

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年6月26日 (26.06.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/075736 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 409/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07D 333/54 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/074516
- (22) 国際出願日: 2007年12月20日 (20.12.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2006-344360
2006年12月21日 (21.12.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). 壽製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米ノ井 孝輔 (KOMENOI, Kousuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中村 純 (NAKAMURA, Atsushi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 笠井 良 (KASAI, Makoto) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 今村 雅一 (IMAMURA, Masakazu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 渡邊 一平 (WATANABE, Kazuhira); 〒1110053 東京都台東区浅草橋3丁目20番18号 第8菊星タワービル3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING C-GLYCOSIDE DERIVATIVE AND SYNTHETIC INTERMEDIATE THEREOF

(54) 発明の名称: C-グリコシド誘導体の製造方法及びその合成中間体

(57) Abstract: It is intended to provide a method for producing a C-glycoside derivative at high yield and low cost, which conforms to environmental protection and is industrially applicable. The C-glycoside derivative is useful for treating and preventing diabetes mellitus such as insulin-dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), and also various diabetes-related diseases including insulin-resistant diseases and obesity.

(57) 要約: インスリン依存性糖尿病 (1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病 (2型糖尿病) 等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療、並びにこれらの予防に有用なC-グリコシド誘導体の高収率かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に使用可能な製造方法を提供する。

WO 2008/075736 A1

明 細 書

C-グリコシド誘導体の製造方法及びその合成中間体

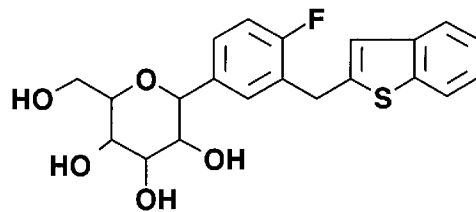
技術分野

[0001] 本発明は、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤、特に、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療、並びにこれらの予防に有用なC-グリコシド誘導体の製造方法及びその合成中間体に関する。

背景技術

[0002] 式(1)で示されるC-グリコシド誘導体及びその塩(以下、「化合物(1)」又は「式(1)の化合物」と言うことがある。)は、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療、並びにこれらの予防に有用であることが知られている(特許文献1)。

[0003] [化1]



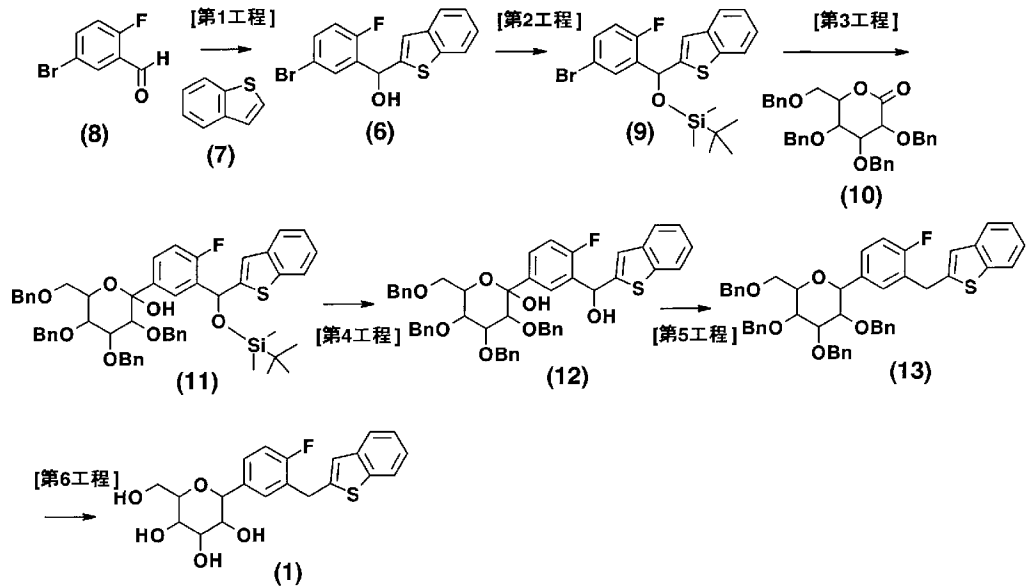
(1)

[0004] 特許文献1に記載された式(1)に示されるC-グリコシド誘導体の製造方法は、特許文献1に記載された参考例及び実施例を参照すると、反応式(I)で示されるものであることがわかる。これを概括的に述べれば、同文献の参考例37に準じて合成された[1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メキシ](tert-ブチル)ジメチルシランを用いて、同実施例65に記載されているように反応させ、(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトールを得て、次いで、得られた化合物を同実施例100に準じて、反応させ、目的とする(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェ

ニル]-D-グルシトールを合成する方法である。

[0005] [化2]

反応式 (I)



[0006] しかしながら、式(1)に示されるC-グリコシド誘導体を、特許文献1に開示された方法で製造しようとする、この明細書中で後述する参考例1で示されるように、収率面かつコスト面で工業的に満足できる方法ではないことが分かる。

[0007] 例えば、後述するごとく、生成物の収率が低い工程、例えば、収率が約50%程度又はそれ以下となる工程が含まれており、最終産生物である式(1)に示されるC-グリコシド誘導体の、出発原料である化合物(8)からの通算収率は、7%にも達しないから、医薬品としての製造上、収率面、コスト面で問題を有しており、工業的に満足すべきものではなかった。加えて、一部の操作として、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要とするうえ、この精製の溶媒の一部として、クロロホルムを使用している。このような溶媒の使用は、環境保護の面で問題があり、特にこれを工業的に実施しようとするには、各種の制約があり、有効な医薬品の提供上、問題がある方法と言わざるを得ない。

[0008] また、ベンジル糖をトリメチルシリル糖に変更して付加した後、脱保護してアセチル化するという改良法が、式(1)の化合物とは構造が異なるものの、式(1)の化合物と共通構造を有する化合物について知られている(特許文献2)。そして特許文献2に

は、この方法により、通算収率が1.4%から6.2%に改善されることが記載されている。しかしながら、改良後の製造方法においても、工業生産上、到底満足し得ない6.2%という低収率にとどまっている。

特許文献1:国際公開第2004/080990号パンフレット

特許文献2:国際公開第2006/006496号パンフレット

発明の開示

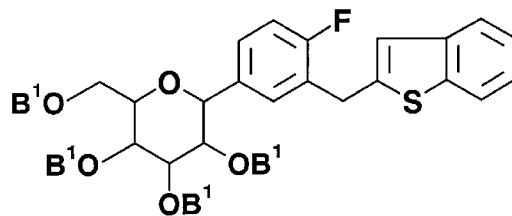
[0009] 本発明は、高収率かつ低コストで環境保護にも適合し、工業的に有利な、式(1)に示されるC-グリコシド誘導体の製造方法、及びその製造を目的とした有用な合成中間体を提供することを目的とする。

[0010] 目的を達成するため、本発明者等は、化合物(1)の工業的な製造方法に関して鋭意検討した結果、所定の合成中間体を用いることによって、カラムクロマトグラフィーによる精製を全く必要とせず、塩素系溶媒の使用が回避でき、かつ、通算収率の向上した高収率かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なC-グリコシド誘導体を製造することができることを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明によって、以下のC-グリコシド誘導体の製造方法及びその合成中間体が提供される。

[0011] [1]

式(2d)

[化3]



(2 d)

(式中、B¹は、それぞれ同一又は異なって、H又はC(=O)R¹(式中、R¹は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示す。ただし、式中、少なくとも1つのB¹は、C(=O)R¹を示す。)

の化合物。

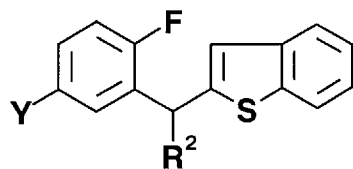
[0012] [2]

R^1 がメチルである、[1]に記載の化合物。

[0013] [3]

式(Ia)

[化4]



(I a)

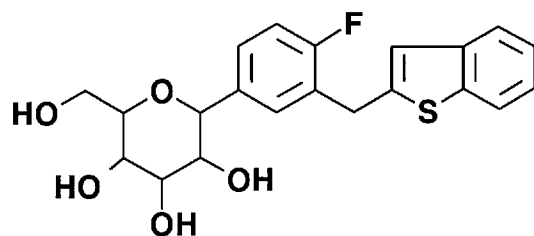
(式中、 R^2 は、H又はハロゲンを示し、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物。

[0014] [4]

[1]に記載の化合物を、アシル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化5]



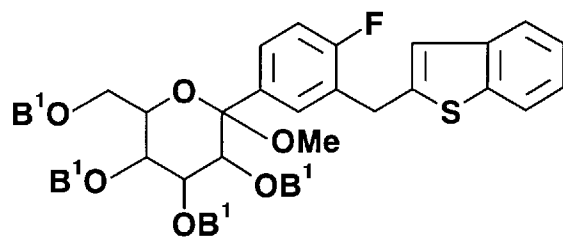
(1)

の化合物の製造方法。

[0015] [5]

[1]に記載の化合物の製造方法であって、式(2c)

[化6]



(2 c)

(式中、 B^1 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)R^1$ (式中、 R^1 は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示し、Meは、メチルを示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^1 は、 $C(=O)R^1$ を示す。)

の化合物に、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群より選択される化合物を作用させて還元することを特徴とする製造方法。

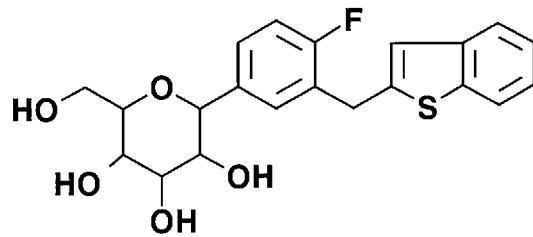
[0016] [6]

[4]に記載の製造方法であって、[1]に記載の化合物が、[5]に記載の製造方法により製造された[1]に記載の化合物である製造方法。

[0017] [7]

[2]に記載の化合物を、アセチル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化7]



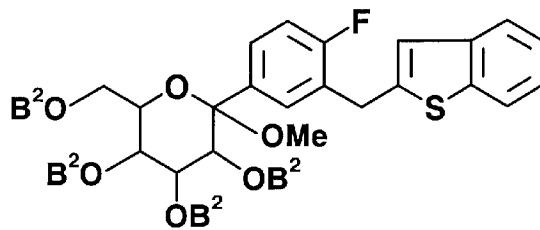
(1)

の化合物の製造方法。

[0018] [8]

[2]に記載の化合物の製造方法であって、式(2b)

[化8]



(2 b)

(式中、 B^2 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)Me$ を示し、Meは、メチルを示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^2 は、 $C(=O)Me$ を示す。)

の化合物に、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群より選択される化合物を作用させて還元することを特徴とする製造方法。

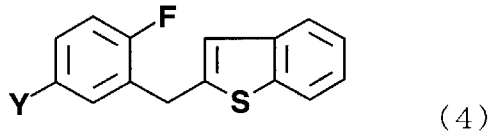
[0019] [9]

[7]に記載の製造方法であって、[2]に記載の化合物が、[8]に記載の製造方法により製造された[2]に記載の化合物である製造方法。

[0020] [10]

式(4)

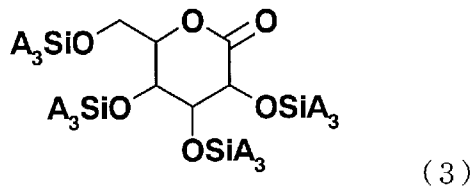
[化9]



(式中、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物と、式(3)

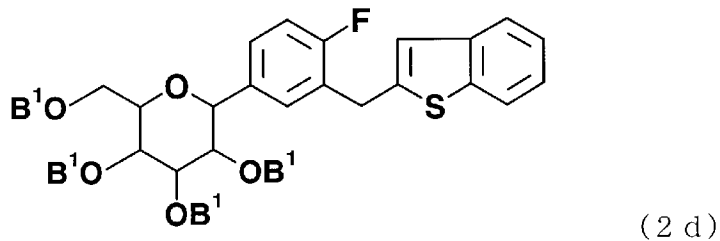
[化10]



(式中、Aは、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)

の化合物を付加反応に付し、トリ低級アルキルシリルを除去し、アシル化した後、還元することにより得られる式(2d)

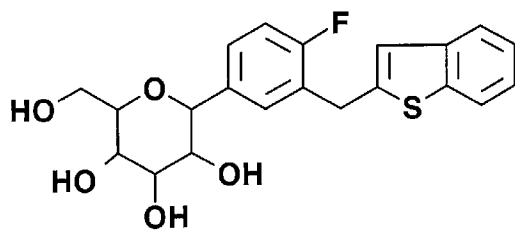
[化11]



(式中、B¹は、それぞれ同一又は異なって、H又はC(=O)R¹(式中、R¹は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示す。ただし、式中、少なくとも1つのB¹は、C(=O)R¹を示す。)

の化合物を、アシル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化12]



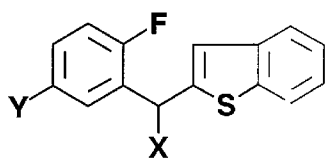
(1)

の化合物の製造方法。

[0021] [11]

[10]に記載の製造方法であって、式(4)で示される化合物が、式(5)

[化13]



(5)

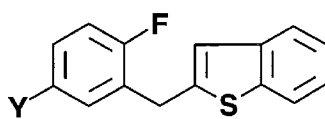
(式中、Xは、ハロゲンを示し、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物を還元反応に付して得られる式(4)の化合物である製造方法。

[0022] [12]

式(4)

[化14]

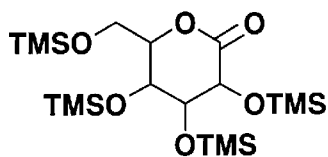


(4)

(式中、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物と、式(3a)

[化15]

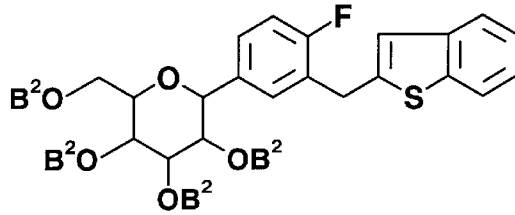


(3 a)

(式中、TMSは、トリメチルシリルを示す。)

の化合物を付加反応に付し、メタノール中でトリメチルシリルを除去し、アセチル化した後、還元することにより得られる式(2a)

[化16]

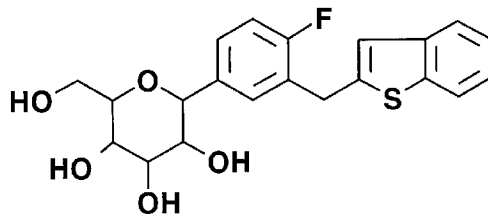


(2 a)

(式中、 B^2 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)Me$ (式中、Meは、メチルを示す。)を示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^2 は、 $C(=O)Me$ を示す。)

の化合物を、アセチル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化17]



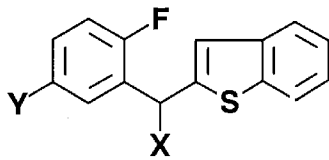
(1)

の化合物の製造方法。

[0023] [13]

[12]に記載の製造方法であって、式(4)で示される化合物が、式(5)

[化18]



(5)

(式中、 X は、ハロゲンを示し、 Y は、 Br 又は I を示す。)

の化合物を還元反応に付して得られた式(4)の化合物である製造方法。

[0024] 本発明によって、高収率かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なC-グリコシド誘導体の製造方法及びその製造工程において有用な合成中間体が提供される。

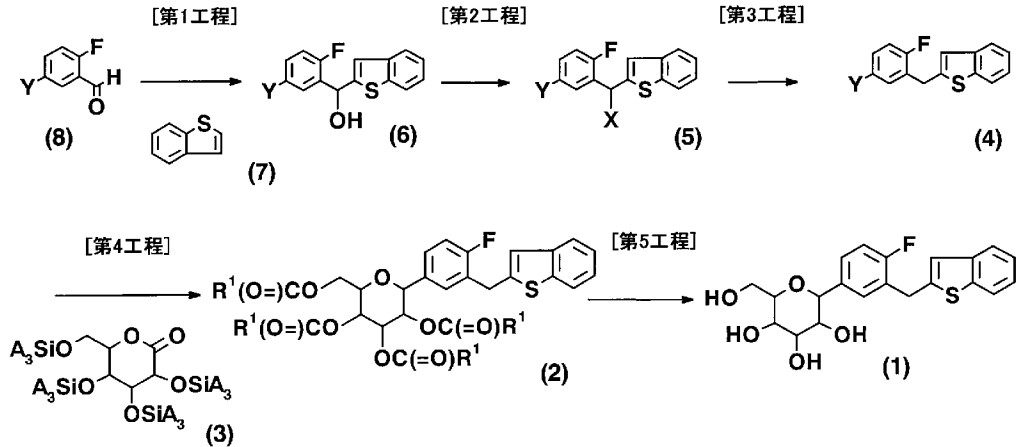
発明を実施するための最良の形態

[0025] 本発明のC-グリコシド誘導体の製造方法における、ある態様(第1工程～第5工程

)を反応式(II)に示し、以下、各工程を、第1工程～第5工程の順に具体的に説明する。

[0026] [化19]

反応式 (I I)



[0027] 第1工程

反応式(II)に示す第1工程は、式(7)の化合物(以下、「化合物(7)」ということがある。)をアルキルリチウム試薬存在下、適当な溶媒中で式(8)の化合物(以下、「化合物(8)」ということがある。反応式(II)中、Yは、Br又はIを示し、ある態様としてはBrを示す。以下同様。)に付加させ式(6)の化合物(以下、「化合物(6)」ということがある。)を得る工程である。

[0028] 付加反応は、アルキルリチウム試薬としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられるが、ある態様としては、n-ブチルリチウムを、溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル類;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられるが、ある態様としては、テトラヒドロフランを使用して行う。反応は、化合物(7)のテトラヒドロフラン溶液に、およそ1等量、例えば0.95~1.20等量のn-ブチルリチウムを-80~-10℃、ある態様としては-35~-10℃で行われ、通常30分後の反応混合物に、およそ1等量、例えば0.95~1.20等量の化合物(8)を-80~-10℃、ある態様としては-35~-10℃で加えることによって行うことができる。反応は-20℃で通常1~3時間で終了する。反応液に水、塩酸を加

えて抽出後、有機層を水で洗浄し、有機層を減圧下留去し、残渣にトルエン、n-ヘプタンを加え析出した結晶を濾取し、乾燥すると化合物(6)を得ることができる。

[0029] 第2工程

反応式(II)に示す第2工程は、化合物(6)を原料として式(5)の化合物(以下、「化合物(5)」ということがある。)を製造する工程である。更に詳しくは、化合物(6)をハロゲン(ハロゲンとは、F、Cl、Br又はIを示し、ある態様としてはClを示す)化して化合物(5)を製造する工程である。ハロゲン化は、適当なハロゲン化剤、適当な溶媒で行われる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化メタンスルホニル、臭化メタンスルホニル、臭素、ヨウ素等が挙げられ、ある態様としては塩化チオニルである。溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル等が挙げられ、ある態様としては、アセトニトリルである。また、ピリジン、ルチジン等のピリジン誘導体;トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンのような第三級アミン類を加えても良い。具体的には、化合物(6)のアセトニトリル溶液に、等量乃至過剰量、例えば1~1.5等量の塩化チオニルを、室温~還流温度下、ある態様としては室温にて滴下し、通常1~2時間攪拌して行うことができる。

[0030] 第3工程

反応式(II)に示す第3工程は、化合物(5)を原料として、式(4)の化合物(以下、「化合物(4)」ということがある。)を製造する工程である。更に詳しくは、化合物(5)を還元して化合物(4)を製造する工程である。還元は、適当な還元剤、塩基存在下、適当な溶媒で行われる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、ある態様としては水素化ホウ素ナトリウムが用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物が挙げられ、ある態様としては、水酸化ナトリウムが用いられる。溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル、水、又はこれらの混合物が挙げられ、ある態様としては、アセトニトリル-水の混合物からなる溶媒が用いられる。具体的には、反応は、化合物(5)の溶液を、0.1~2.5等量の水酸化ナトリウムと、過剰量、例えば、2~4等量の水素化ホウ素ナトリウム水溶液へ、室温~還流温度下、ある態様としては50~70℃にて滴下して行い、通常1~5時間攪拌して行うことができる。

[0031] 第4工程

反応式(II)に示す第4工程は、化合物(4)をアルキルリチウム試薬存在下、適当な溶媒中で式(3)の化合物(以下、「化合物(3)」)ということがある。式(3)中、Aは、それぞれ同一又は異なって、炭素数1~6の分岐を有してもよい低級アルキルを示し、ある態様としてはメチルを示す。)と付加させ、次いでメタノール存在下、酸で処理して、トリ低級アルキルシリルを除去した後、式 $R^1C(=O)$ (式中 R^1 は、炭素数1~6の分岐を有してもよい低級アルキルを示し、ある態様としてはメチルを示す。)で表される基を導入することができるアシル化剤で処理してアシル化し、還元を行い、式(2)の化合物(以下、「化合物(2)」)ということがある)を得る工程である。なお、ここで、炭素数1~6の分岐を有してもよい低級アルキルとは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル等を意味する。また、この工程では、式(2)の化合物の他に、式(2)中に示される4つの $OC(=O)R^1$ 基のうち、1つ以上の $OC(=O)R^1$ 基がOH基であるような化合物が生成する可能性があるが、これらの化合物からも、第5工程の処理を行うことで、化合物(1)を得ることができる。

[0032] 付加反応では、アルキルリチウム試薬として、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、ある態様としては、n-ブチルリチウムを用い、溶媒としては、エーテル類、芳香族炭化水素類が挙げられ、ある態様としては、ジイソプロピルエーテル、トルエンの混合物からなる溶媒が用いられる。反応は、化合物(4)のトルエン-ジイソプロピルエーテル(1.3:1)溶液に、およそ1等量、例えば0.95~1.20等量のアルキルリチウム試薬を添加し、 $-80\sim-10^\circ\text{C}$ 、ある態様としては $-35\sim-20^\circ\text{C}$ で行われ、通常0.1~5時間後の反応混合物を、およそ1等量、例えば0.95~1.20等量の化合物(3)のトルエン溶液に、ある態様としては、この溶液へ、 $-80\sim-50^\circ\text{C}$ で加えることによって行うことができる。反応は $-80\sim-50^\circ\text{C}$ で通常2~24時間で終了する。

[0033] 続くメタノール存在下、酸で処理する工程において、酸としては、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、ある態様としては、塩化水素が用いられる。反応は、上述の酸で処理して、 $-5\sim5^\circ\text{C}$

で通常1～48時間反応させることによって行うことができる。

[0034] 続くアセチル化剤でアセチル化する工程を含むアシル化工程は、式 $R^1C(=O)$ （式中、 R^1 は上述と同じ意味を示す。）で表される基を導入することができるアシル化剤を用い、適当な溶媒中、適当な塩基存在下で、反応させて行う。溶媒としては、アセトン、2-ブタノン等のケトン類；芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ピリジン；水等が挙げられ、ある態様としてはトルエンが用いられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド類；水素化ナトリウムのような金属水素化物；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミン類；ピリジン、ルチジン等のピリジン誘導体等が挙げられ、ある態様としては、ピリジンである。式 $R^1C(=O)$ （式中、 R^1 は上述と同じ意味を示す。）で表される基を導入することができるアシル化剤としては、無水プロピオン酸、塩化プロピオニル、無水酪酸などの無水アルカン酸や、塩化アセチル、臭化アセチル類などのハロゲン化アルキルが挙げられる。中でも、 R^1 は、炭素数1のメチルであるアシル化剤、即ち、アセチル化剤が好適に使用される。これらのアセチル化剤としては、塩化アセチル、臭化アセチル、無水酢酸等が挙げられ、ある態様としては無水酢酸である。

[0035] 反応条件は、前述の濃縮残渣にトルエンを加え、過剰量の、例えば6等量のピリジン存在下、過剰量の、例えば5等量の無水酢酸と冷却～室温下で行われ、通常1～24時間で反応は終了する。また、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを反応を加速するために加えてもよい。

[0036] 続く還元反応は、適当な還元剤及び酸触媒存在下、適当な溶媒中で行われる。還元剤としては、トリエチルシラン、トリエチルプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、ある態様としてはtert-ブチルジメチルシランが用いられる。酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トルフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等のルイス酸、酢

酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のブレンスレッド酸が挙げられ、ある態様としては、トリフルオロメタンスルホン酸が用いられる。溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アセトニトリル等が挙げられ、ある態様としてはアセトニトリルが用いられる。

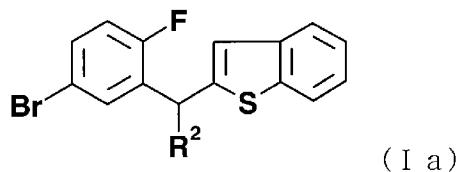
[0037] 具体的には、反応は、適当な溶媒中、等量乃至過剰量、例えば、1～2等量のtert-ブチルジメチルシランと、過剰量、例えば2等量のトリフルオロメタンスルホン酸存在下、冷却～室温下、例えば、 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ で行われ、通常1～5時間で反応は終了する。

[0038] 第5工程

反応式(II)に示す第5工程は、化合物(2)を原料として、目的とする式(1)の化合物を得る工程である。更に詳しくは、化合物(2)のアシル基を除去して化合物(1)を製造する工程である。この反応は、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物；ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられ、ある態様としては水酸化ナトリウムである。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；芳香族炭化水素類、エーテル類、水、又はこれらの混合物からなる溶媒が挙げられ、ある態様としては、メタノールと水の混合物からなる溶媒が用いられる。具体的には、この脱保護反応は、化合物(2)を、適当な溶媒中、例えば、メタノールと水の混合溶媒中、例えば5等量の水酸化ナトリウム存在下、室温～還流温度下、例えば $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ で行われ、通常1～5時間で反応は終了する。

[0039] なお、反応式(II)の第2工程及び第3工程において得られる化合物(5)及び化合物(4)をまとめて、式(Ia)で表す。

[0040] [化20]



(式中、 R^2 は、H又はハロゲンを示す。)

[0041] 次に、反応式(I)で示された式(1)で表されるC-グリコシド誘導体の公知の製造方

法を参考例1として、以下に具体的に説明する。

[0042] (参考例1)

第1工程 1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールの合成

ベンゾ[b]チオフェン(5.0g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.58M、25mL)を滴下し、 -78°C で10分攪拌した。この溶液に5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(8.0g)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液を滴下し、 -78°C で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール(10.5g、収率83.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.74(1H, d), 6.35(1H, d), 6.93(1H, dd), 7.14(1H, s), 7.27-7.38(2H, m), 7.39(1H, m), 7.68(1H, dd), 7.74(2H, m).

[0043] 第2工程 [1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メキシ](tert-ブチル)ジメチルシランの合成

1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール(5.0g)のジメチルホルムアミド(20mL)溶液にイミダゾール(1.3g)、触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジン、tert-ブチルジメチルクロロシラン(2.7g)を加えて、室温で7時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して[1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン(5.22g、収率78.0%)を得た。

MS:451(M+).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.05(3H, s), 0.11(3H, s), 0.95(9H, s), 6.34(

1H, s), 6.91(1H, t), 7.08(1H, d), 7.23–7.38(2H, m), 7.64–7.68(1H, m), 7.75–7.78(2H, m).

[0044] 第3工程 1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル{[tert-ブチル-(ジメチル)シリルオキシ}メチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースの合成

[1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブromo-2-フルオロフェニル)メトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン(1.5g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cにてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.58M, 2.2mL)を滴下し、-78°Cで30分攪拌した。この溶液に2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノ-1, 5-ラクトン(1.9g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を滴下し、-78°Cで15分間、0°Cで1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/クロロホルム/アセトン)で精製して、1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル{[tert-ブチル-(ジメチル)シリルオキシ}メチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(1.52g、収率50.2%)を得た。

MS:933(M+Na).

[0045] 第4工程 1-C-{3-[1-ベンゾチエン-2-イル(ヒドロキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースの合成

1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル{[tert-ブチル-(ジメチル)シリルオキシ}メチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(1.52g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M, 2.0mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応液をそのまま濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1-C-{3-[1-ベンゾチエン-2-イル(ヒドロキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(0.99g、収率74.7%)を得た。

MS: 819 (M+Na), 779 (M+H-H₂O).

[0046] 第5工程 (1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトールの合成

1-C-{3-[1-ベンゾチエン-2-イル(ヒドロキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(500mg)のアセトニトリル(5.0mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-20°Cにてトリエチルシラン(175mg)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(196mg)を加えて、-20°Cにて5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(150mg、収率30.2%)を得た。

MS: 787 (M+Na).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.42-3.48(1H, m), 3.55-3.58(1H, m), 3.72-3.78(4H, m), 3.83(1H, d), 4.14-4.30(3H, m), 4.39(1H, d), 4.51-4.67(4H, m), 4.83-4.94(2H, m), 6.86-6.90(1H, m), 6.98(1H, brs), 7.06-7.37(24H, m), 7.57-7.60(1H, m), 7.66-7.69(1H, m).

[0047] 第6工程 (1S)-1, 5-アンヒドロ-1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-D-グルシトールの合成

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(137mg)のジクロロメタン(10mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cにてペンタメチルベンゼン(382mg)、三塩化ホウ素のn-ヘプタン溶液(1.0M、0.75mL)を加え、-78°Cにて3時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、室温まで昇温し、そのまま濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製して、

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-D-グルシトール(63mg、収率87.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 3.29-3.48(4H, m), 3.68(1H, dd), 3.87(1H, dd), 4.11(1H, d), 4.20-4.29(2H, m), 7.03(1H, s), 7.08(1H, dd), 7.19-7.29(2H, m), 7.35(1H, m), 7.42(1H, dd), 7.64(1H, d), 7.72(1H, d).

[0048] (参考例2)

2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン(化合物(4))の合成

本発明の製造方法における第3工程で、化合物(4)の結晶を析出させるときには、2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェンの種晶を接種してもよい。この場合に用いる種晶は以下の方法で製造することができる。

[0049] 水素化ホウ素ナトリウム(410g)及び水酸化ナトリウム(31g)の、ジオキサン(3.3L)-水(1.6L)溶液に、2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(クロロ)メチル]-1-ベンゾチオフェン(551g)のジオキサン(1.1L)溶液を、60~66°Cにて加え、52~60°Cで39時間攪拌した。反応液にトルエン(5.5L)、水(3.8L)及び36%塩酸(620mL)を加えて抽出した。有機層を減圧下溶媒を留出し、減圧乾燥した。得られた結晶を2-プロパノール(1L)及びメタノール(1L)を加え加熱溶解させ、0°Cで20.5時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、メタノール(500mL)で洗浄後、減圧乾燥して2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン(373g、収率75.0%、純度99%(HPLC))を白色結晶として得た。尚、2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(クロロ)メチル]-1-ベンゾチオフェンは、本発明の製造方法における第2工程で得られる化合物(5)と同じである。

[0050] 次に、本発明に係る反応式(II)で示された式(1)で表されるC-グリコシド誘導体の製造方法について実施例を挙げて説明するが、本発明がこれら実施例に限定されることはなく、また、当業者であれば、本発明の趣旨に反しない範囲内での、修飾、変更は容易に出来るものであり、当然のことながら、これらも本発明の範囲内である。

実施例

[0051] (実施例)

第1工程 1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールの合成

ベンゾ[b]チオフェン(17.4kg)のテトラヒドロフラン(100L)溶液にアルゴン雰囲気下、 $-24.2 \sim -13.5^{\circ}\text{C}$ にてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(15.08%、56.2kg)を滴下し、 $-22.1 \sim -13.5^{\circ}\text{C}$ で40分攪拌した。この溶液に5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(25.5kg)のテトラヒドロフラン(18L)溶液を、 $-22.1 \sim -11.8^{\circ}\text{C}$ で滴下し、 $-23.5 \sim -16.1^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液に、水(100L)、トルエン(130L)、38%塩酸(12.3kg)を加えて抽出した。有機層を水(130L)で洗浄後、有機層を常圧下残渣が100Lになるまで溶媒を留去した。残渣にトルエン(130L)を加え、再び常圧下残渣が100Lになるまで溶媒を留去した。この、残渣にトルエンを加えて減圧下で留去する操作を2回繰り返した後、残渣にn-ヘプタン(310L)を加え加熱溶解させ、参考例1の第1工程に示す方法と同様の方法で製造した1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールおよそ26gを 42.4°C で接種し、 $1.2 \sim 5.0^{\circ}\text{C}$ で13時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をトルエン-n-ヘプタン(1:6)の混合溶媒(26L)で2回洗浄後、減圧乾燥して1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール(35.91kg、収率84.8%、純度99%(HPLC))を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 2.74(1H, d), 6.35(1H, d), 6.93(1H, dd), 7.14(1H, s), 7.27-7.38(2H, m), 7.39(1H, m), 7.68(1H, dd), 7.74(2H, m).

[0052] 第2工程 2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(クロロ)メチル]-1-ベンゾチオフェンの合成

1-ベンゾチエン-2-イル(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール(1.0g)のアセトニトリル(10mL)溶液に、 5°C 以下にて塩化チオニル(706mg)を滴下し、 $5.0 \sim 25.0^{\circ}\text{C}$ で3.5時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し減圧乾燥して、2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(クロロ)メチル]-1-ベンゾチオフェン(1.

05g、収率100%、純度99%(HPLC))を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.62(1H, s)、6.98(1H, dd)、7.22(1H, s)、7.30–7.37(2H, m)、7.45(1H, m)、7.71(1H, dd)、7.77(1H, m)、7.81(1H, dd).

- [0053] 第3工程 2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェンの合成
2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(クロロ)メチル]-1-ベンゾチオフェン(265.69g)にアセトニトリル(1260mL)を加え40°Cに加温した。この溶液を、水素化ホウ素ナトリウム(113.0g)、水酸化ナトリウム(14.9g)、水(1260mL)溶液に、59.0~67.9°Cにて加え、24.1~67.5°Cで17.5時間攪拌した。反応液に36%塩酸(340.5g)、水(1260mL)、トルエン(1260mL)を加えて抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(1260mL)で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール(378mL)、メタノール(756mL)を加え加熱溶解させ、参考例2の方法で製造した2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン2.7gを39.7°Cで接種し、0.7~5.0°Cで13時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をメタノール(251mL)で洗浄後、減圧乾燥して2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン(194.05g、収率80.9%、純度99%(HPLC))を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.18(2H, s)、6.90–6.97(1H, dd)、7.17(1H, s)、7.22–7.40(4H, m)、7.67(1H, d)、7.74(1H, d).

- [0054] 第4工程 (1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]グルシトールの合成
2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン(5.0g)のトルエン(32.5mL)-ジイソプロピルエーテル(25mL)溶液に、-43.5~-33.3°Cにてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.6M、10mL)を滴下し、10分攪拌した。この反応液に2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコノ-1,5-ラクトン(8.0g)のトルエン(17.5mL)溶液を-72.6~-65.0°Cで加え、6時間攪拌した。この反応液を塩化水素の酢酸エチル溶液(4M、7.8mL)のメタノール(25mL)溶液に0°C以下で加え、0°Cにて17時間攪拌した。この反応液を炭酸カリウ

ム(1.29g)の水(35mL)溶液に加え、酢酸エチルを加え抽出した。水層をトルエン(20mL)－酢酸エチル(10mL)で再度抽出した。抽出した有機層を合わせ、減圧下残渣が40mLになるまで溶媒を留去した。残渣にトルエン(25mL)を加え、再び減圧下残渣が40mLになるまで溶媒を留去した。この、残渣にトルエンを加えて減圧下で留去する操作を2回繰り返し、メチル1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]- α -グルコピラノシドをトルエン溶液として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 3.08(3H, s), 3.10(1H, m), 3.42(1H, dd), 3.58(1H, m), 3.75(1H, dd), 3.82(1H, m), 3.92(1H, dd), 4.23(1H, d), 4.32(1H, d), 7.05(1H, s), 7.09(1H, dd), 7.22(1H, m), 7.27(1H, m), 7.54(1H, m), 7.64-7.65(2H, m), 7.72(1H, d).

[0055] 得られたメチル1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]- α -グルコピラノシドのトルエン溶液にピリジン(7.39g)、4-ジメチルアミノピリジン(19mg)を加え、1.7~3.3°Cにて無水酢酸(7.94g)を加え、室温にて12時間攪拌した。この反応液に塩酸(2M、50mL)を加え抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(75mL)、続いて塩化ナトリウム水溶液(25%、50mL)で洗浄後、有機層を減圧下残渣が15mLになるまで溶媒を留去し、メチル2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]- α -グルコピラノシドをトルエン溶液として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.67(3H, s), 1.90(3H, s), 2.02(3H, s), 2.03(3H, s), 3.13(3H, s), 4.07(1H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.37-4.40(2H, m), 4.86(1H, m), 5.15(1H, dd), 5.51(1H, dd), 7.00(1H, s), 7.15(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.29(1H, dd), 7.42(2H, m), 7.66(1H, d), 7.72(1H, d).

[0056] 得られた残渣にアセトニトリル(10mL)を加え、この溶液をトリフルオロメタンスルホン酸(4.67g)、t-ブチルジメチルシラン(3.62g)のアセトニトリル(20mL)溶液に、-9.2~1.0°Cで加え0°Cで3時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(70mL)、トルエン(25mL)を加え、この溶液を、炭酸カリウム(2.8g)、塩化ナトリウム(1.5g)、水(30mL)溶液に5.0~9.0°Cにて加え、30~40°Cで抽出した。有機層を25%

食塩水(25mL)で洗浄し、有機層を常圧下残渣が55mLになるまで溶媒を留去し、徐冷し、0°Cで50時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をトルエン(5 mL)で2回洗浄後、減圧乾燥して、(1S)-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]グルシトール(6.66g、収率74.7%、純度99%(HPLC))を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.70(3H, s), 1.98(3H, s), 2.04(3H, s), 2.05(3H, s), 3.78(1H, m), 4.12-4.38(5H, m), 5.07(1H, m), 5.18-5.31(2H, m), 6.99(1H, s), 7.07(1H, dd), 7.20-7.32(4H, m), 7.66(1H, d), 7.73(1H, d).

[0057] 第5工程 (1S)-1, 5-アンヒドロ-1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-D-グルシトールの合成

(1S)-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1, 5-アンヒドロ-1-[3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]グルシトール(76.9kg)のメタノール(427.4kg)溶液に、水酸化ナトリウム(26.9kg)の水(230L)溶液を25°C以下にて加え、40.0~49.1°Cで4時間攪拌した。この反応液に、水(850L)を加え、更に、38%塩酸12.9kgを25°C以下で加え、60°Cに加熱した後、20.2~25.0°Cで9.5時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶を水道水(80L)で洗浄後、減圧乾燥して(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-D-グルシトール(52.7kg、収率97.0%、純度99%(HPLC))を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 3.29-3.48(4H, m), 3.68(1H, dd), 3.87(1H, dd), 4.11(1H, d), 4.20-4.29(2H, m), 7.03(1H, s), 7.08(1H, dd), 7.19-7.29(2H, m), 7.35(1H, m), 7.42(1H, dd), 7.64(1H, d), 7.72(1H, d).

[0058] 実施例における本発明製造方法の収率は、以下の表1に示すとおりである。

[0059] [表1]

	収率
第1工程	84.8%
第2工程	100%
第3工程	80.9%
第4工程	74.7%
第5工程	97.0%
通算収率	49.7%

[0060] 一方、参考例1における式(1)で表されるC-グリコシド誘導体の公知の製造方法の収率は、以下の表2に示すとおりである。

[0061] [表2]

	収率
第1工程	83.6%
第2工程	78.0%
第3工程	50.2%
第4工程	74.7%
第5工程	30.2%
第6工程	87.8%
通算収率	6.48%

[0062] 表1と2から、本発明方法が公知の方法に比較して、50%以下の収率の工程を有さないため、全収率を高く維持することができ、コスト的にも有利であることは明らかである。更に、本発明方法は、カラムを使用する必要がなく、且つ、クロロホルムを使用する必要もない。このような点より、本発明方法が公知の方法に比較して、如何に工業的に優れているかは明かである。特に、本発明製造方法により、49.7%という高い通算収率を達成することが可能になり、これにより工業的に使用可能な製造方法が確立されたといえることができる。尚、実施例における第1工程と、参考例1における第1工程とは、同じ反応を行っているが、その収率には若干の差が見られる。しかしなが

ら、仮に、実施例の第1工程の収率を、参考例1の第1工程の収率に当てはめて通算収率を計算した場合においても、参考例1の通算収率は6.58%となり、実施例の通算収率が圧倒的に優れており、本発明の製造方法により式(1)で示されるC-グリコシド誘導体の工業的に使用可能な製造方法が確立されたという点に関して、何ら影響を与えるものではない。

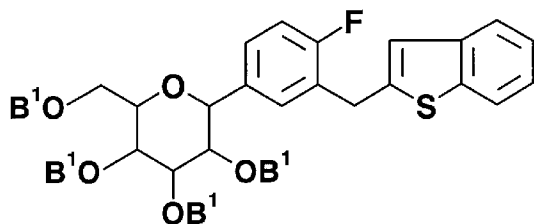
産業上の利用可能性

[0063] 本発明によって、高収率かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なC-グリコシド誘導体の製造方法及びその製造工程において有用な合成中間体が提供される。

請求の範囲

[1] 式(2d)

[化1]



(2 d)

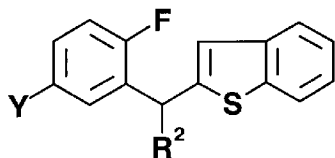
(式中、 B^1 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)R^1$ (式中、 R^1 は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^1 は、 $C(=O)R^1$ を示す。)

の化合物。

[2] R^1 がメチルである、請求項1に記載の化合物。

[3] 式(1a)

[化2]



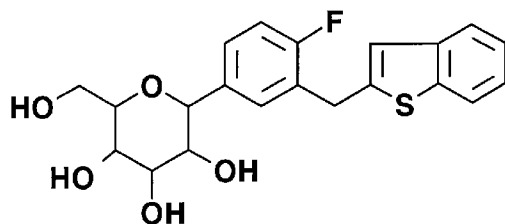
(1 a)

(式中、 R^2 は、H又はハロゲンを示し、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物。

[4] 請求項1に記載の化合物を、アシル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化3]

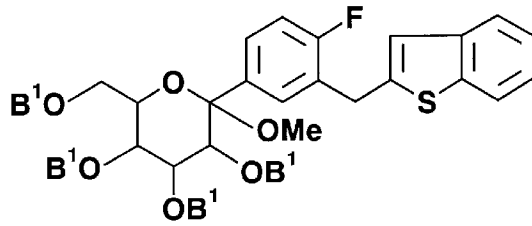


(1)

の化合物の製造方法。

[5] 請求項1に記載の化合物の製造方法であって、式(2c)

[化4]



(2c)

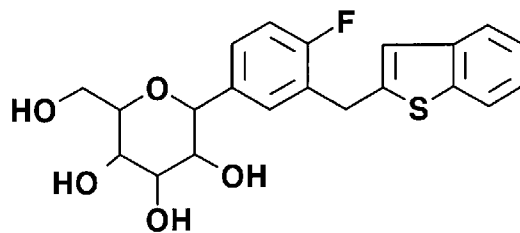
(式中、 B^1 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)R^1$ (式中、 R^1 は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示し、Meは、メチルを示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^1 は、 $C(=O)R^1$ を示す。)

の化合物に、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群より選択される化合物を作用させて還元することを特徴とする製造方法。

[6] 請求項4に記載の製造方法であって、請求項1に記載の化合物が、請求項5に記載の製造方法により製造された請求項1に記載の化合物である製造方法。

[7] 請求項2に記載の化合物を、アセチル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化5]

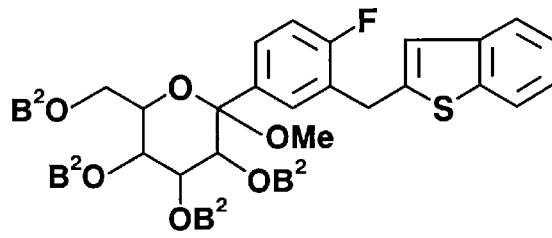


(1)

の化合物の製造方法。

[8] 請求項2に記載の化合物の製造方法であって、式(2b)

[化6]



(2b)

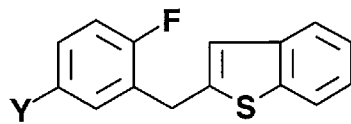
(式中、 B^2 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)Me$ を示し、Meは、メチルを示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^2 は、 $C(=O)Me$ を示す。)

の化合物に、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群より選択される化合物を作用させて還元することを特徴とする製造方法。

[9] 請求項7に記載の製造方法であって、請求項2に記載の化合物が、請求項8に記載の製造方法により製造された請求項2に記載の化合物である製造方法。

[10] 式(4)

[化7]

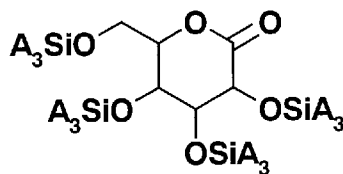


(4)

(式中、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物と、式(3)

[化8]

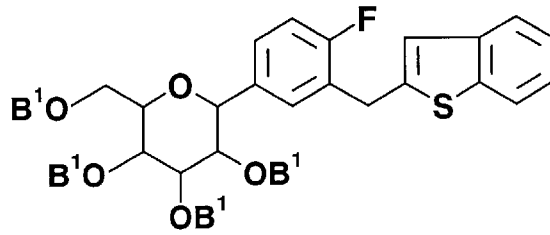


(3)

(式中、Aは、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)

の化合物を付加反応に付し、トリ低級アルキルシリルを除去し、アシル化した後、還元することにより得られる式(2d)

[化9]

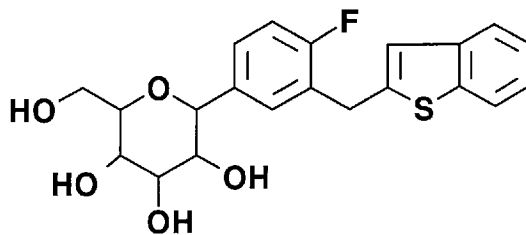


(2 d)

(式中、 B^1 は、それぞれ同一又は異なって、H又は $C(=O)R^1$ (式中、 R^1 は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキルを示す。)を示す。ただし、式中、少なくとも1つの B^1 は、 $C(=O)R^1$ を示す。)

の化合物を、アシル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

[化10]

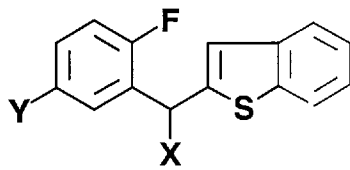


(1)

の化合物の製造方法。

[11] 請求項10に記載の製造方法であつて、式(4)で示される化合物が、式(5)

[化11]



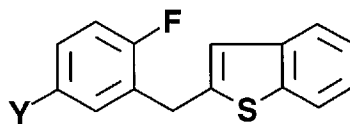
(5)

(式中、Xは、ハロゲンを示し、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物を還元反応に付して得られる式(4)の化合物である製造方法。

[12] 式(4)

[化12]

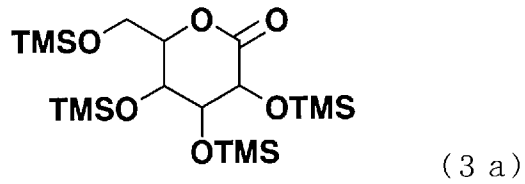


(4)

(式中、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物と、式(3a)

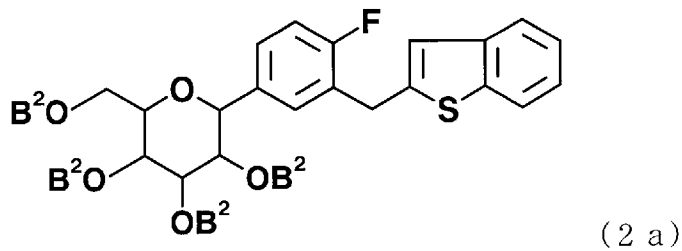
[化13]



(式中、TMSは、トリメチルシリルを示す。)

の化合物を付加反応に付し、メタノール中でトリメチルシリルを除去し、アセチル化した後、還元することにより得られる式(2a)

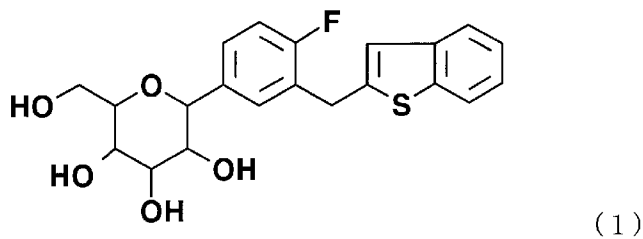
[化14]



(式中、B²は、それぞれ同一又は異なって、H又はC(=O)Me(式中、Meは、メチルを示す。))を示す。ただし、式中、少なくとも1つのB²は、C(=O)Meを示す。)

の化合物を、アセチル基の除去反応に付することを特徴とする、式(1)

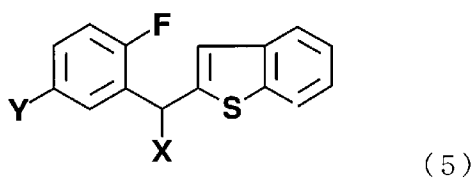
[化15]



の化合物の製造方法。

[13] 請求項12に記載の製造方法であって、式(4)で示される化合物が、式(5)

[化16]



(式中、Xは、ハロゲンを示し、Yは、Br又はIを示す。)

の化合物を還元反応に付して得られた式(4)の化合物である製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D409/10(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D333/54(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D409/10, A61K31/381, A61P3/10, C07D333/54		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2004/080990 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Claims; examples 65, 138; production methods 1, 2 described on pages 11 to 13 & AU 2004220222 A1 & CA 2526145 A1 & EP 1609785 A1 & BR 2004008140 A & CN 1802366 A & US 2006/122126 A1 & US 7202350 B2 & NO 2005004713 A & US 2007/161787 A1	1-4, 7 5, 6, 8-13
Y A	WO 2006/006496 A1 (Astellas Pharma Inc.), 19 January, 2006 (19.01.06), Par. Nos. [0010] to [0011], [0082] to [0091] & EP 1783122 A1 & CA 2572149 A	1-4, 7 5, 6, 8-13
<input checked="" 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 January, 2008 (16.01.08)		Date of mailing of the international search report 12 February, 2008 (12.02.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074516

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/012326 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 February, 2005 (10.02.05), Examples 1, 4 & AU 2004260761 A1 & CA 2534024 A1 & EP 1651658 A1 & CN 1829729 A & BR 2004013232 A & JP 2007-518683 A & US 2005/233988 A1 & NO 2006000220 A & KR 778988 B1 & US 2006/217323 A1 & US 2006/234954 A1 & US 2006/293251 A1 & KR 2007065454 A	1-13
A	WO 2006/073197 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 July, 2006 (13.07.06), Preparation example 5 & AU 2006204258 A1 & CA 2592995 A1 & EP 1845095 A1 & KR 2007098811 A & NO 2007004012 A	3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D409/10(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D333/54(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D409/10, A61K31/381, A61P3/10, C07D333/54											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2008年										
日本国実用新案登録公報	1996-2008年										
日本国登録実用新案公報	1994-2008年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
Y A	WO 2004/080990 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) 2004.09.23, 請求の範囲、実施例 65, 138, 11-13 頁の製造法 1, 製造法 2 & AU 2004220222 A1 & CA 2526145 A1 & EP 1609785 A1 & BR 2004008140 A & CN 1802366 A & US 2006/122126 A1 & US 7202350 B2 & NO 2005004713 A & US 2007/161787 A1	1-4, 7 5, 6, 8-13									
Y A	WO 2006/006496 A1 (Astellas Pharma Inc.) 2006.01.19, [0010]-[0011], [0082]-[0091] & EP 1783122 A1 & CA 2572149 A	1-4, 7 5, 6, 8-13									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献											
国際調査を完了した日 16.01.2008		国際調査報告の発送日 12.02.2008									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 8517								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/012326 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 2005.02.10, Example1, 4 & AU 2004260761 A1 & CA 2534024 A1 & EP 1651658 A1 & CN 1829729 A & BR 2004013232 A & JP 2007-518683 A & US 2005/233988 A1 & NO 2006000220 A & KR 778988 B1 & US 2006/217323 A1 & US 2006/234954 A1 & US 2006/293251 A1 & KR 2007065454 A	1-13
A	WO 2006/073197 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.) 2006.07.13, 製造例 5 & AU 2006204258 A1 & CA 2592995 A1 & EP 1845095 A1 & KR 2007098811 A & NO 2007004012 A	3