましく、酸塩化物、酸臭化物などが好適である。特に、カルボン酸(IV)から導かれる酸ハライドにおけるRとしては、置換されていてもよいメチル、t - ブチル、置換されていてもよいフェニルなどが好適であり、t - ブチルがより好適である。カルボン酸(IV)から導かれる酸ハライドとしては塩化ピバロイル、および臭化ピバロイルが好ましい。とりわけ、塩化ピバロイルが好ましい。

30

【0034】

本反応においては、金属ハロゲン化合物MXがハロゲン化リチウム、及びハロゲン化ナトリウムからなる群より選択され、ルイス酸触媒が金属ハロゲン化合物（好ましくは、ハロゲン化亜鉛、ハロゲン化コバルト、ハロゲン化ビスマス、ハロゲン化鉄、ハロゲン化チタン、及びハロゲン化アルミニウムからなる群より選択される）であり、相間移動触媒がクラウンエーテル（好ましくは、12 - クラウン - 4、又は15 - クラウン - 5）であるような条件が好ましい。ここで、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体が酸ハライドであり、該酸ハライドにおけるRが置換されていてもよいメチル、t - ブチル、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、t - ブチル）であることが好ましい。

40

また、本反応においては、カルボン酸(IV)から導かれる酸ハライドにおけるRがt - ブチルであり、金属ハロゲン化合物MXにおけるハロゲン原子Xが塩素原子、又は臭素原子であることが好ましい。

【0035】

また、本反応においては、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体が酸ハライドであり、該酸ハライドにおけるRがt - ブチルであり、金属ハロゲン化合物MXがハロゲン化ナトリウム（好ましくは、塩化ナトリウムまたは臭化ナトリウムであり、臭化ナトリウムがより好ましい）であり、相間移動触媒が15 - クラウン - 5である条件がより好ましい。

50

【0036】

また、本反応においては、カルボン酸（IV）から導かれる反応性誘導体が酸ハライドであり、該酸ハライドにおけるRがt-ブチルであり、金属ハロゲン化物MXがハロゲン化リチウム（好ましくは、塩化リチウム又は臭化リチウムであり、臭化リチウムがより好ましい）であり、相間移動触媒が12-クラウン-4である条件がより好ましい。

【0037】

さらに、本反応においては、金属ハロゲン化物MXが臭化リチウム、又は臭化ナトリウムであり、ルイス酸触媒が金属臭化物（好ましくは、臭化亜鉛、臭化コバルト、及び臭化ビスマスからなる群より選択される）であり、相間移動触媒が12-クラウン-4、又は15-クラウン-5であるような条件がより好ましい。ここで、カルボン酸（IV）から導かれる反応性誘導体が酸ハライドであり、該酸ハライドにおけるRがt-ブチルであることが好ましい。

10

【0038】

また、本反応においては、Rがt-ブチルであり、金属ハロゲン化物MXが臭化ナトリウムであり、ルイス酸触媒が金属臭化物（好ましくは、臭化亜鉛、臭化コバルト、及び臭化ビスマスからなる群より選択される）であり、相間移動触媒が15-クラウン-5である条件がさらに好ましい。

【0039】

とりわけ、本反応においては、カルボン酸（IV）から導かれる反応性誘導体が塩化ピバロイルであり、金属ハロゲン化物MXが臭化ナトリウムであり、ルイス酸触媒が臭化亜鉛であり、相間移動触媒が15-クラウン-5である条件が好ましい。

20

【0040】

本発明において、D-グルコースまたは低級アルキルD-グルコシドと、カルボン酸（IV）から導かれる反応性誘導体として酸ハライド（V）を用い、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物の存在下に反応を行う場合には、該酸ハライドのアシル基R-C(=O)-を糖の水酸基に導入し、該酸ハライドのハロゲン原子Xを糖のアノマー炭素へ導入することができる。酸ハライド（V）におけるRとしては、置換されていてもよいメチル（例えば、クロロメチルなど）、t-ブチル、置換されていてもよいフェニル等が好適であり、メチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、フェノキシメチル、t-ブチル、フェニルなどがとりわけ好ましい。なかでも、メチル、t-ブチル、フェニル等が特に好適であり、とりわけ、t-ブチルが好ましい。また、酸ハライド（V）におけるXは塩素原子、又は臭素原子が好ましく、とりわけ、Xが臭素原子であるような酸ハライドが好適である。酸ハライド（V）としては、塩化ピバロイル、又は臭化ピバロイルが好適であり、臭化ピバロイルが特に好ましい。本反応においては、Rが、t-ブチルであり、Xが塩素原子、又は臭素原子が好ましい。

30

【0041】

ルイス酸性金属ハロゲン化物としては、ハロゲン化亜鉛（たとえば、塩化亜鉛、臭化亜鉛など）、ハロゲン化コバルト（たとえば、塩化コバルト、臭化コバルトなど）、ハロゲン化ビスマス（たとえば、塩化ビスマス、臭化ビスマスなど）、ハロゲン化鉄（たとえば、塩化鉄、臭化鉄など）、ハロゲン化チタン（たとえば、塩化チタン、臭化チタンなど）、又はハロゲン化アルミニウム（たとえば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム）等が用いられ、好ましくはハロゲン化亜鉛である。また、好ましくは塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化コバルト、臭化コバルト、塩化ビスマス、臭化ビスマス等が好適に用いられる。なかでも塩化亜鉛、臭化亜鉛、臭化コバルト、臭化ビスマス等が好ましく、臭化亜鉛、臭化コバルト、及び臭化ビスマスが特に好ましい。また、塩化亜鉛、臭化亜鉛は好適に用いられ、臭化亜鉛が特に好ましい。当該ルイス酸性金属ハロゲン化物は、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシド1モルに対して、通常0.1~1モル、好ましくは0.2モルを使用することができる。なお、ルイス酸性金属ハロゲン化物は、用いる酸ハライド（V）のハロゲン原子と同一のハロゲンイオンを対イオンとして有する金属塩であることが

40

50

好ましい。

【0042】

本反応においては、酸ハライド(V)におけるRがt-ブチルであり、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物が塩化亜鉛、又は臭化亜鉛である条件が好ましい。

【0043】

また、本反応においては、酸ハライド(V)が臭化ピバロイルであり、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物が臭化亜鉛、臭化コバルト、又は臭化ビスマスである条件も好ましい。

【0044】

とりわけ、本反応においては、酸ハライド(V)が臭化ピバロイルであり、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物が臭化亜鉛である条件がより好ましい。

10

【0045】

本発明に係る反応において、グルコースの水酸基に導入するアシル基と、グルコースのアノマー炭素に導入するハロゲン原子からなる酸ハライドが入手容易である場合には、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドに対し、触媒量の、ルイス酸性金属ハロゲン化物の存在下、該酸ハライドを反応させればよい。

【0046】

また本発明に係る反応においては、グルコースの水酸基に導入するアシル基と、グルコースのアノマー炭素に導入するハロゲン原子を任意に組み合わせることができ、その場合には、所望のアシル基を有する、カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体と、所望のハロゲン原子Xを有する金属ハロゲン化物MXを、ルイス酸触媒、及び相間移動触媒の共存下、D-グルコースもしくは低級アルキルD-グルコシドと反応させればよい。

20

【0047】

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン)、炭化水素類(例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼン)、又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができ、好ましくはハロゲン化炭化水素類であり、とりわけ塩化メチレンが好ましい。

【0048】

反応温度としては、通常、0~110 から任意に選択することができ、室温~40が好適である。反応時間としては、反応条件に応じて、適宜調整することができる。

30

【0049】

なお、カルボン酸(IV)は商業的に入手しうるか、又は、当業者にとって周知の方法によって容易に調製することができる。カルボン酸(IV)から導かれる反応性誘導体も、常法により製造することができる。

【0050】

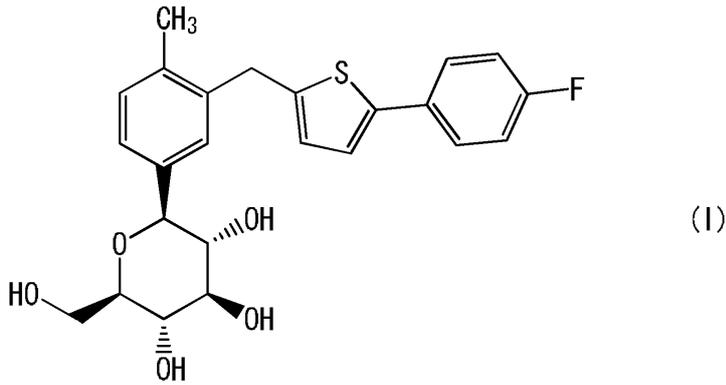
このようにして得られた - ハロテトラアシルグルコース(III)は、遊離のまま、或いはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど、有機合成化学において周知の慣用の方法により実施できる。

40

【0051】

以上のようにして得られた - ハロテトラアシルグルコース(III)は、公知の方法に付すことにより、式(I)

【化 7】

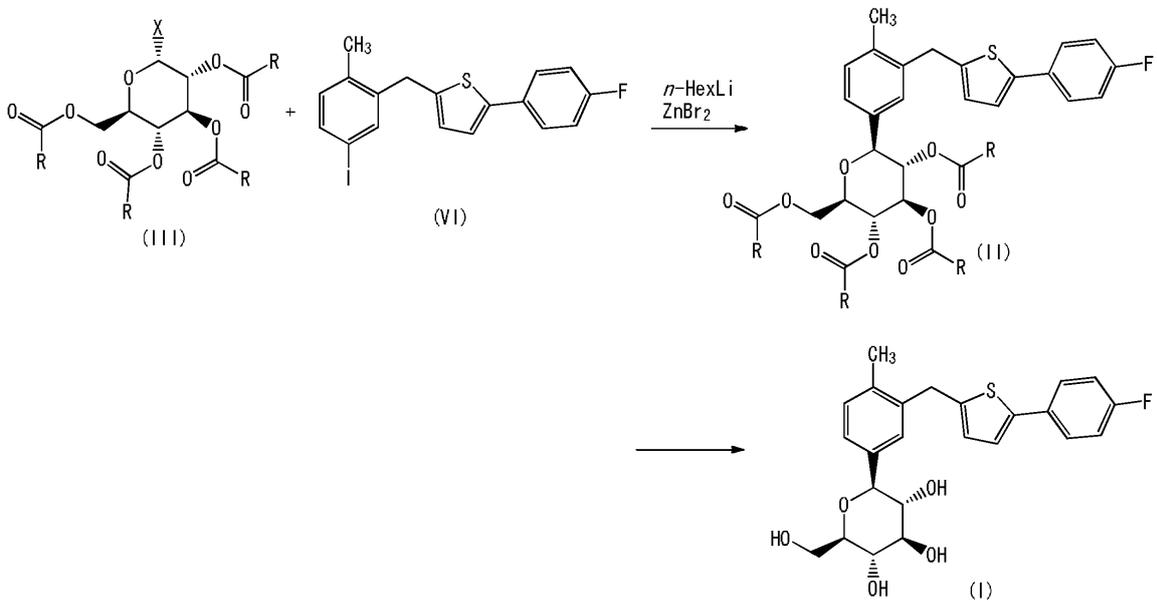


10

で示されるカナグリフロジン、又はその薬理的に許容しうる塩を製造することができる。公知の方法としては、例えば、特許文献 2 (WO2011/047113) 記載の方法をあげることができる。下式に示されるように、前記の通りに製造された一般式 (III) で示される - ハロテトラアシルグルコースとアグリコンのヨウ化体 (VI) を C - グリコシル化反応させ、次いで得られた化合物 (II) の水酸基のアシル基を除去することにより式 (I) で表される目的物 (Canagliflozin) を製造することができる。

【 0 0 5 2 】

【化 8】



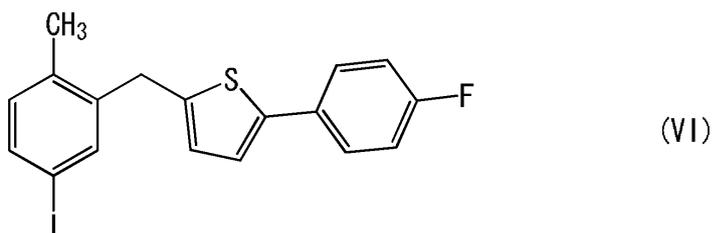
20

30

【 0 0 5 3 】

すなわち、式 (VI)

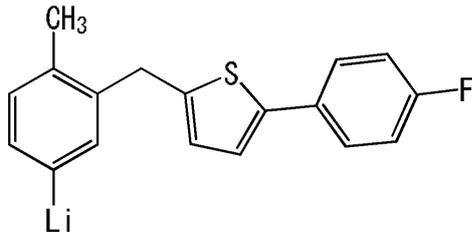
【化 9】



40

で示される化合物を、アルキルリチウム (例えば n - ヘキシルリチウムなど) を用いてハロゲン - 金属交換反応を行い、式 (VII)

【化10】

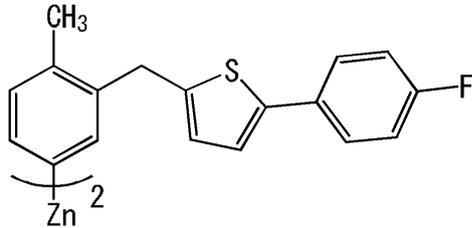


(VII)

で示される化合物へと変換した後、亜鉛塩（例えば臭化亜鉛）を作用させてトランスメタル化反応により、式（VIII）

10

【化11】

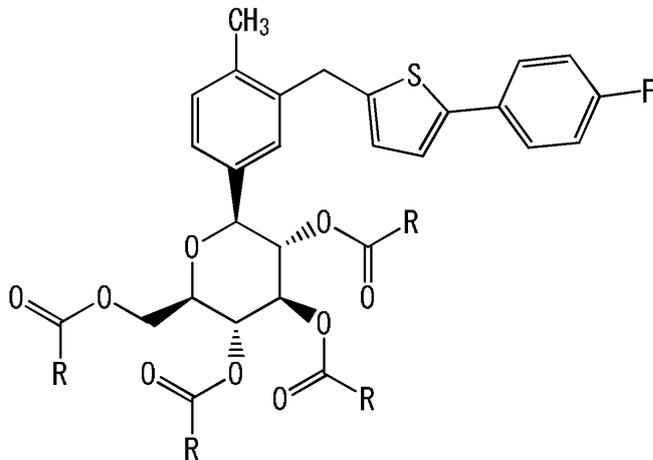


(VIII)

で示される化合物を得、得られた式（VIII）で示される化合物と α -ハロテトラアシルグルコース（III）をカップリングすることにより、一般式（II）

20

【化12】

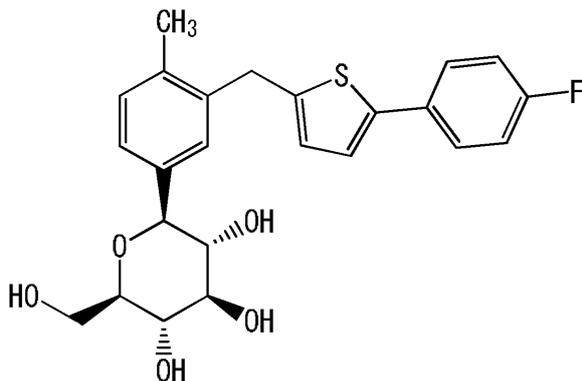


(II)

30

（式中、記号は前記と同一意味を有する）で示される化合物を得ることができる。得られた一般式（II）で示される化合物から、例えば塩基を用いてアシル基 $R-C(=O)-$ を除去し、次いで所望により薬理的に許容しうる塩（例えば、水和物や半水和物）にすることで、式（I）

【化13】



(I)

40

50

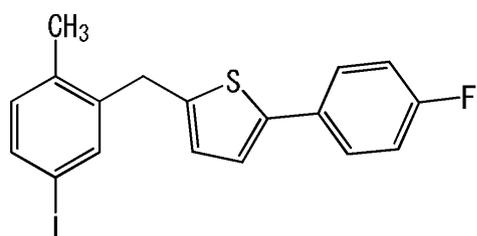
で示される、Canagliflozin、又はその薬理的に許容しうる塩を得ることができる。

【0054】

さらにまた、特許文献3 (W02012/140120) に記載の方法によりCanagliflozinを製造することもできる。

すなわち、炭化水素系溶媒 (例えば、トルエンなど) 中、アルキルリチウム (例えば n-ブチルリチウムなど) と亜鉛塩 (例えば、臭化亜鉛など) の混合物中で式 (VI)

【化14】

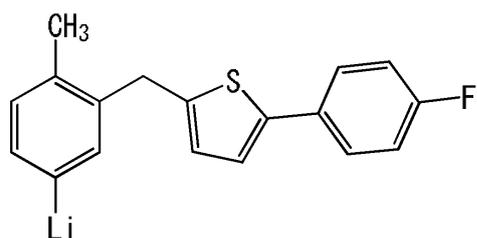


(VI)

10

で示される化合物を処理し、式 (VII)

【化15】

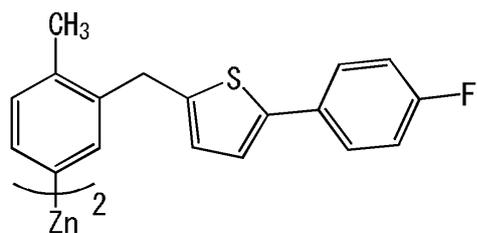


(VII)

20

で示される化合物へと変換し、その後エーテル系溶媒 (例えば、ジブチルエーテルなど) を加えて、式 (VIII)

【化16】

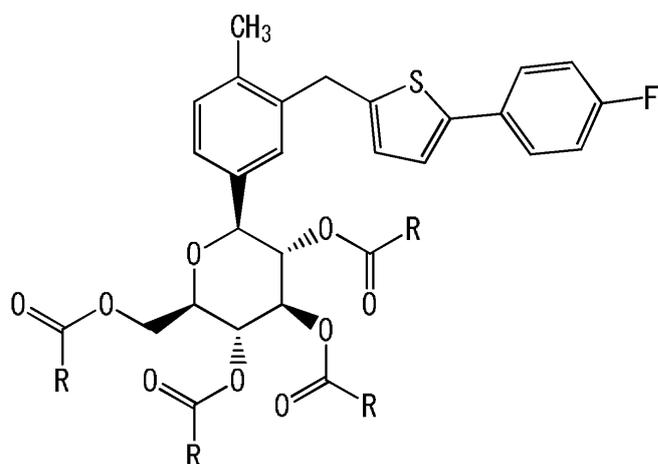


(VIII)

30

で示される化合物を得、得られた式 (VIII) で示される化合物と α-D-ハロテトラアシルグルコース (III) をカップリングすることにより、一般式 (II)

【化17】



(II)

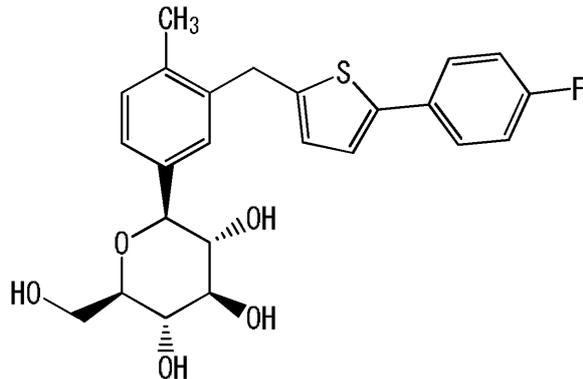
40

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

50

で示される化合物を得ることができる。式 (I I) で示される化合物から、例えば塩基を用いてアシル基 $R - C(=O) -$ を除去し、さらに所望によりその薬理的に許容しうる塩 (例えば、水和物や半水和物) にすることで式 (I)

【化 1 8】



(I)

10

で示される、Canagliflozin、又はその薬理的に許容しうる塩を製造することができる。

【0055】

また、例えば、非特許文献 1 (オーガニック・レターズ (Organic Letters)、2012年、14巻、6号、p.1480-1483) 記載の方法に準じて、Canagliflozin を製造することができる。すなわち、化合物 (V I) を、例えば n -ブチルリチウムを用いてハロゲン - 金属交換反応を行い、化合物 (V I I) へと変換した後、例えば臭化亜鉛・臭化リチウムを作用させてトランスメタル化反応により、化合物 (V I I I) を得、得られた化合物 (V I I I) と β -ハロテトラアシルグルコース (I I I) をカップリングすることにより、化合物 (I I) を得ることができる。得られた化合物 (I I) から、例えば塩基を用いてアシル基 $R - C(=O) -$ を除去し、さらに所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることで Canagliflozin (I)、又はその薬理的に許容しうる塩を得ることができる。

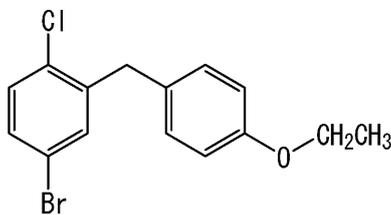
20

【0056】

さらに、非特許文献 1 (オーガニック・レターズ (Organic Letters)、2012年、14巻、6号、p.1480-1483) 記載の方法に準じて、ダパグリフロジン (Dapagliflozin) を製造することができる。すなわち、下式化合物

30

【化 1 9】



を、例えばリチウム ジ- n -ブチル- n -ヘキシルマグネシエートと反応させた後、臭化亜鉛・臭化リチウムで処理し、次いで β -ハロテトラアシルグルコース (I I I) とカップリングし、得られた化合物を塩基でアシル基 $R - C(=O) -$ を除去することで、ダパグリフロジンを得ることができる。

40

【0057】

さらに本発明においては、上に詳述した製造方法の原料化合物として D-グルコースを用いた場合においても、また低級アルキル D-グルコシドを用いた場合でも、どちらの場合においても、目的とする β -ハロテトラアシルグルコース (I I I) を好適に製造することができる。

【0058】

とりわけ低級アルキル D-グルコシド (例えば、メチル β -D-グルコシド又はエチル β -D-グルコシド) を原料として用いたときには、酸ハライド (例えば、臭化ピバロイ

50

ル)とハロゲン化亜鉛(例えば、臭化亜鉛)を用いて - ハロテトラアシルグルコース(I I I)を製造することが好ましい。

【0059】

本明細書中、略号、「Me」はメチル基、「Et」はエチル基、「Ph」はフェニル基、「Ac」はアセチル基、「t-Bu」は第三級ブチル基を、各々表す。

【0060】

式(I)の化合物は、その薬理的に許容しうる、分子内塩、水和物(1/2水和物を含む)、溶媒和物や結晶多形のものを包含する。薬理的に許容しうる塩としては、例えばリチウム、ナトリウム又はカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム又はマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；亜鉛又はアルミニウムとの塩；有機塩基、例えばアンモニウム、コリン、ジエタノールアミン、リシン、エチレンジアミン、t-ブチルアミン、t-オクチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-メチルグルコサミン、トリエタノールアミンおよびデヒドロアビエチルアミンとの塩；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩；あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

10

【0061】

また、本明細書及び特許請求の範囲において、D-グルコースには - D-グルコースと - D-グルコースの両者が含まれ、また低級アルキルD-グルコシドには、低級アルキル - D-グルコシドと低級アルキル - D-グルコシドの両者が含まれる。

20

【実施例】

【0062】

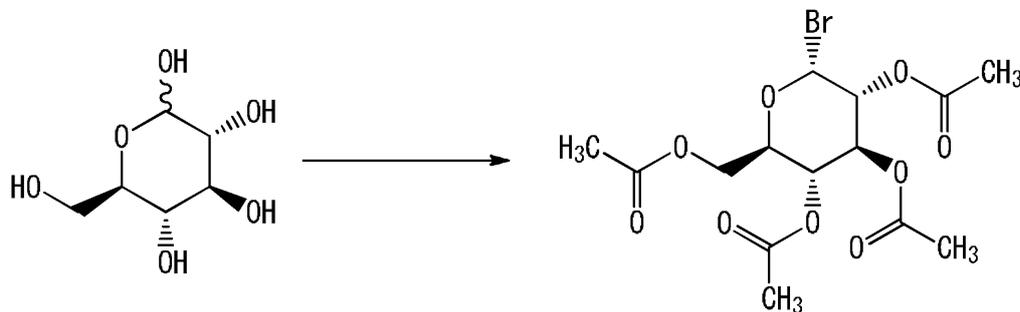
以下に、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0063】

[実施例1]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 6 - (アセチルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリアセテートの製造

【化20】



30

【0064】

臭化アセチル(5.52g, 44.90mmol)、臭化亜鉛(255.3mg, 1.13mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物にD-グルコース(1.00g, 5.55mmol)を加え、室温にて26時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を水と酢酸エチルで分配洗浄し、有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥、ろ過した後に濃縮した。濃縮残渣をイソプロピルエーテルより再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た(1.42g, 収率62%)。

40

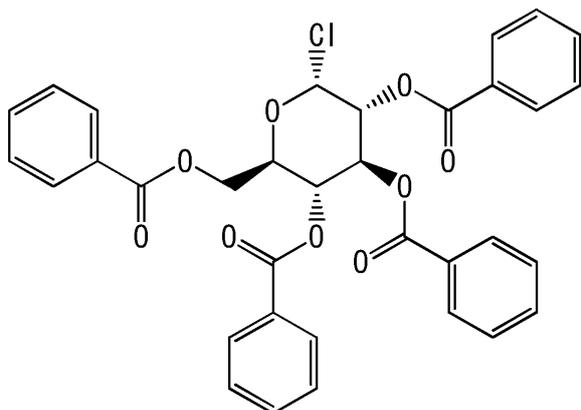
【0065】

[実施例2]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - クロロ - 6 - (ベンゾイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリベンゾエートの製造

50

【化 2 1】



10

【0066】

塩化ベンゾイル (7.84g, 55.77mmol)、D-グルコース (1.00g, 5.55mmol) およびジクロロメタン (10mL) の混合物に塩化亜鉛 (164.7mg, 1.21mmol) を加え、氷冷下 18 時間攪拌した。室温に昇温後、さらに 26 時間攪拌した。40 度に昇温し、2 時間攪拌した後、氷冷下、反応混合物を水で洗浄した。得られた有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。さらに水で洗浄した後、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 40 度で 13 時間半攪拌した。分液した有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過した後に濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (SH シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を得た (2.93g, 収率 86%)。

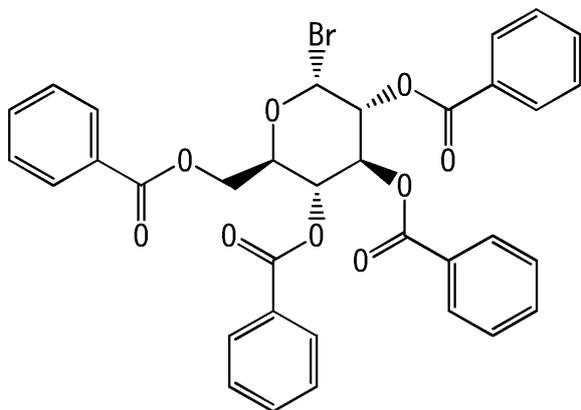
20

【0067】

[実施例 3]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 6 - (ベンゾイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリベンゾエートの合成

【化 2 2】



30

40

【0068】

氷冷下、臭化ベンゾイル (10.30g, 55.67mmol)、臭化亜鉛 (252.2mg, 1.12mmol) およびジクロロメタン (10mL) の混合物に D-グルコース (1.01g, 5.61mmol) を加え、室温にて 4 日間攪拌した。氷冷下、反応混合物を水とジクロロメタンで分配洗浄し、有機層を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄した。得られた有機層を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥、ろ過した後に濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (SH シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を得た (2.34g, 収率 64%)。

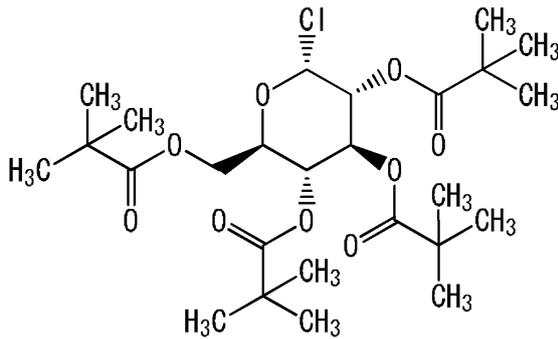
【0069】

[実施例 4]

50

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - クロロ - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエート) の製造

【化23】



10

【0070】

塩化ピバロイル(5.32g, 44.12mmol)、塩化亜鉛(150.8mg, 1.11mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物にD-グルコース(1.01g, 5.61mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した後に、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、表題化合物を結晶で得た(2.03g, 収率68%)。

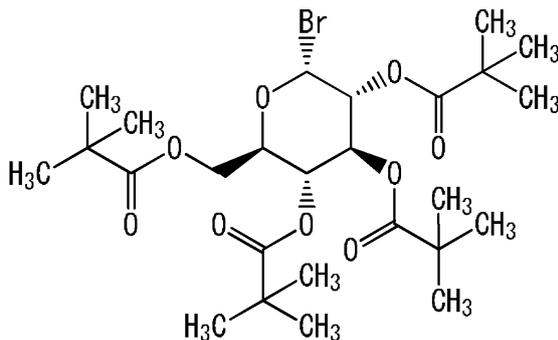
20

【0071】

[実施例5]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエート) の製造

【化24】



30

【0072】

塩化ピバロイル(5.52g, 45.78mmol)、臭化トリメチルシラン(6.12g, 39.98mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物を氷冷下、2時間攪拌した後、臭化亜鉛(II)(257.8mg, 1.14mmol)およびD-グルコース(1g, 5.55mmol)を加え、室温まで昇温し、さらに攪拌した。反応開始から18.5時間後、反応の終了を確認した。室温下、反応混合物を水で洗浄し、有機層をサンプリングして試料溶液を調製し、HPLCで分析を行った。

40

HPLC測定条件

カラム: Cadenza CD-C18(25cm x 4.6mm, 3μm)

移動相: 移動相A: 精製水, 移動相B: アセトニトリル

カラム温度: 40

流量: 1.0ml/min

検出波長: 210nm

50

試料溶液の調製：メスフラスコにサンプル（約 280 mg）を測り取り、90%アセトニトリル溶液で希釈

表題化合物の保持時間は27分であった。収率は、次式により算出した。

収率(%) = [- 八口テトラアシル体の面積] / A / B × C / [- 八口テトラアシル体の分子量] / [使用した D - グルコースの物質質量] × 100

A : - 八口テトラアシル体標準液における H P L C 面積の溶液濃度に対する割合 (area / (g/L))

B : 試料溶液濃度 (g/L)

C : 反応溶液の全量 (g)

算出された収率は、67%であった。

10

【0073】

[実施例6]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - プロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエート)の製造

塩化ピバロイル(5.21g, 43.21mmol)、臭化トリメチルシラン(6.9g, 45.07mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物を2時間攪拌した後、臭化ビスマス(III)(519.6mg, 1.16mmol)およびD - グルコース(1g, 5.55mmol)を加え、さらに攪拌した。反応開始から17.5時間後、反応の終了を確認した。

氷冷下、反応混合物を水で洗浄し、有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は68%であった。

20

【0074】

[実施例7]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - プロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエート)の製造

塩化ピバロイル(5.45g, 45.19mmol)、臭化トリメチルシラン(6.9g, 45.07mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物を2時間攪拌した後、臭化コバルト(II)(250.4mg, 1.14mmol)およびD - グルコース(1g, 5.55mmol)を加え、さらに攪拌した。反応開始から40時間後、反応の終了を確認した。氷冷下

、反応混合物を水、次いで10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は49%であった。

30

【0075】

[実施例8]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - プロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエート)の製造

ピヴァル酸(4.53g, 44.36mmol)、N - メチルピロリドン(53.5μL, 0.55mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物に、0にて攪拌下、臭化チオニル(9.39g, 45.17mmol)を30分かけて滴下した。室温にて2時間攪拌した後

、臭化亜鉛(252.1mg, 1.12mmol)およびD - グルコース(1g, 5.55mmol)を加え、さらに攪拌した。反応開始から22.5時間後、反応の終了を確認した。反応混合物を水、次いで10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は49%であった。

40

【0076】

[実施例9]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - プロモ - 6 - (ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリス(2, 2 - ジメチルプロパノエ

50

ート)の製造

塩化ピバロイル(4.39g, 36.1mmol)、臭化ナトリウム(5.00g, 45.78mmol)、15-クラウン-5(132.3mg, 0.56mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物を40で3.5時間攪拌した後、臭化亜鉛(II)(265.3mg, 1.14mmol)およびD-グルコース(1g, 5.55mmol)を加え、40でさらに攪拌した。反応開始から20時間後、室温下、反応混合物を水、次いで10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は72%であった。

【0077】

[実施例10]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-プロモ-6-(ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリス(2,2-ジメチルプロパノエート)の製造

臭化リチウム(34.89g, 401.69mmol)、塩化ピバロイル(40.36g, 334.74mmol)、およびジクロロメタン(120mL)の混合物を窒素気流下で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ジクロロメタン(80mL)で洗浄し、臭化ピバロイルのジクロロメタン溶液を得た。

臭化亜鉛(2.32g, 10.3mmol)とメチル-D-グルコシド(10.0g, 51.5mmol)に上記で得た臭化ピバロイルのジクロロメタン溶液(全量)を加え、40で5時間攪拌した。室温に戻した後、水と10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮した。濃縮残渣をアセトン-水より再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た(24.8g, 収率83%)。

【0078】

[実施例11]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-プロモ-6-(ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリス(2,2-ジメチルプロパノエート)の製造

塩化ピバロイル(8.27g, 68.6mmol)、臭化ナトリウム(8.71g, 84.7mmol)、15-クラウン-5(0.227g, 1.03mmol)およびジクロロメタン(40mL)の混合物を40で1時間攪拌した後、臭化亜鉛(II)(0.47g, 2.09mmol)およびメチル-D-グルコシド(2g, 10.3mmol)を加え、40でさらに攪拌した。反応開始から23時間後、室温下、反応混合物を水、および10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は65%であった。

【0079】

[実施例12]

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-プロモ-6-(ピバロイルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリス(2,2-ジメチルプロパノエート)の製造

臭化ナトリウム(4.11g, 39.9mmol)、15-クラウン-5(95μL, 0.48mmol)およびジクロロメタン(20mL)の混合物を40で2.5時間攪拌した後、塩化ピバロイル(3.80g, 31.5mmol)、臭化亜鉛(II)(236.6mg, 1.05mmol)およびエチル-D-グルコシド(1.01g, 4.85mmol)を加え、40でさらに攪拌した。反応開始から40.5時間後、室温下、反応混合物を水、次いで10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層をサンプリングした。実施例5と同様にHPLC分析を行い、目的物の同定および定量を行った。算出された収率は58%であった。

【産業上の利用可能性】

【0080】

本発明の製造方法によれば、医薬の合成中間体等として有用な -ハロテトラアシルグルコースを工業的有利に効率的に製造することができる。また、医薬等として有用なCana

10

20

30

40

50

gliflozin又はその塩を工業的有利に効率的に製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 谷本 晃一
大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2011/047113(WO,A1)
国際公開第2012/140120(WO,A1)
特表2007-518683(JP,A)
Pallavi TIWARI et al., Acylation of carbohydrates over Al₂O₃: preparation of partially and fully acylated carbohydrate deri, Carbohydrate Research, 2006年, Vol.341, Iss .3, p.339-350
MO Hunsen et al., Mild one-pot preparation of glycosyl bromides, Carbohydrate Research, 2005年, Vol.340(17), p.2670-2674
WENG Shiu-Shien et al., Facile preparation of -glycosyl iodides by in situ generate d aluminum iodide: straightforward synt, Journal of Carbohydrate Chemistry, 2011年, Vol.29(8-9), p.429-440
HIGASHI Kunio et al., Direct transformation of O-glycoside into glycosyl bromide with the combination of trimethylsilyl br, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991年, Vol.39(10), p.2502-2504
MURAKAMI Teiichi et al., Efficient synthesis of -mercaptoalkyl 1,2-trans-glycosides from sugar peracetates, Carbohydrate Research, 2007年, Vol.342(8), p.1009-1020
MURAKAMI Teiichi et al., Stereoselective glycosylations using benzoylated glucosyl halides with inexpensive promoters, Carbohydrate Research, 2008年, Vol.343(8), p.1297-1308
WANG Qingbing et al., A facile preparation of peracylated -aldopyranosyl chlorides w ith thionyl chloride and tin tetrach, Carbohydrate Research, 2008年, Vol.343(17), p.2989-2991
GIRI Santosh Kumar et al., Indium(III) Triflate-Mediated One-Step Preparation of Glyco syl Halides from Free Sugars, Synthetic Communications, 2010年, Vol.40(22), p.3378-3383
LEMAIRE Sebastien et al., Stereoselective C-Glycosylation Reactions with Arylzinc Reag ents, Organic Letters, 2012年, Vol.14(6), p.1480-1483

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 1 3 / 0 6

C 0 7 H 1 3 / 0 8

C 0 7 H 5 / 0 2

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)