

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6577569号
(P6577569)

(45) 発行日 令和1年9月18日(2019.9.18)

(24) 登録日 令和1年8月30日(2019.8.30)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 407/12	(2006.01)	C07D 407/12	CSP
A61K 31/351	(2006.01)	A61K 31/351	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 3/04	

請求項の数 16 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-505695 (P2017-505695)
(86) (22) 出願日	平成27年4月1日(2015.4.1)
(65) 公表番号	特表2017-511383 (P2017-511383A)
(43) 公表日	平成29年4月20日(2017.4.20)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2015/075651
(87) 国際公開番号	W02015/158206
(87) 国際公開日	平成27年10月22日(2015.10.22)
審査請求日	平成30年3月26日(2018.3.26)
(31) 優先権主張番号	201410148116.X
(32) 優先日	平成26年4月14日(2014.4.14)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)
(31) 優先権主張番号	201410392098.X
(32) 優先日	平成26年8月11日(2014.8.11)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)

(73) 特許権者	516309615 上海▲ディー▼▲ノア▼医▲薬▼科技有限 公司 中華人民共和国 201203 上海市浦 ▲東▼新区▲張▼江高科技▲園▼区哈雷路 898弄2号3楼
(74) 代理人	110000578 名古屋国際特許業務法人
(72) 発明者	高大新 中華人民共和国 201203 上海市浦 ▲東▼新区▲張▼江高科技▲園▼区哈雷路 898弄2号3楼

最終頁に続く

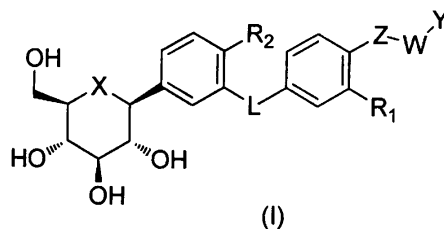
(54) 【発明の名称】 C-アリアルグリコシド誘導体、その薬物組成物、及び調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

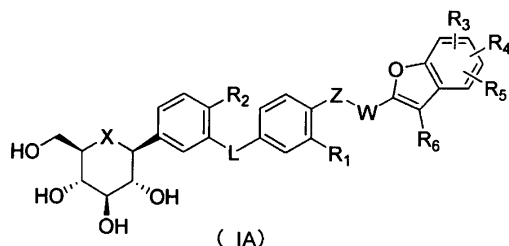
式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩であって、

【化1】



式 I の前記 C-アリアルグリコシド誘導体は、式 I A、I B 又は I C の前記 C-アリアルグリコシド誘導体であり、

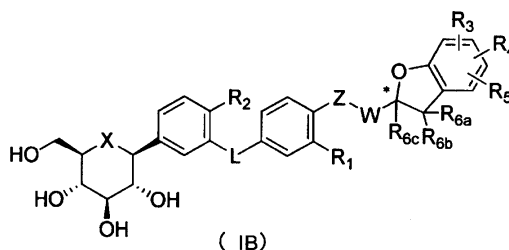
【化 2】



I Aにおいて、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、

10

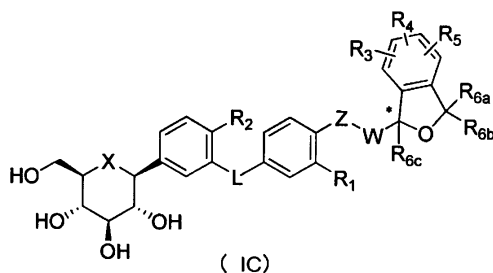
【化 3】



I Bにおいて、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備え、

20

【化 4】



I Cにおいて、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備え、

30

R₃、R₄、R₅、R₅、R₆、R_{6a}、R_{6b}及びR_{6c}はそれぞれ独立にH、ハロゲン、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、又はイソブチルであり、

R₁は、H、又はハロゲンであり、

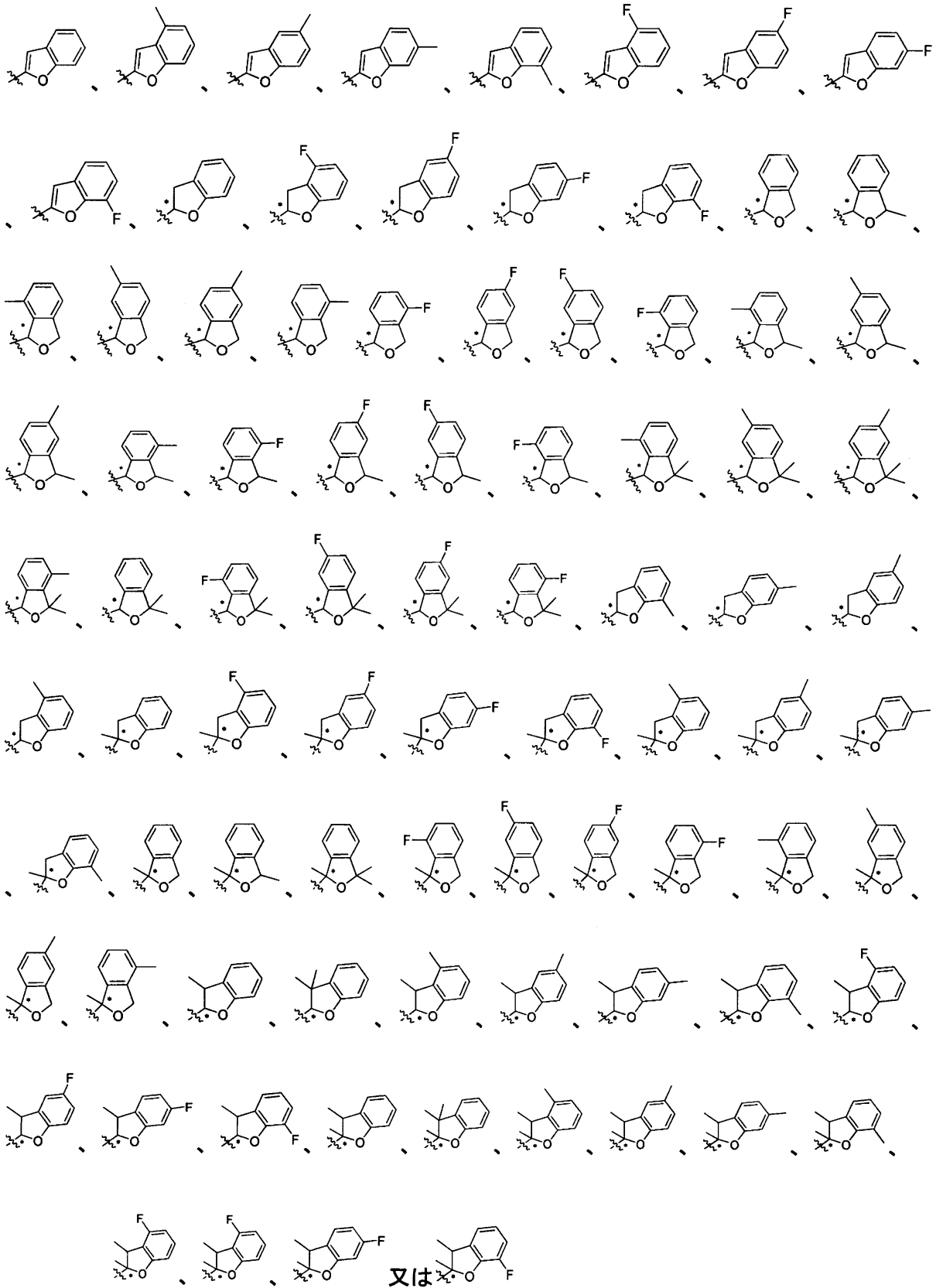
R₂は、H、アルキル、ハロゲン、CN、又はアルコキシであり、アルキルは、1~10個の炭素原子を含む、飽和脂肪族直鎖又は分岐鎖炭化水素基であり、アルコキシは、1~10個の炭素原子を含む環状又は非環状アルキル基である式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2】

前記 Y は、

【化5】

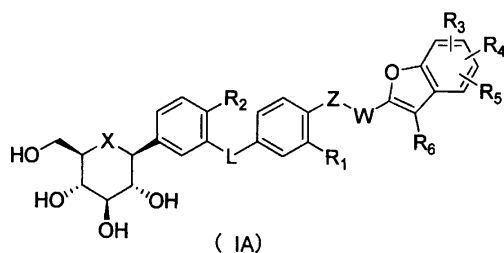


であり、

*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備えることを特徴とする請求項1に記載の式Iに示されたC-アリールグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式 I A に示された C-アリアルグリコシド誘導体は、
【化 6】

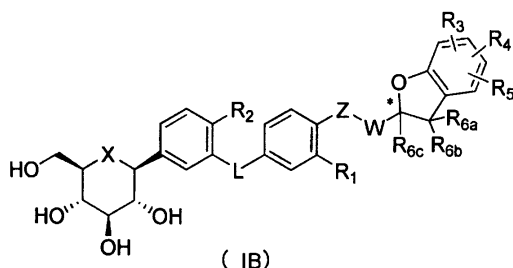


10

であり、

その中において、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、R₁はH又はFであり、R₂はH、F、Cl、CN、CH₃又はOCH₃であり、R₃、R₄、R₅はそれぞれ独立にH、メチル又はFであり、R₆はHであり、

式 I B に示された C-アリアルグリコシド誘導体は、
【化 7】



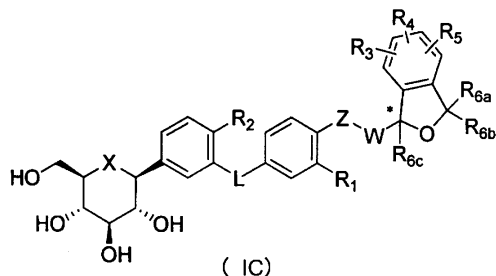
20

であり、

その中において、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、R₁はH又はFであり、R₂はH、F、Cl、CN、CH₃又はOCH₃であり、R₃、R₄、R₅はそれぞれ独立にH、メチル又はFであり、R_{6a}、R_{6b}、R_{6c}はそれぞれ独立にH又はメチルであり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備え、

30

式 I C に示された C-アリアルグリコシド誘導体は、
【化 8】



40

であり、

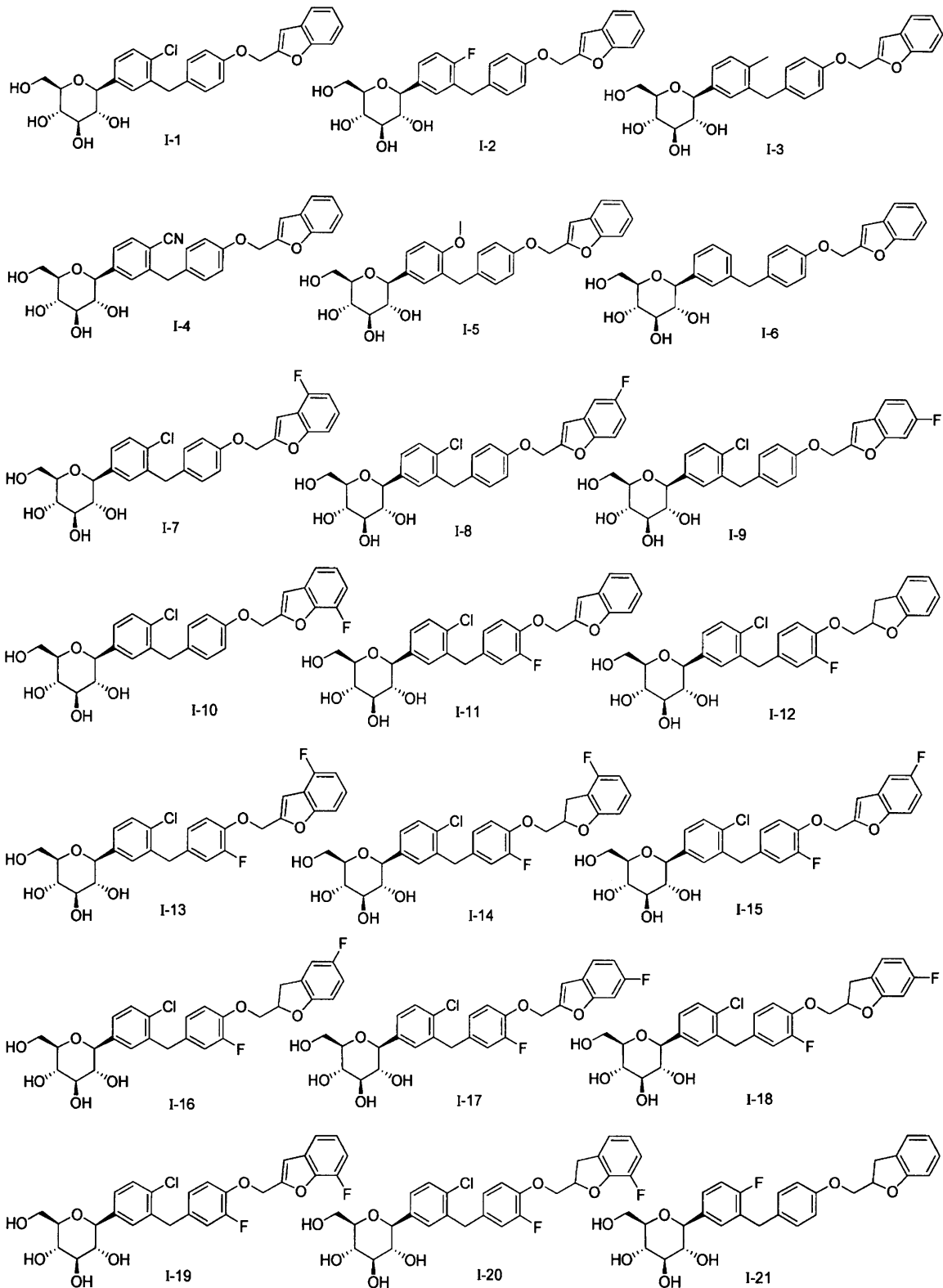
式 I C において、XはOであり、LはCH₂であり、ZはOであり、Wは(CH₂)_nであり、nは1又は2であり、R₁はH又はFであり、R₂はH、F、Cl、CN、CH₃又はOCH₃であり、R₃、R₄、R₅はそれぞれ独立にH、メチル又はFであり、R_{6a}、R_{6b}、R_{6c}はそれぞれ独立にH又はCH₃であり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備えることを特徴とする請求項 1 に記載の式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

50

式 I に示された前記 C-アリアルグリコシド誘導体は以下の I - 1 ~ I - 148、即ち

【化 9】

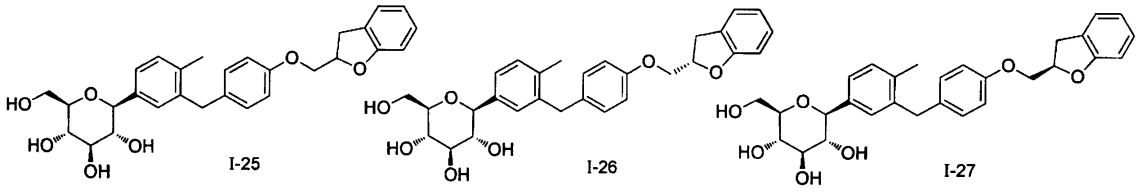
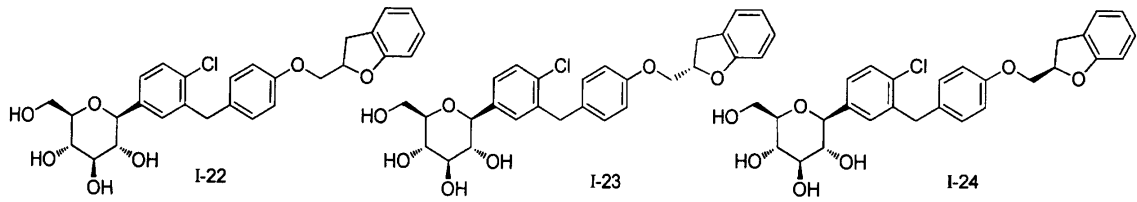


10

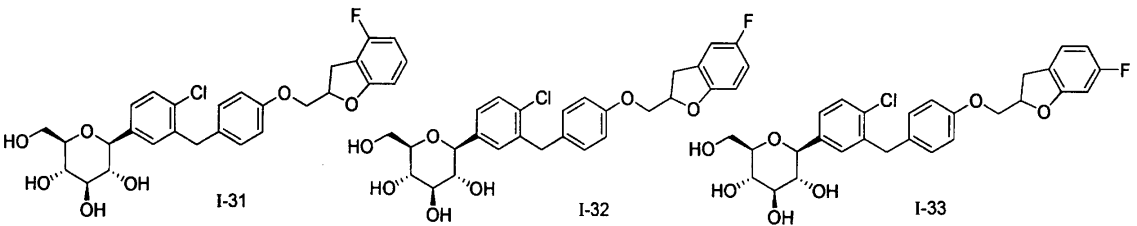
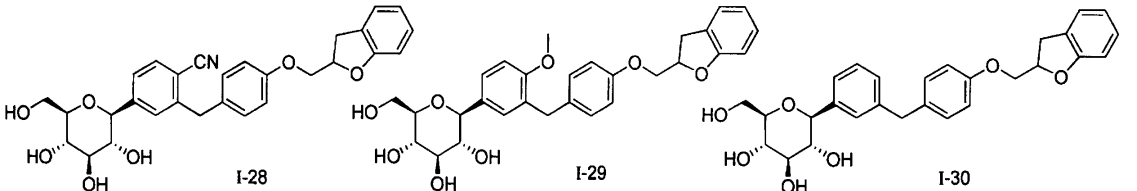
20

30

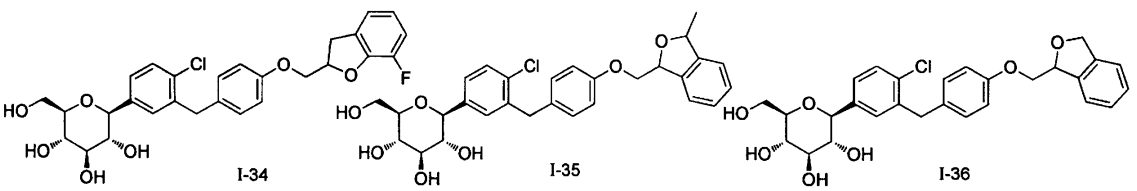
40



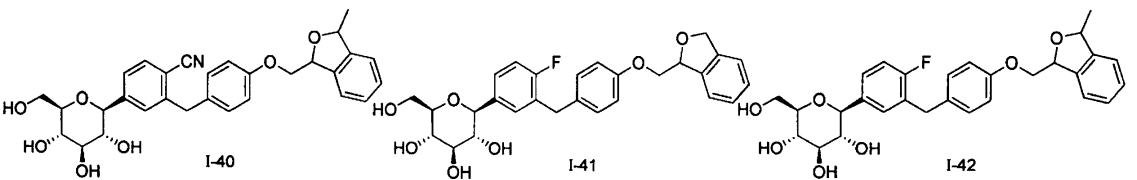
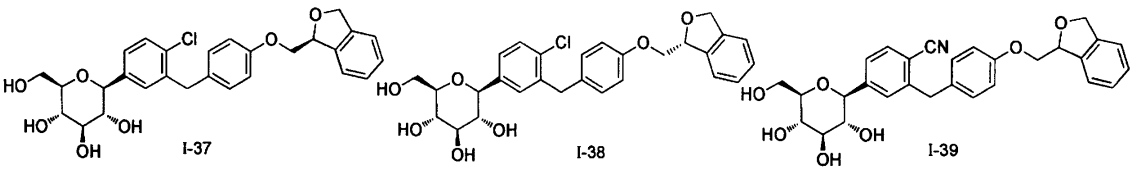
10



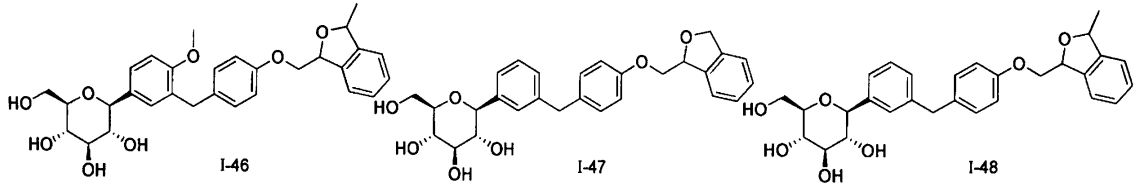
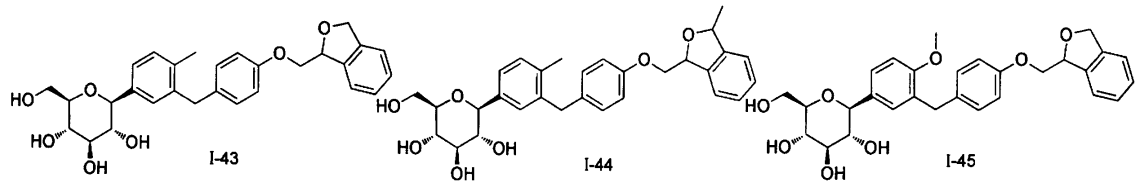
20



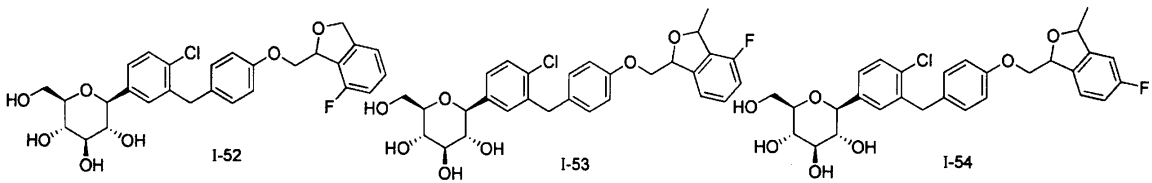
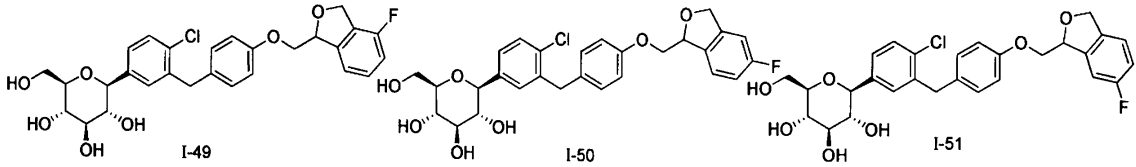
30



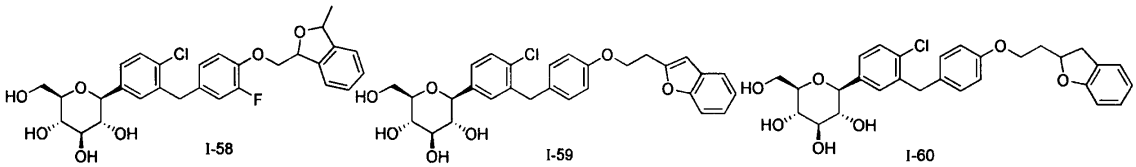
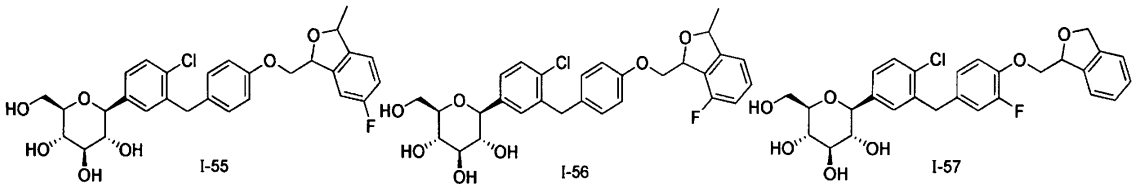
40



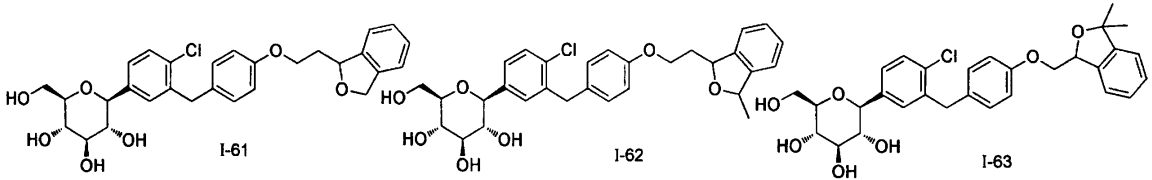
10

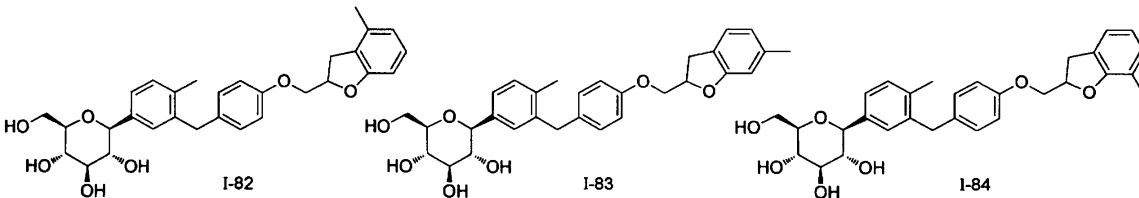
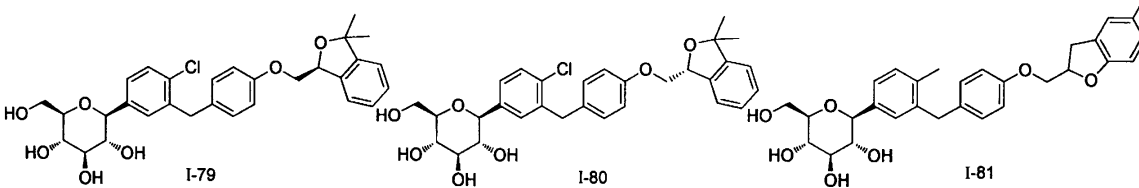
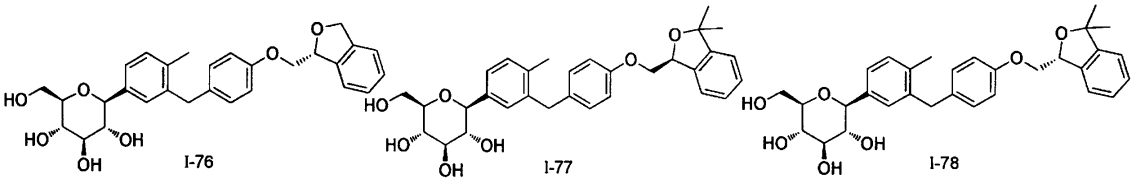
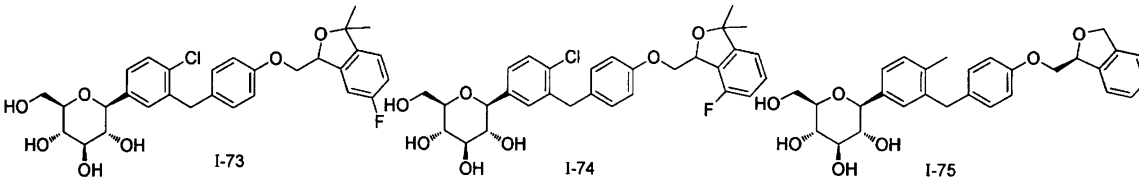
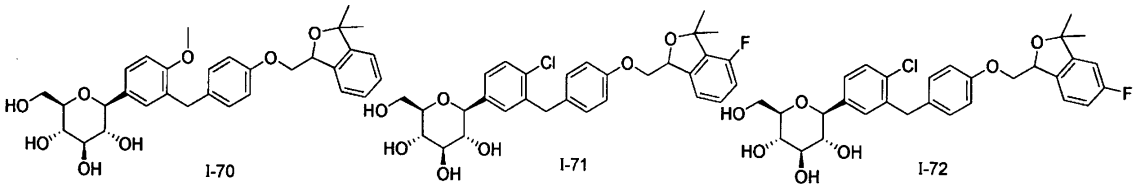
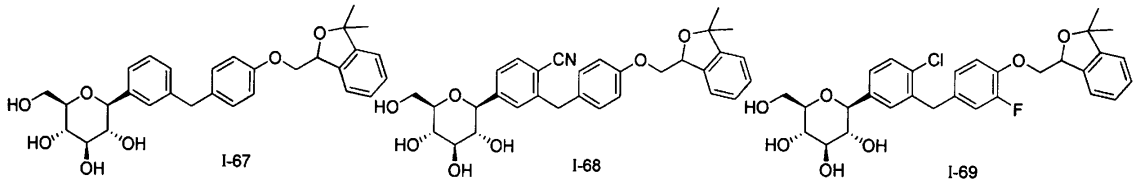
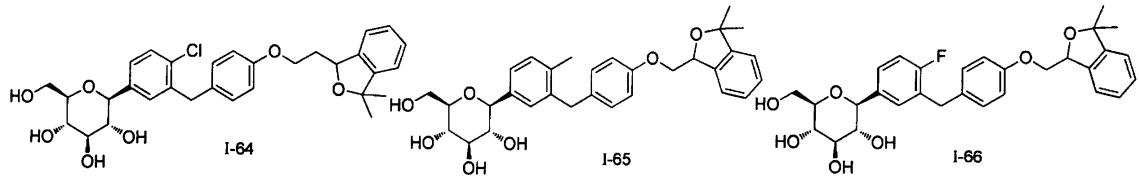


20



30



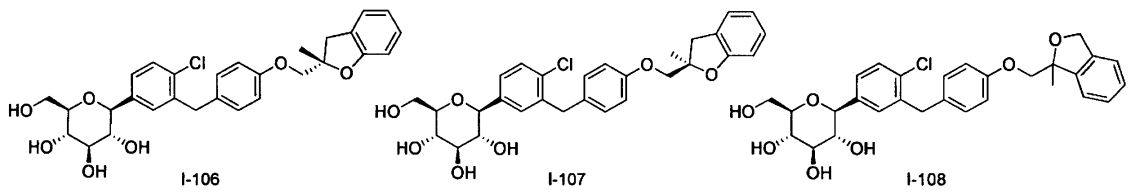
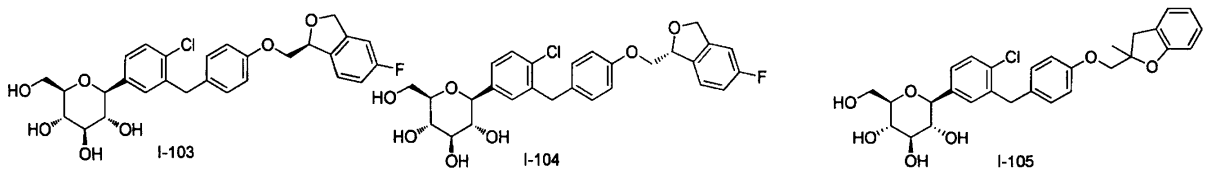
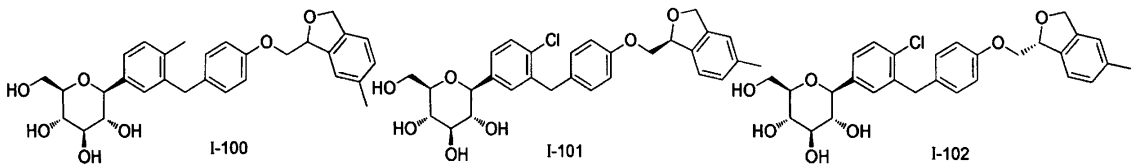
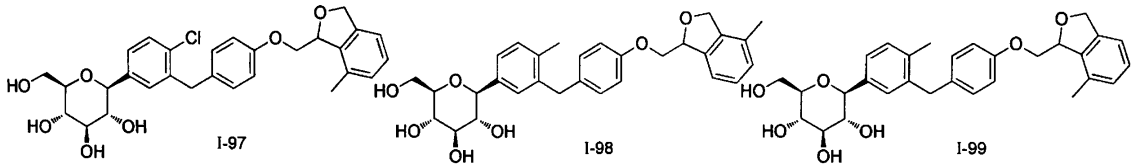
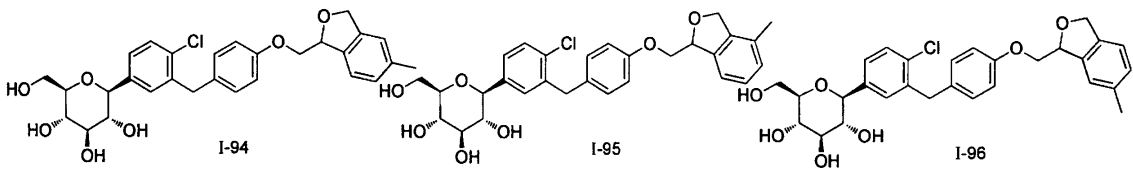
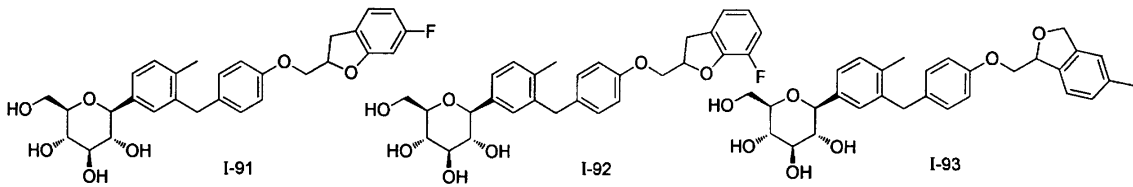
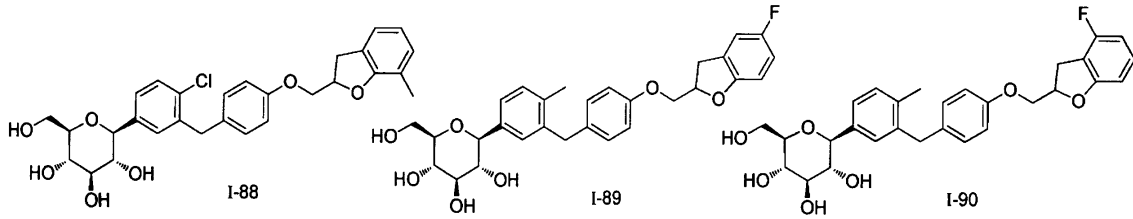
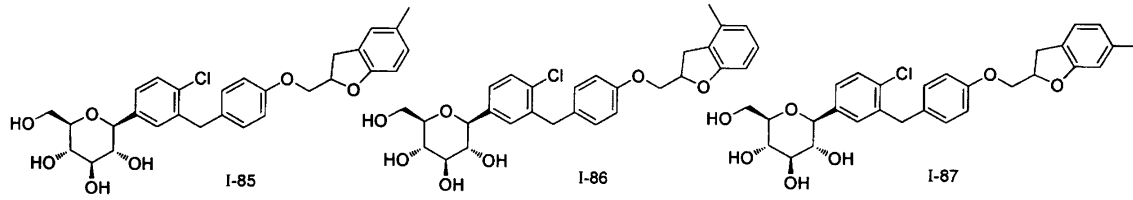


10

20

30

40

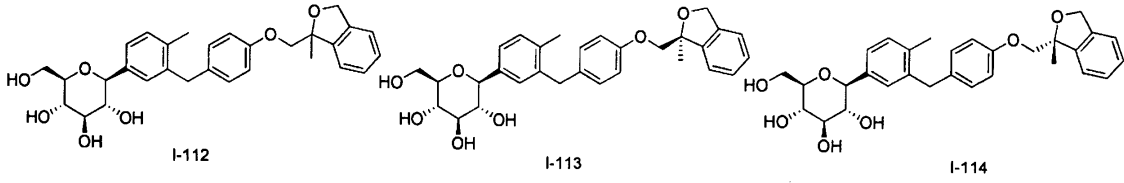
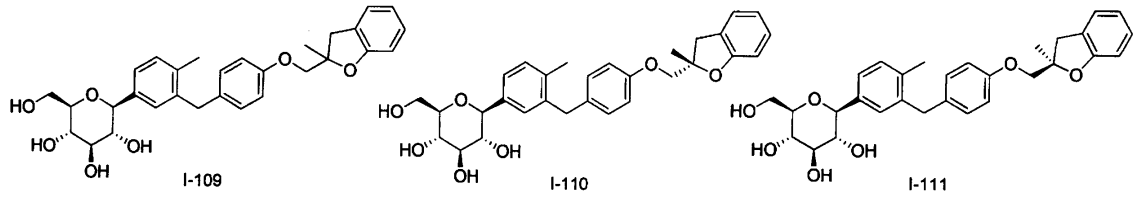


10

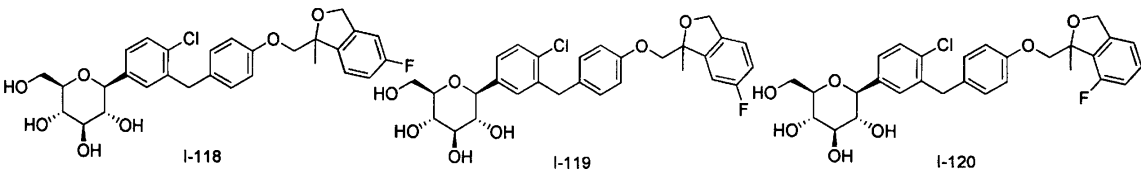
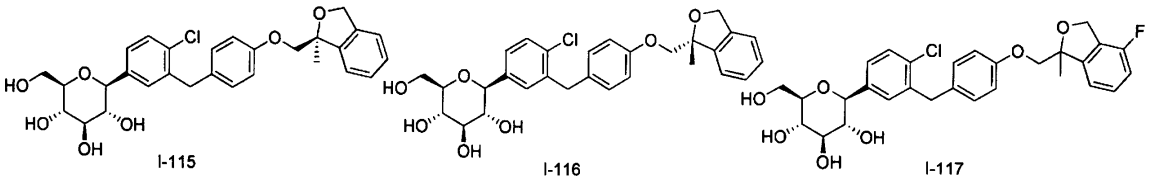
20

30

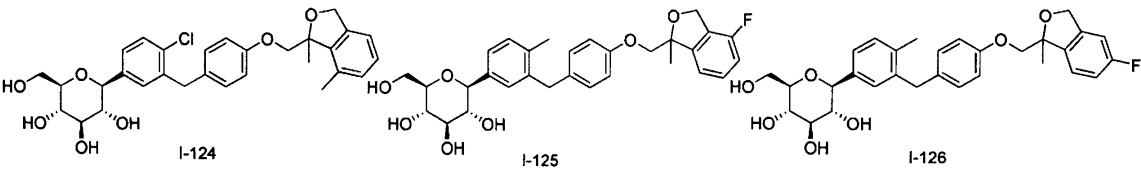
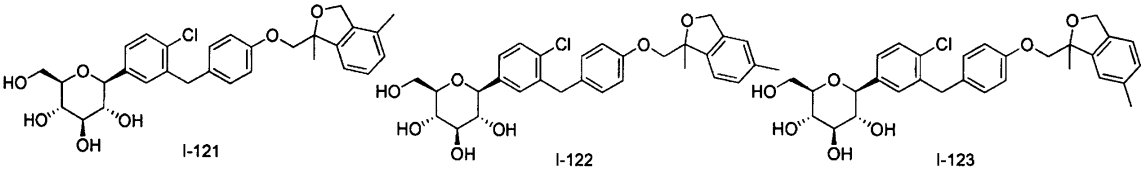
40



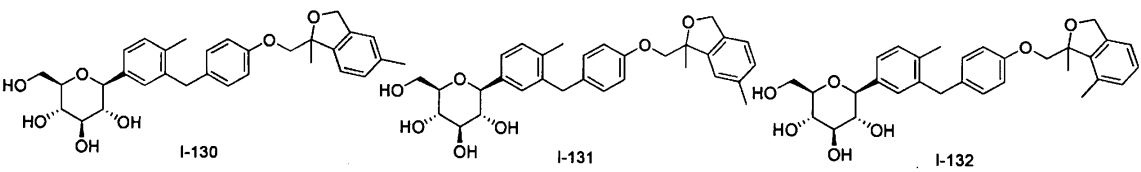
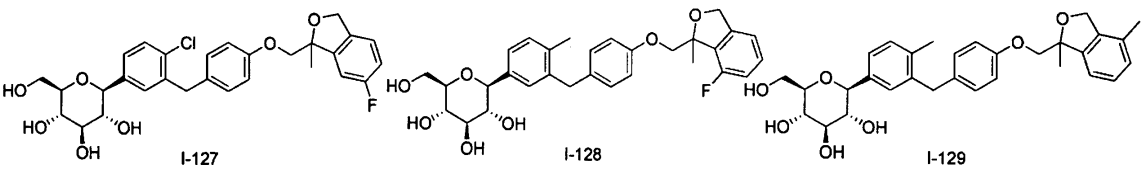
10



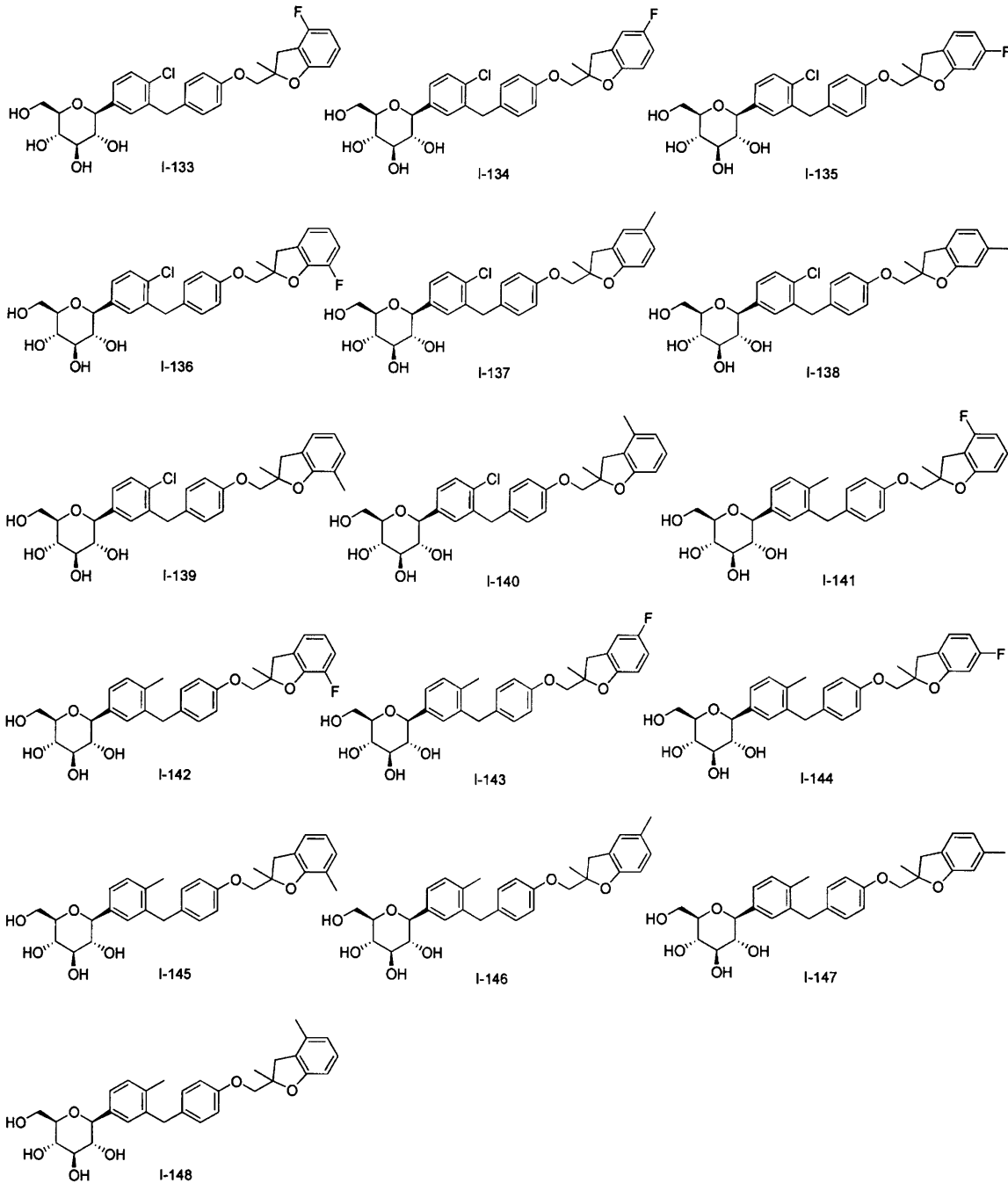
20



30



40



10

20

30

の中のいずれか1つの化合物であることを特徴とする請求項1に記載の式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩。

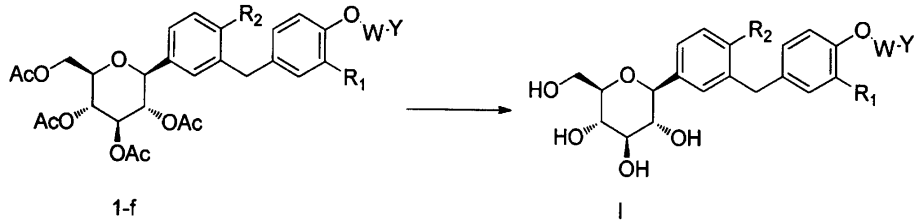
【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項に記載のC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、又は薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の方法、即ち、

方法一：溶剤中でアルカリの作用によって化合物1-fに対して脱アセチル保護基反応を行うステップを備える調整方法、

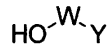
40

【化10】



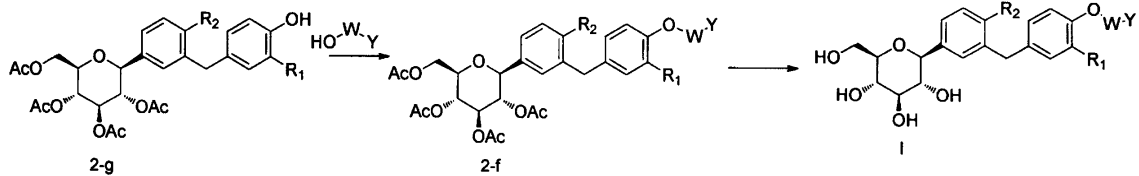
方法二：1) 溶剤中で縮合剤の作用によって化合物 2 - g と

【化11】



に対して Mitsunobu 反応を行い；2) 溶剤中でアルカリの作用によってステップ 1) から得た化合物 2 - f に対して脱アセチル保護基反応を行うステップを備える調整方法、

【化12】



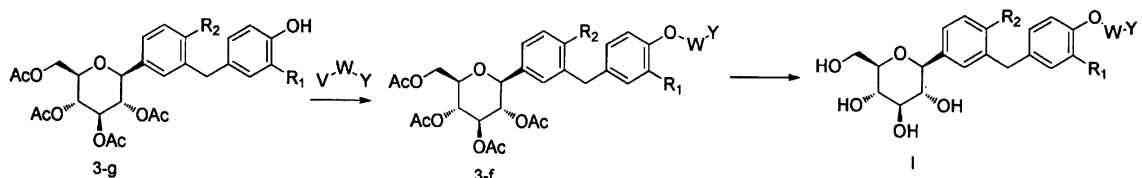
方法三：1、溶剤中でアルカリの作用によって化合物 3 - g と

【化13】



を混合して求核置換反応を行い；2、溶剤中でアルカリの作用によってステップ 1) から得た化合物 3 - f に対して脱アセチル保護基反応を行うステップを備え、

【化14】



その中において、V は塩素、臭素又はヨードである調整方法のうち任意の方法である調整方法。

【請求項6】

方法一において、前記脱アセチル保護基反応はナトリウムメトキシド及びメタノール系、又は水酸化リチウム、メタノール、テトラヒドロフラン及び水系を採用し、前記溶剤はメタノール又はメタノール、テトラヒドロフラン及び水の混合溶剤であり、混合溶剤を採用する場合、メタノール、テトラヒドロフラン及び水の体積比は 4 : 1 : 0.5 ~ 0.5 : 1 : 0.5 であり、前記アルカリはナトリウムメトキシド又は水酸化リチウムであり、前記アルカリと化合物 1 - f のモル比は 0.1 : 1 ~ 3 : 1 であり、前記反応温度は 10 ~ 30 であることを特徴とする請求項 5 に記載の調製方法。

【請求項7】

方法一において、前記脱アセチル保護基反応は、溶剤中で化合物 1 - e に対してアセチル保護反応を行ってから再結晶を行って前記化合物 1 - f を獲得するステップを備えるこ

10

20

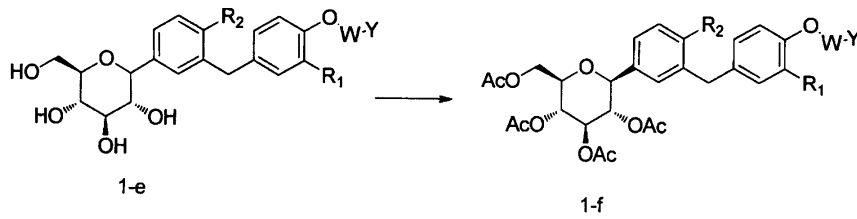
30

40

50

とを特徴とする請求項 5 に記載の調製方法。

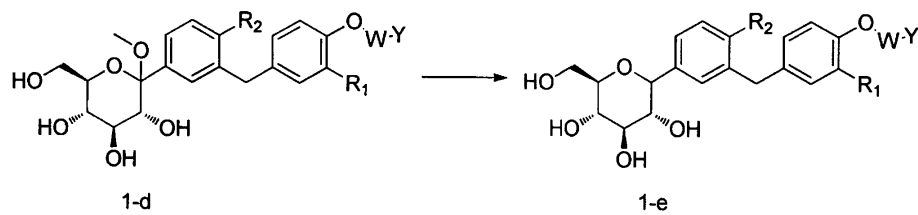
【化 1 5】



【請求項 8】

方法一において、前記脱アセチル保護基反応は、溶剤中で化合物 1 - d とトリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系を混合して還元反応を行うことにより前記化合物 1 - e を獲得するステップを備えることを特徴とする請求項 7 に記載の調製方法。

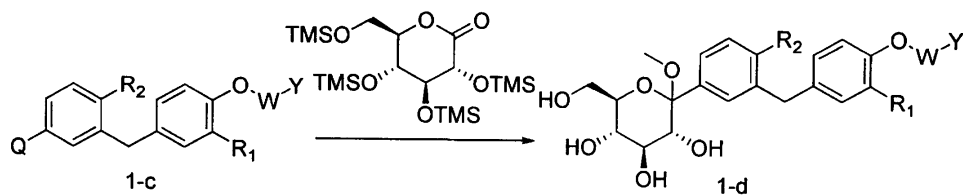
【化 1 6】



【請求項 9】

方法一において、前記脱アセチル保護基反応は、溶剤中で - 7 8 ~ - 6 0 の条件で化合物 1 - c と有機リチウム試薬を 0 . 5 ~ 1 時間混合反応してから、2 , 3 , 4 , 6 - 四 - O - (トリメチルシラン) - D - ピラングルコースケトンと混合し、1 0 ~ 3 0 の条件で再びメタンスルホン酸のメタノール溶液と混合して反応することにより化合物 1 - d を獲得するステップを備え、

【化 1 7】

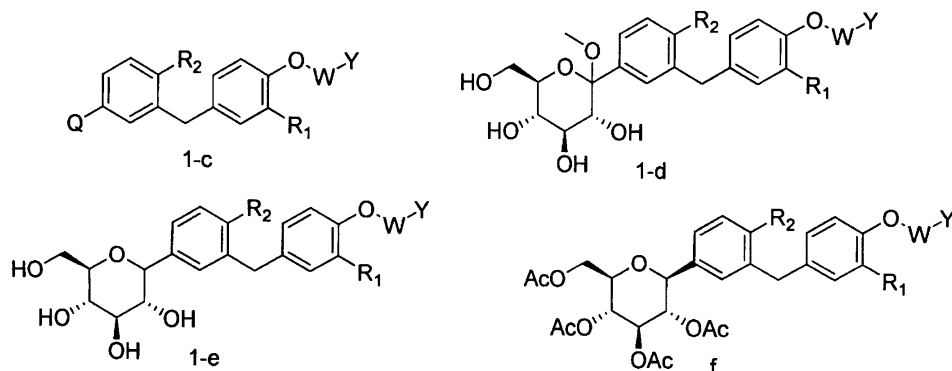


その中において、Q は臭素またはヨードであることを特徴とする請求項 8 に記載の調製方法。

【請求項 1 0】

以下の任意の構造を有する化合物であり、

【化 1 8】



10

20

30

40

50

その中において、Qは臭素またはヨードであり、R₁、R₂、W及びYは請求項1～4のいずれか一項に記載されたものと同じであることを特徴とする化合物。

【請求項11】

請求項1～4のいずれか一項に記載された式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容されるアクセサリを備えることを特徴とする薬物組成物。

【請求項12】

前記薬物組成物は他の種類の糖尿病治療薬物又は他の種類の治療剤をさらに備え、薬学的に許容される前記アクセサリは薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤であることを特徴とする請求項11に記載の薬物組成物。

10

【請求項13】

前記他の種類の糖尿病治療薬物又は他の種類の治療剤は、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、脂肪降下治療剤、肥満症治療剤及び高血圧症治療剤の中の一つ又は一種以上の治療剤であることを特徴とする請求項12に記載の薬物組成物。

【請求項14】

請求項1～4のいずれか一項に記載された式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩、又はSGLT阻害剤として使用される請求項11～13のいずれか一項に記載された薬物組成物。

【請求項15】

請求項1～4のいずれか一項に記載された式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩、又はSGLT媒介関連疾患を治療するための薬剤の調製に使用される請求項11～13のいずれか一項に記載された薬物組成物。

20

【請求項16】

請求項1～4のいずれか一項に記載された式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩、又は、II型糖尿病、I型糖尿、糖尿病合併症、肥満症、高血圧症及び糖尿病に関連する代謝性疾患のための薬剤の調製に使用される請求項11～13のいずれか一項に記載された薬物組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

[技術分野]

本発明は、C-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、プロドラッグ又は薬学的に許容される塩、その薬物組成物、調製方法及び応用に関する。

【0002】

[背景技術]

糖尿病は高血糖を特徴とする代謝性疾患であり、現在の世界的な発生率は年々増加し、そのうち、糖尿病患者の90%はII型糖尿病であり、過剰な肝グルコースの生成及び末梢インスリン抵抗性による高血糖(薬学進展、2003、27:88-91)である。現在、II型糖尿病に適用される最も常用される薬物は、スルホニル尿素(sulfonylurea)、ビグアニド(biguanide)、-炭素グルコシダーゼ阻害剤(-glucosidase inhibitor)及びインスリンなどがあり、これらは優れる血糖上昇制御効果及び血糖降下効果を有するが、体重増加、インスリン分泌減少、低血糖、胃腸不快感などのような多い薬物副作用が伴う。そのため、さらに安全であり、効果的な経口抗糖尿病薬を開発することが必要である。

40

【0003】

ナトリウム依存性グルコース輸送タンパク質(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)は人体の血糖安定を維持する上で重要な役割を果たしている。SGLT-1は主に小腸、腎臓、心臓及び脳内に分布されており、その主な生理機能は小腸でグルコースの吸収を完了することである。SGLT-2は腎臓近位尿管S1部位に特異的に分布されて約90%のグルコースを再吸収し、残った10%は近

50

位尿細管S3部位に位置するSGLT-1が完成するので、SGLT-2の活性を阻害することにより、腎臓がグルコースを再吸収することを特異的に遮断することができ、排尿する時に過剰なグルコースを排出して血糖を低下するとともに体重増加及び低血糖の危険が発生しない。そのため、SGLT、特にSGLT2阻害剤は有望な候補抗糖尿病薬である(Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11): 1531-1540、Am J Physiol Renal Physiol, 2001, 280: 10-18)。

【0004】

現在、多くのSGLT2阻害剤が開示されており、例えば、Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11): 1531-1540、Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol. 9, No. 7, 551-559、WO 01/27128、WO 02/083006、WO 03/099836、US 2003/0114390、WO 04/063209、WO 2005/012326、US 2005/0209166が挙げられる。そのうち、米国食品医薬品局に認可されて市販するSGLT-2阻害剤は、Johnson & Johnsonに属するxian-janssenのCanagliflozin(2013年3月29日に批准された)、AstraZenecaとBristol-Myers Squibb CompanyのDapagliflozin(2014年1月8日に批准された)があり、Boehringer-IngelheimとLillyのEmpagliflozinは、現在ではただヨーロッパ薬品管理局人用医薬製品委員会(CHMP)の市販批准(2014年3月21日に批准された)を獲得した。

【0005】

[発明の概要]

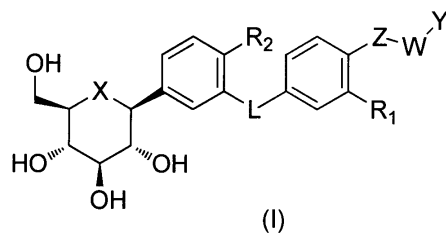
本発明が解決しようとする課題は、ナトリウム依存性グルコース輸送タンパク質(SGLT)に対して阻害作用があるC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、プロドラッグ又は薬学的に許容される塩、その薬物組成物、調製方法及び応用を提供する。

【0006】

本発明は、式Iに示されたC-アリアルグリコシド誘導体、その立体異性体、同位体置換誘導体、プロドラッグ又は薬学的に許容される塩を提供し、

【0007】

【化1】



【0008】

式中、XはO又はSであり、LはCH₂、CD₂、C=O又はCF₂であり、ZはCH₂、S、O又は単結合であり、Wは単結合又は(CH₂)_nであり、n=1、2又は3であり、

Yは二環式基であり、前記二環式基は好ましくは、C₅-₈シクロアルキル縮合C₆アリル、C₅-₈シクロアルキル縮合C₃-₅ヘテロアリル、C₃-₇ヘテロシクロアルキル縮合C₆アリル、C₃-₇ヘテロシクロアルキル縮合C₃-₅ヘテロアリル、C₆アリル縮合C₆アリル、C₃-₅ヘテロアリル縮合C₆アリル又はC₃-₅ヘテロアリル縮合C₃-₅ヘテロアリルであり、前記二環式基は以下の1つ又は複数の基によって任意の位置に置換されることができ：H、アルキル、CN、ハロゲン、CF₃、OH、アミノ、C₂-₆アルキニル、C₂-₆アルケニル、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、シクロアル

キル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルコキシ、アルキルアミノ、カルボニル、 COOH 、 COOR_7 、 COR_7 、 $\text{CONR}_7\text{R}_{7a}$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_7$ 、アリル、ヘテロアリル、アルキルスルホニル、アリルスルホニル又はヘテロアリルスルホニルであり、前記二環式基の置換基において、前記置換基はさらに以下の1つ又は複数の基によって置換されることができ：アルキル、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 CN 、アミノ、アルコキシ、ハロゲンアルコキシであり、

R_1 は、 H 、ハロゲン、 CN 、アルキル、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、 OCD_3 、 OC_2D_5 、 CF_3 であり、

10

R_2 は、 H 、アルキル、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 OH 、アミノ、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、 OCD_3 、 OC_2D_5 、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアミノ、カルボニル、 COOH 、 COOR_7 、 COR_7 、 $\text{CONR}_7\text{R}_{7a}$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_7$ 、アリル、ヘテロアリル、アルキルスルホニル、アリルスルホニル又はヘテロアリルスルホニルであり、

R_7 と R_{7a} はそれぞれ独立にアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルから選択されるか、又は R_7 と R_{7a} はそれらに結合されている N 原子とともに 3 - 7 員のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0009】

前記 R_2 がハロゲンである場合、前記ハロゲンは好ましくは塩素である。

20

R_7 と R_{7a} はそれらに結合されている N 原子とともに 3 - 7 員のヘテロシクロアルキルを形成し、前記 3 - 7 員のヘテロシクロアルキルはさらに 1 ~ 3 個の以下の原子又は基を含み、即ち N 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 である。

【0010】

R_7 と R_{7a} はそれらに結合されている N 原子とともに 3 - 7 員のヘテロシクロアルキルを形成し、前記 3 - 7 員のヘテロシクロアルキルはアルキル及び/又はメチルスルホニルに置換されることができる。

【0011】

本発明における Y において、前記 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル縮合 C_6 アリルは好ましくは、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル縮合 C_6 アリルであり、前記 C_{3-5} ヘテロアリル縮合 C_6 アリルは好ましくは C_{3-4} ヘテロアリル縮合 C_6 アリルである。

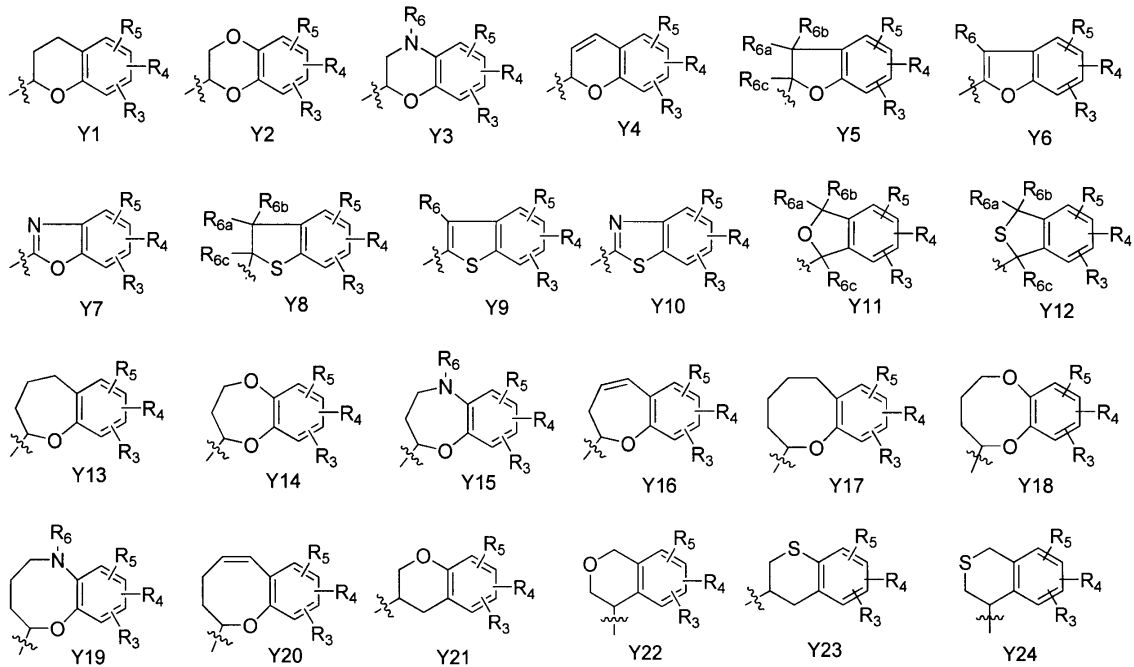
30

【0012】

本発明において、 Y はさらに好ましくは以下の $\text{Y}_1 \sim \text{Y}_4$ の中のいずれか1つであり、

【0013】

【化2】



10

20

【0014】

その中において、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_{6b} 及び R_{6c} はそれぞれ独立にH、アルキル、CN、ハロゲン、 CF_3 、OH、アミノ、 C_2-6 アルキニル、 C_2-6 アルケニル、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルコキシ、アルキルアミノ、カルボニル、 $COOH$ 、 $COOR_7$ 、 COR_7 、 $CONR_7R_{7a}$ 、 $-NHCOOR_7$ 、 $-NHOSO_2R_7$ 、アリル、ヘテロアリル、アルキルスルホニル、アリルスルホニル又はヘテロアリルスルホニルであり、

前記 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_{6b} 及び R_{6c} はさらに以下の任意の基によって置換されることができ、即ちアルキル、ハロゲン、 CF_3 、OH、CN、アミノ、アルコキシ、ハロゲンアルコキシであり、

前記 R_{6a} と R_{6b} はそれらに結合された原子とともに3-8員のシクロアルキル又は3-8員のヘテロシクロアルキルを形成することができる。前記3-8員のヘテロシクロアルキルは好ましくは1-3個の以下の原子又は基を含み、即ちN、O、S、SO、 SO_2 である。3-8員のシクロアルキル又は3-8員のヘテロシクロアルキルはアルキル及び/又はハロゲンによって置換されることができ。

【0015】

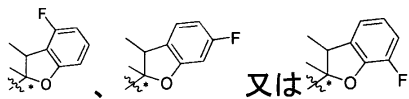
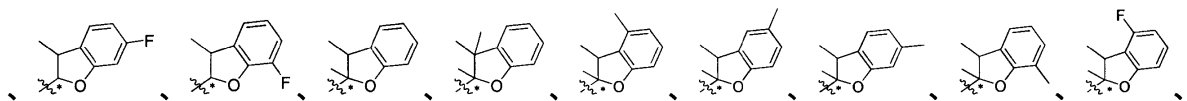
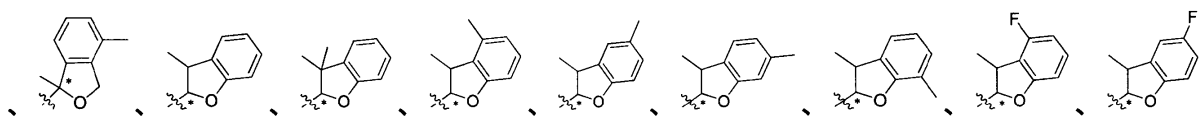
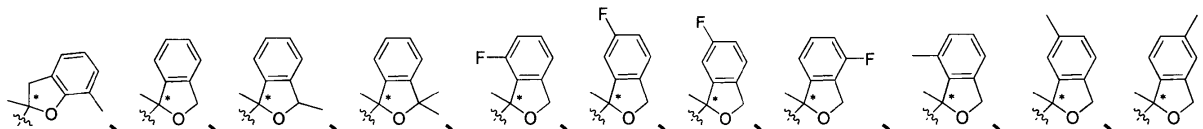
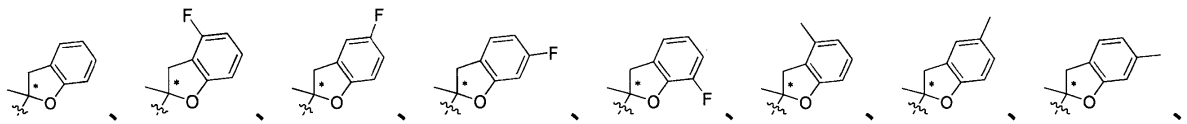
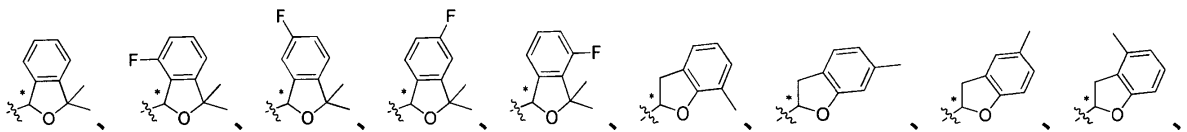
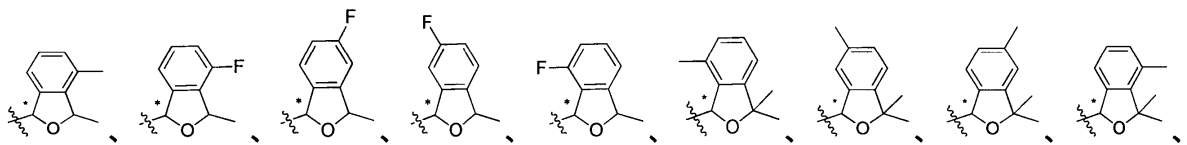
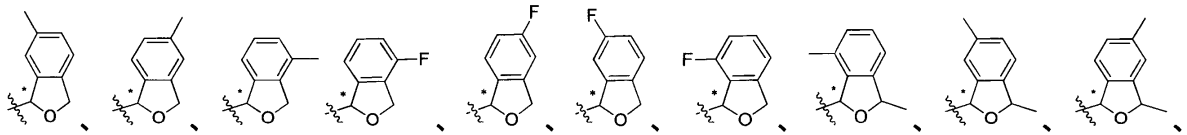
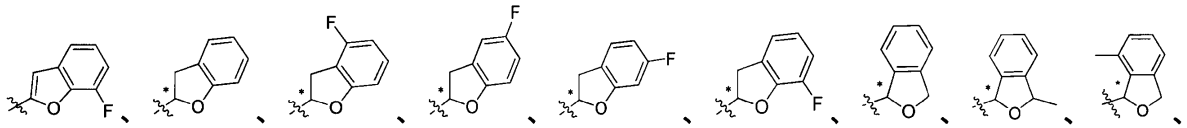
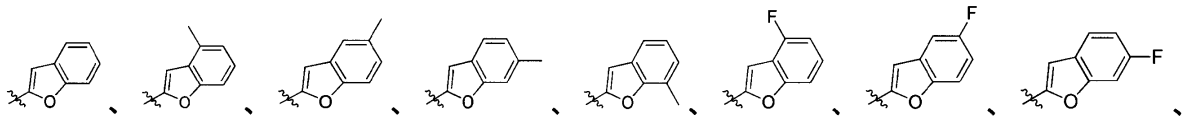
本発明において、前記Yは好ましくは、

【0016】

30

40

【化3】



10

20

30

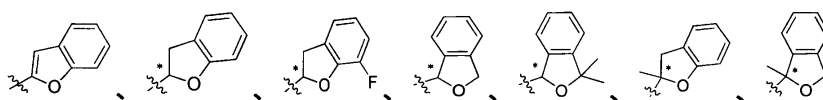
40

【0017】

であり、さらに好ましくは

【0018】

【化4】



50

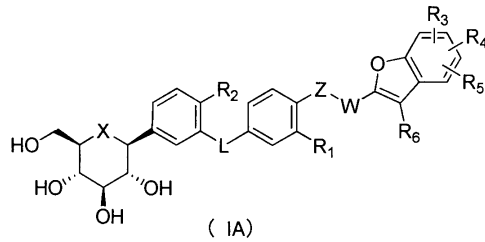
【 0 0 1 9 】

であり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備える。

式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体は好ましくは I A、I B 又は I C であり、

【 0 0 2 0 】

【 化 5 】



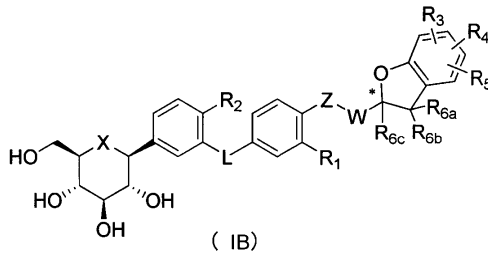
10

【 0 0 2 1 】

I A において、X は O であり、L は CH_2 であり、Z は O であり、W は $(\text{CH}_2)_n$ であり、n は 1 又は 2 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 は前述のように定義され、

【 0 0 2 2 】

【 化 6 】



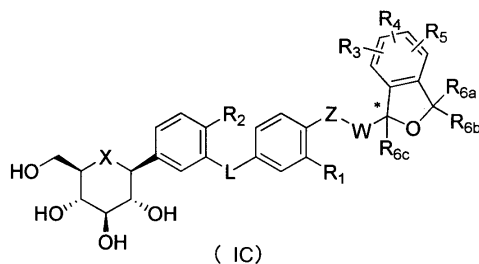
20

【 0 0 2 3 】

I B において、X は O であり、L は CH_2 であり、Z は O であり、W は $(\text{CH}_2)_n$ であり、n は 1 又は 2 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} は前述のように定義され、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備え、

【 0 0 2 4 】

【 化 7 】



30

40

【 0 0 2 5 】

I C において、X は O であり、L は CH_2 であり、Z は O であり、W は $(\text{CH}_2)_n$ であり、n は 1 又は 2 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} は前述のように定義され、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S型又はR型を備える。

【 0 0 2 6 】

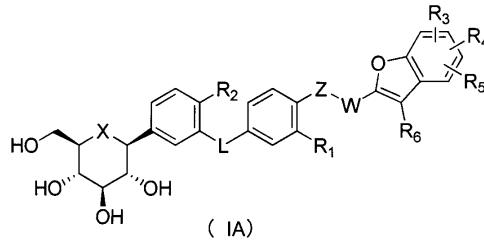
50

上述した I B 及び I C の一般式は*で標示された炭素の S 型絶対配置 (a b s o l u t e c o n f i g u r a t i o n)、R 型絶対配置及びラセミ体を備える。

式 I A に示された C-アリアルグリコシド誘導体は好ましくは

【 0 0 2 7 】

【 化 8 】



10

【 0 0 2 8 】

であり：

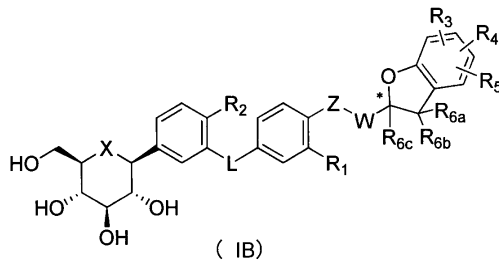
X は O であり、L は C H ₂ であり、Z は O であり、W は (C H ₂)_n であり、n は 1 又は 2 であり、R₁ は H 又は F であり、R₂ は H、F、C l、C N、C H₃ 又は O C H₃ であり、R₃、R₄、R₅ はそれぞれ独立に H、メチル又は F であり、R₆ は H である。

【 0 0 2 9 】

式 I B に示された C-アリアルグリコシド誘導体は好ましくは

【 0 0 3 0 】

【 化 9 】



30

【 0 0 3 1 】

であり：

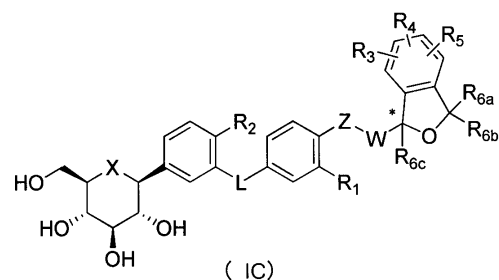
X は O であり、L は C H ₂ であり、Z は O であり、W は (C H ₂)_n であり、n は 1 又は 2 であり、R₁ は H 又は F であり、R₂ は H、F、C l、C N、C H₃ 又は O C H₃ であり、R₃、R₄、R₅ はそれぞれ独立に H、メチル又は F であり、R_{6a}、R_{6b}、R_{6c} はそれぞれ独立に H 又は C H₃ であり、*で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S 型又は R 型を備える。

【 0 0 3 2 】

式 I C に示された C-アリアルグリコシド誘導体は好ましくは

【 0 0 3 3 】

【 化 1 0 】



40

【 0 0 3 4 】

50

であり：

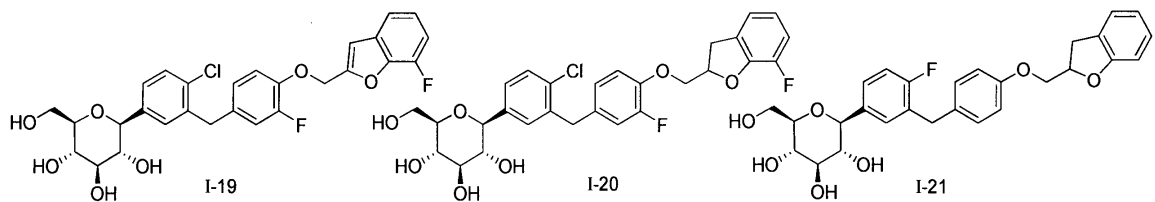
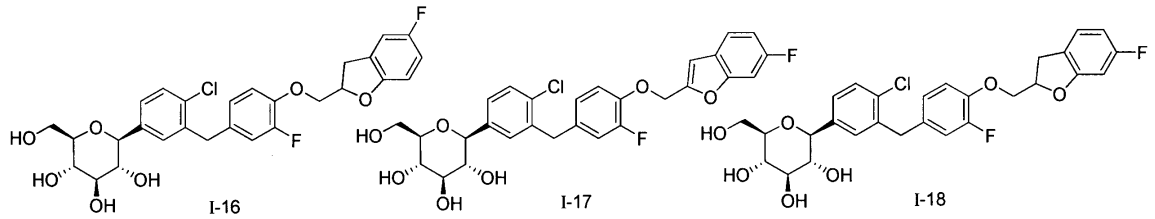
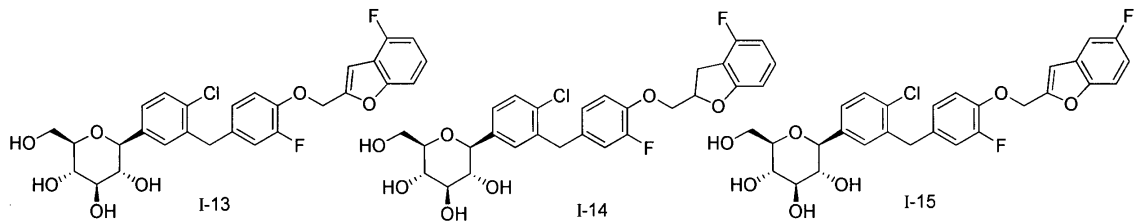
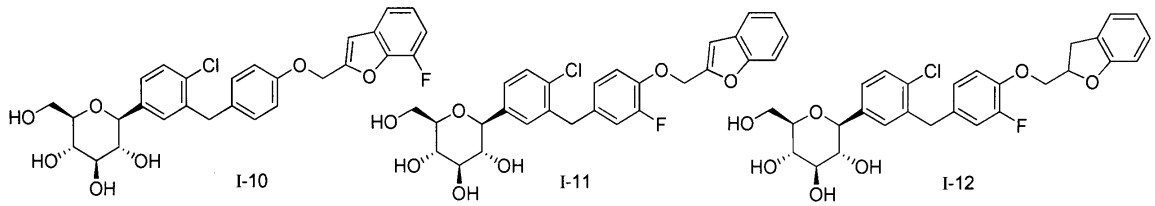
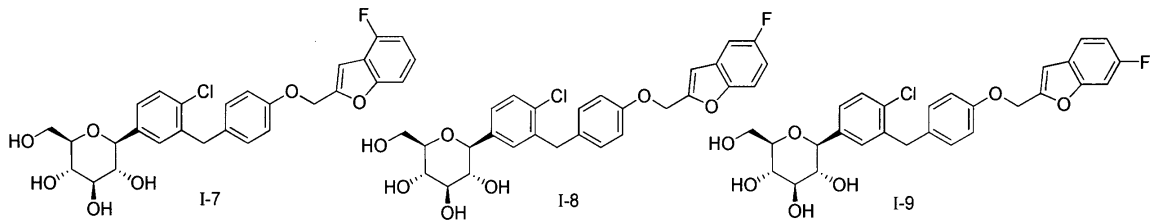
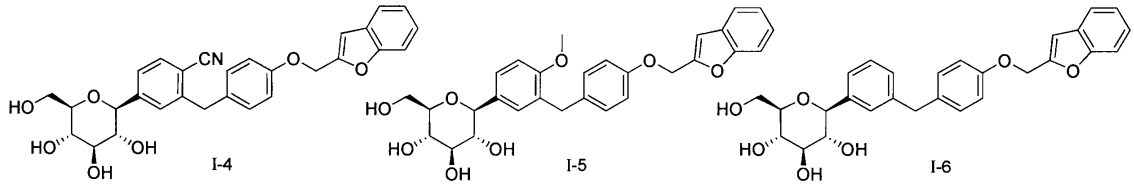
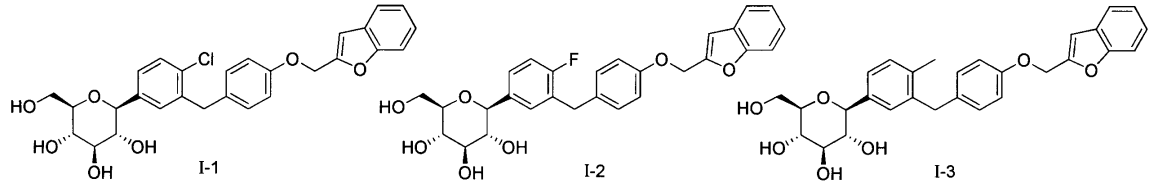
式 I C において、X は O であり、L は CH_2 であり、Z は O であり、W は $(\text{CH}_2)_n$ であり、n は 1 又は 2 であり、 R_1 は H 又は F であり、 R_2 は H、F、Cl、CN、 CH_3 又は OCH_3 であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ独立に H、メチル又は F であり、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} はそれぞれ独立に H 又は CH_3 であり、* で標示された炭素はキラル炭素であり、それはラセミ体、S 型又は R 型を備える。

【 0 0 3 5 】

式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体は以下の I - 1 ~ I - 1 4 8 の中のいずれか 1 つの化合物であり、即ち

【 0 0 3 6 】

【化 1 1】

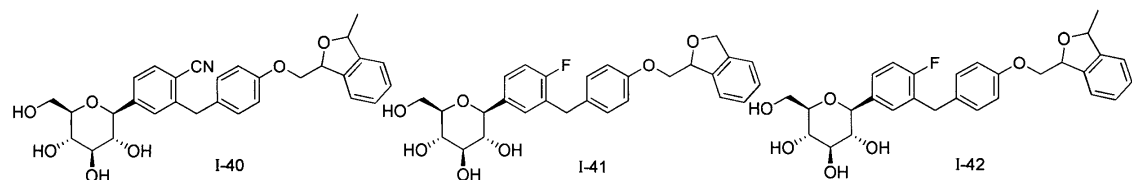
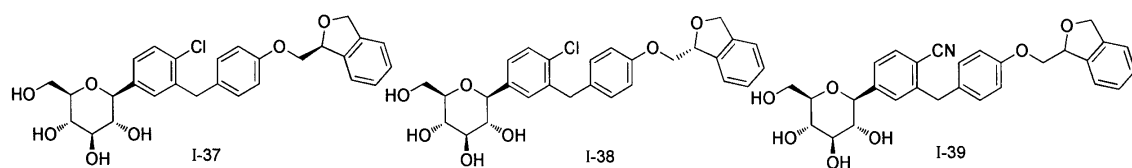
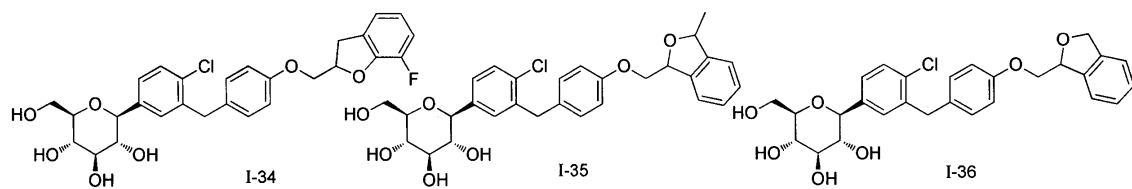
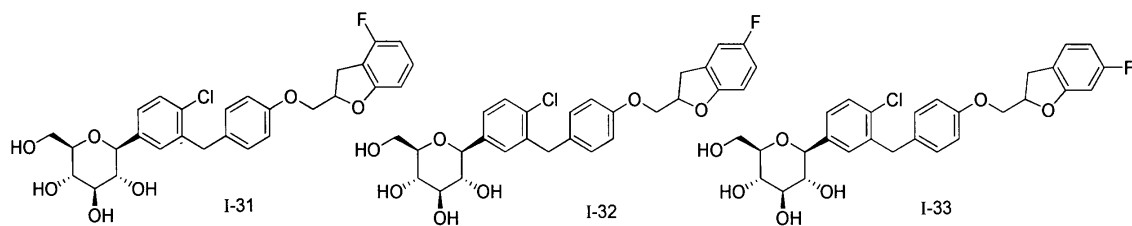
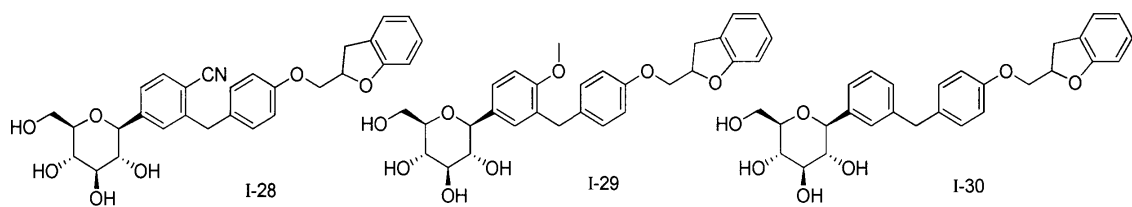
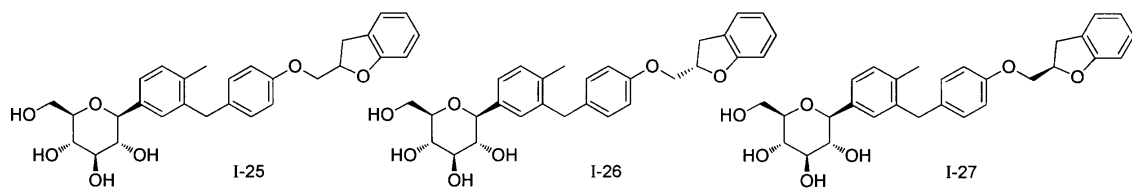
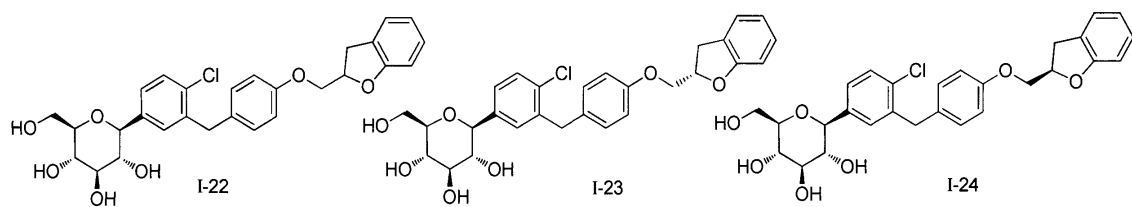


10

20

30

40

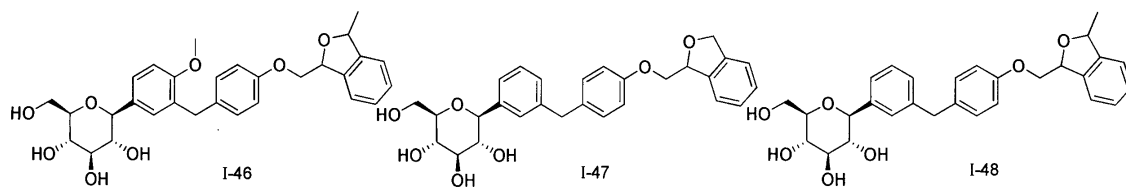
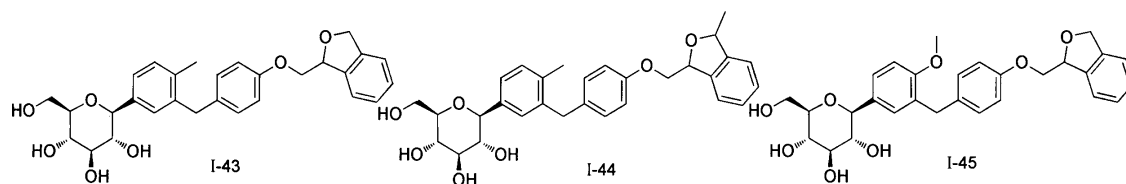


10

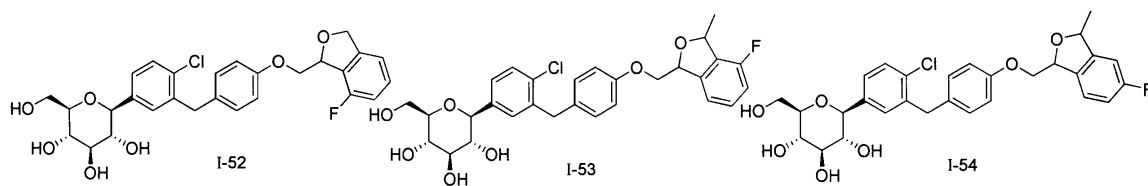
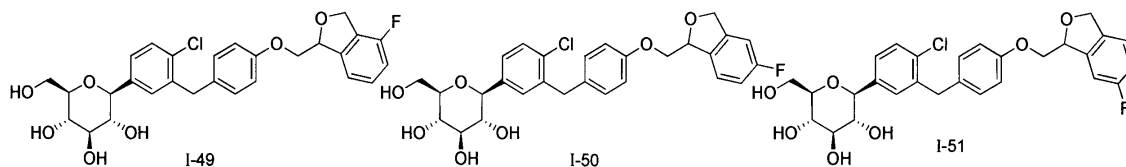
20

30

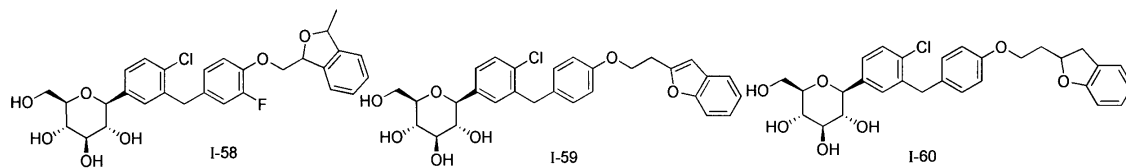
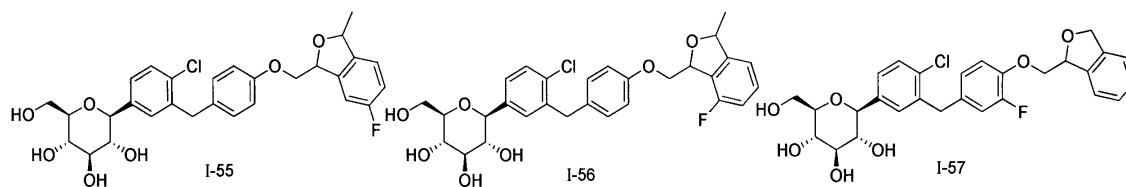
40



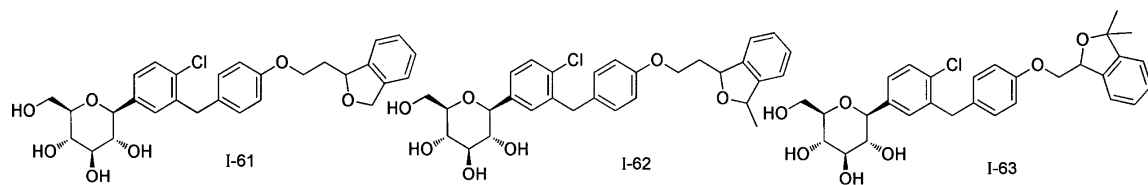
10

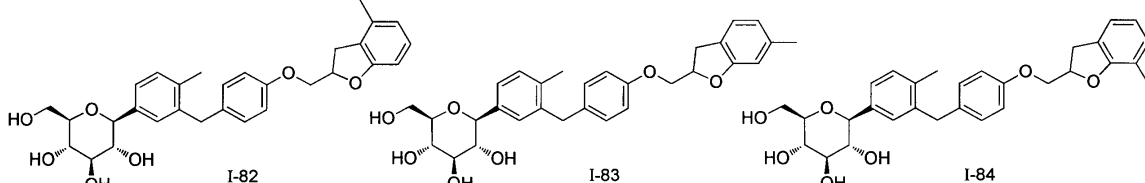
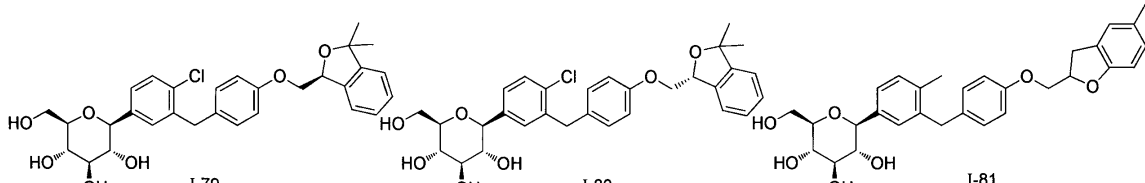
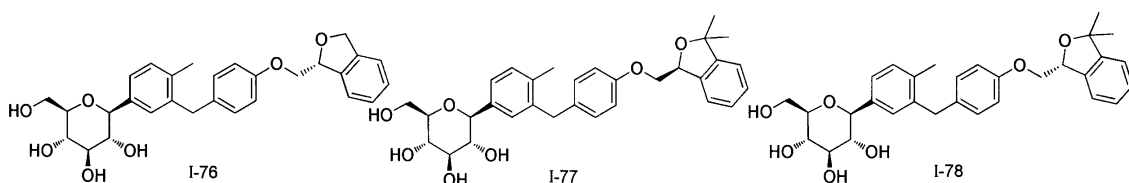
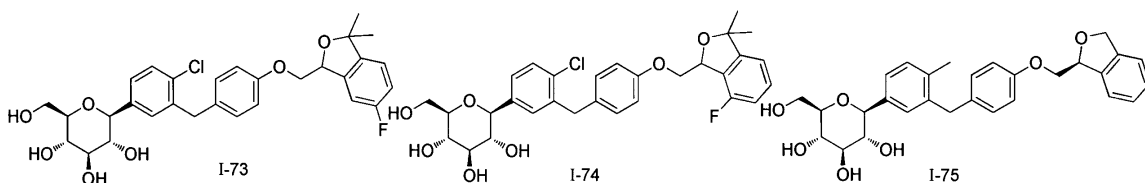
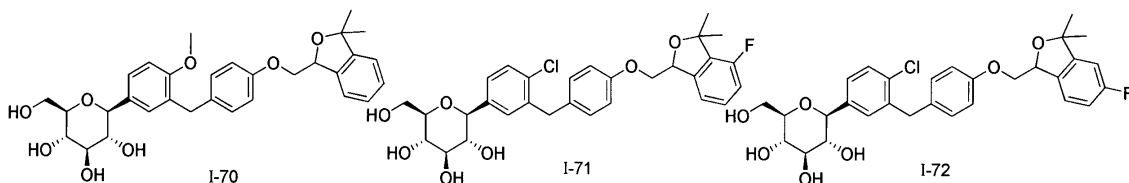
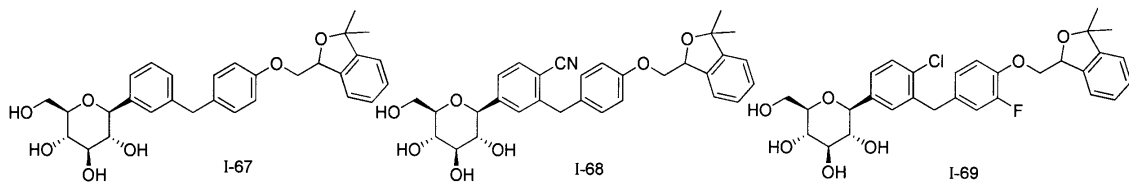
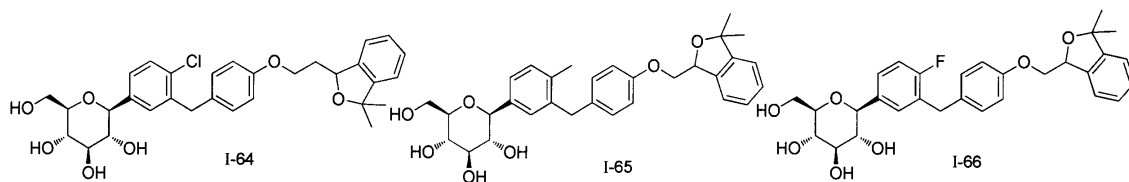


20



30



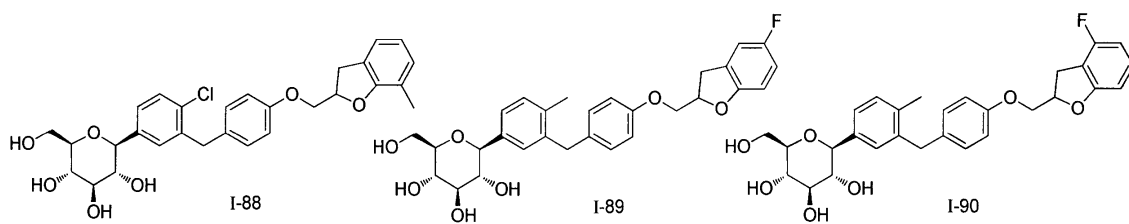
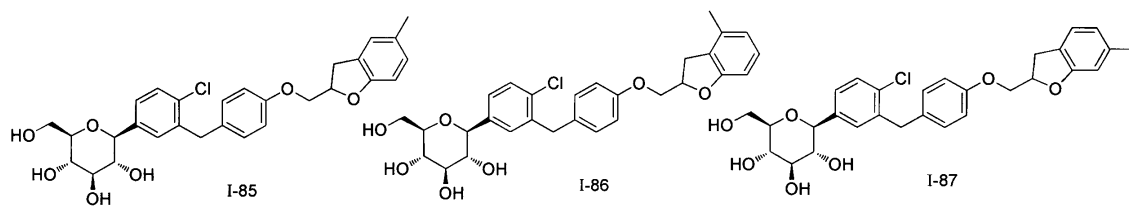


10

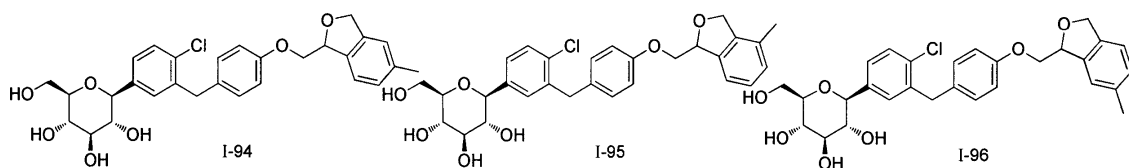
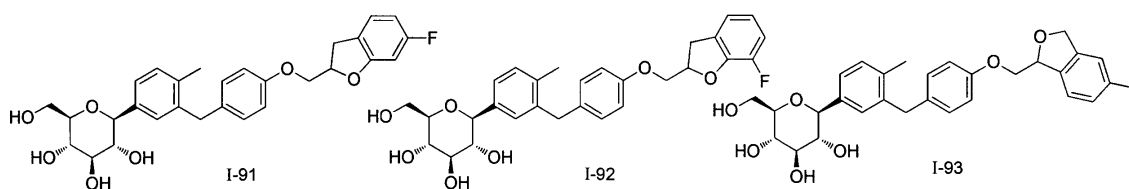
20

30

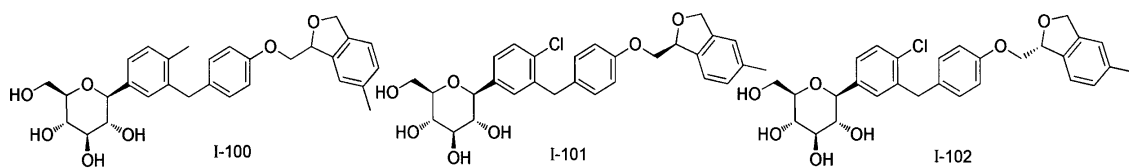
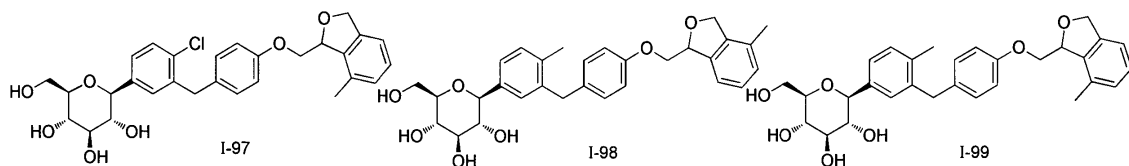
40



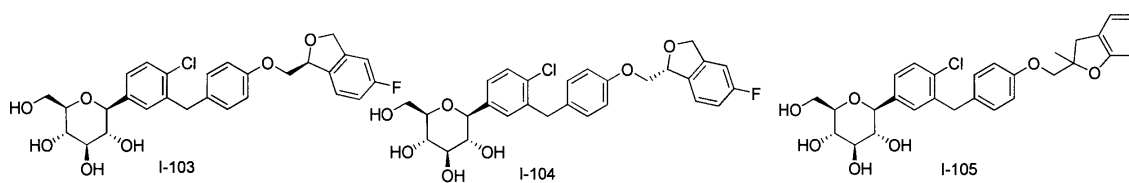
10

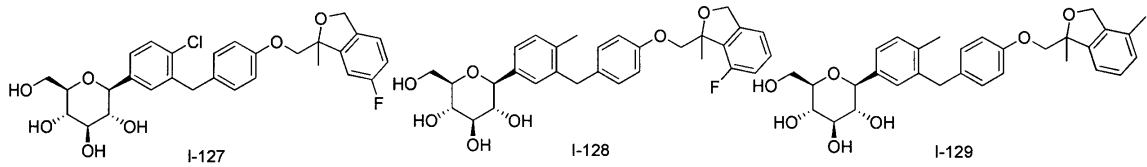
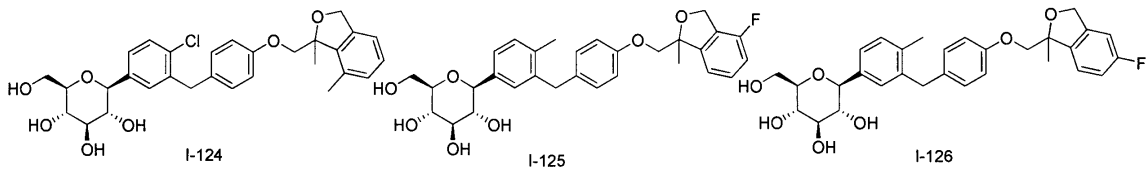
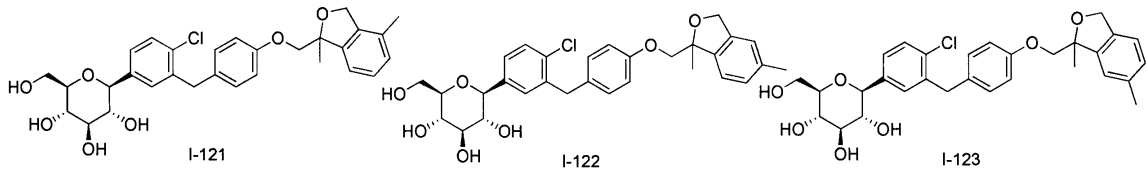
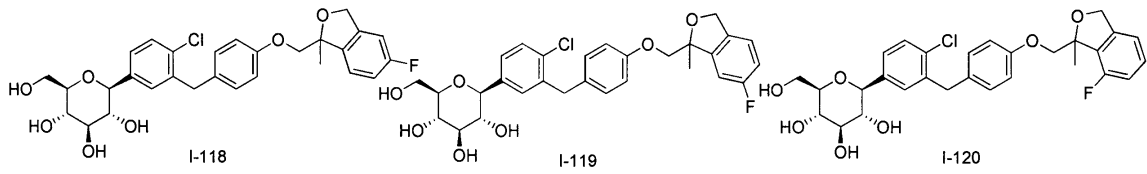
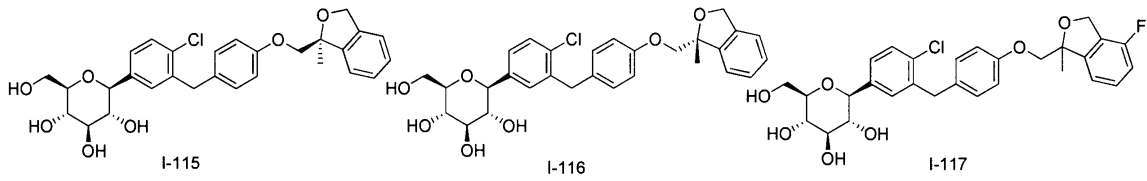
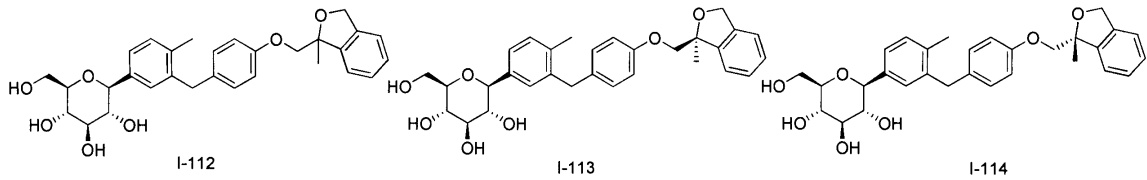
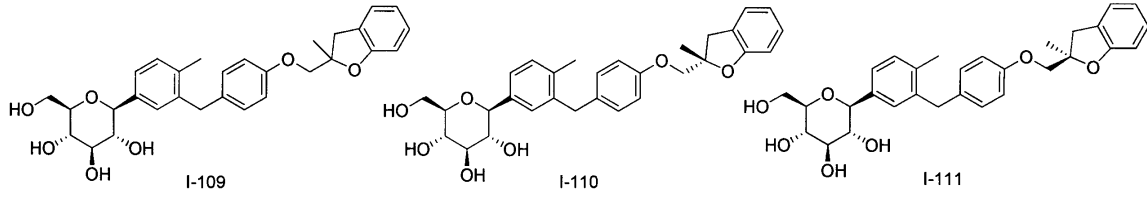
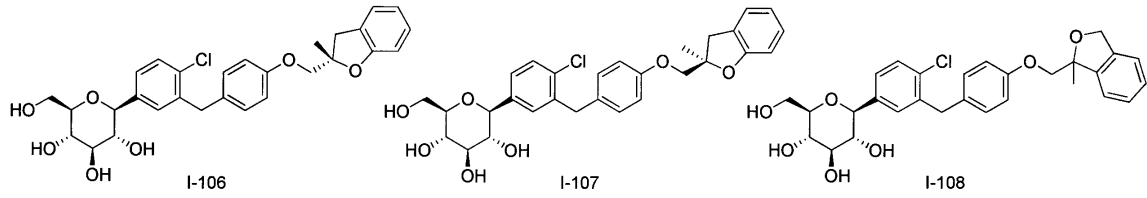


20



30



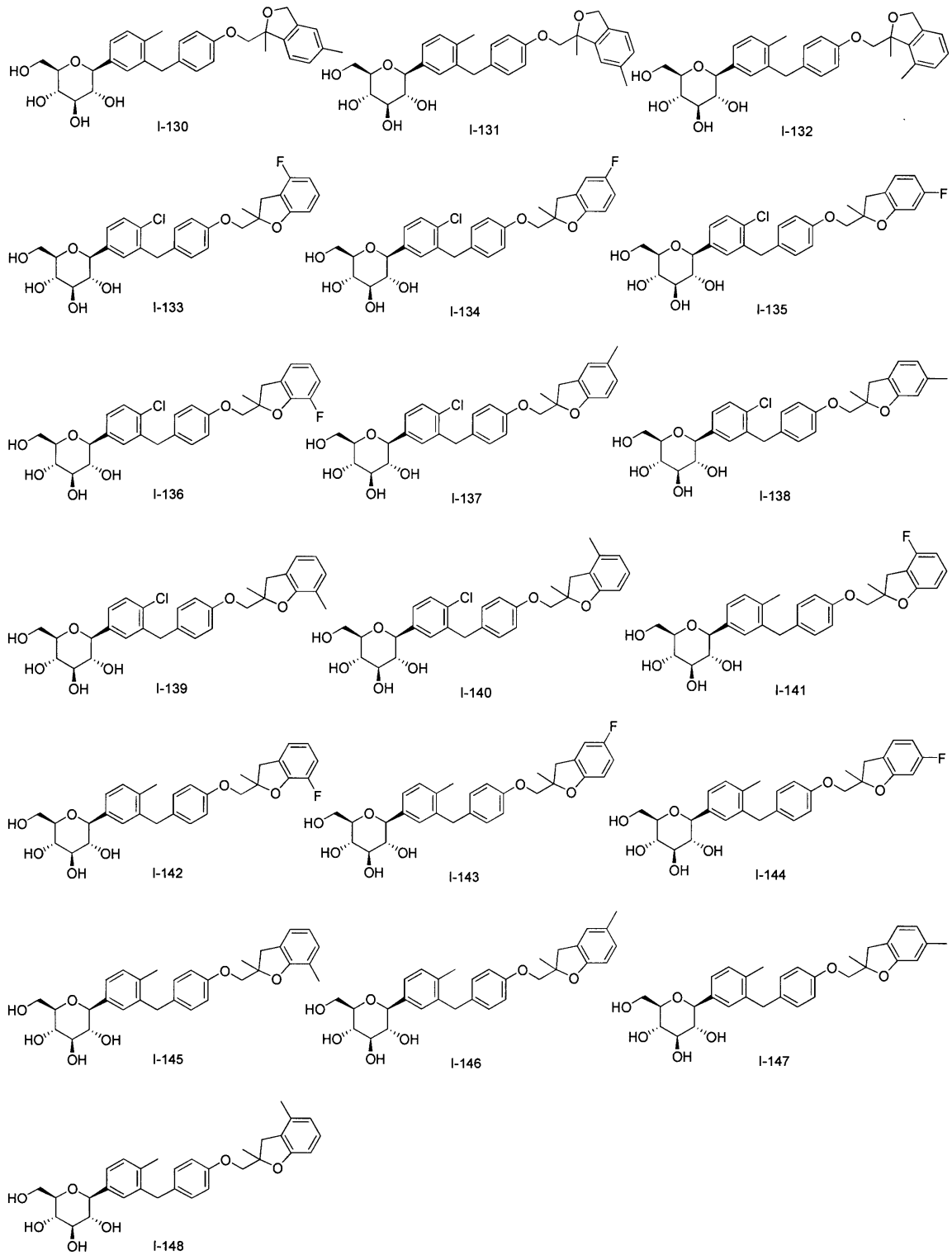


10

20

30

40



10

20

30

40

【 0 0 3 7 】

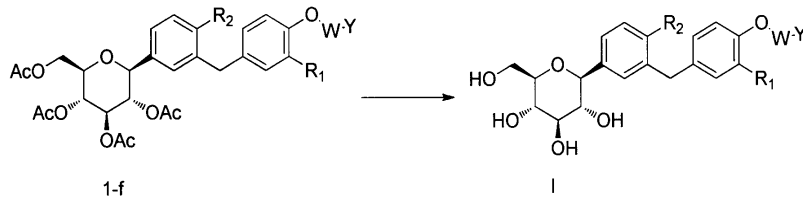
である。

本発明は式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体の調製方法を提供し、それは以下の任意の方法であり、

方法一、前記調製方法は以下のステップを備え、溶剤中でアルカリの作用によって化合物 1 - f に対して脱アセチル保護基反応を行い、

【 0 0 3 8 】

【化12】

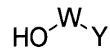


【0039】

方法二、前記調製方法は以下のステップを備え：1) 溶剤中で縮合剤の作用によって化合物 2 - g と

【0040】

【化13】

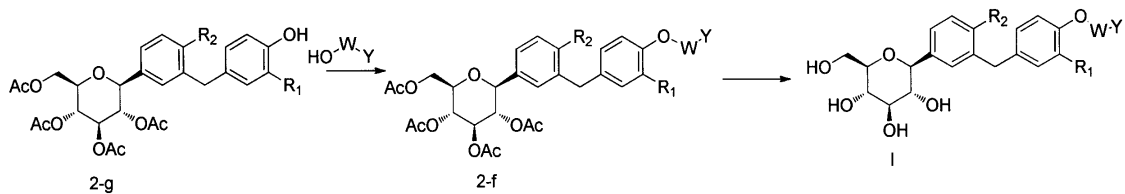


【0041】

に対して Mitsunobu 反応を行い；2) 溶剤中でアルカリの作用によってステップ 1) から得た化合物 2 - f に対して脱アセチル保護基反応を行い、

【0042】

【化14】



【0043】

方法三、前記調製方法は以下のステップを備え：1、溶剤中でアルカリの作用によって化合物 3 - g と

【0044】

【化15】

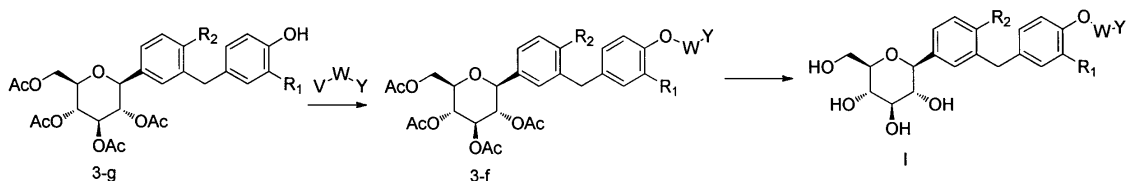


【0045】

を混合して求核置換反応を行い；2、溶剤中でアルカリの作用によってステップ 1) から得た化合物 3 - f に対して脱アセチル保護基反応を行い、

【0046】

【化16】



【0047】

V は塩素、臭素又はヨードであり、他の各基及び字母は前述のように定義される。

方法一において、上記した脱アセチル保護基反応の条件及びステップは本技術分野の通常の脱アセチル保護基反応の条件及びステップであることができ、本発明において、好ましくは以下の反応条件を選択し：溶剤は好ましくはメタノール又はメタノール、テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロフラン及び水の混合溶剤であり、混合溶剤を採用する場合、メタノール、テトラヒドロフラン及び水の体積比は好ましくは4 : 1 : 0.5 ~ 0.5 : 1 : 0.5であり、溶剤の用量は好ましくは5 ~ 15 mL / mmol 化合物 1 - f であり、アルカリは好ましくはアルカリ金属醇化物又はアルカリ金属オキシクロライドであり、アルカリはさらに好ましくはナトリウムメトキシド又は水酸化リチウムであり、アルカリと化合物 1 - f のモル比は好ましくは0.1 : 1 ~ 2 : 1であり、反応温度は好ましくは10 ~ 30 であり、反応はTLCによって検出することができ、一般的に化合物 1 - f が消える時を反応の終点として、好ましくは0.5 ~ 12時間であり、反応が終わってから後処理によって産物をさらに精製することができ、好ましくは以下のステップを備え：酢酸で反応物のpHを6 ~ 8にさせてから、減圧して溶剤を除去し、固体残渣は薄層調製プレート又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。薄層調製プレートで精製するか又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップ及び条件は本技術分野の通常の薄層調製プレートで精製するか又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップ及び条件である。本発明において、脱アセチル保護基反応は好ましくはナトリウムメトキシドとメタノール系、又は水酸化リチウム、メタノール、テトラヒドロフラン及び水系を採用する。水酸化リチウム、メタノール、テトラヒドロフラン及び水系において、メタノール、テトラヒドロフラン及び水の体積比は好ましくは4 : 1 : 0.5 ~ 0.5 : 1 : 0.5である。

10

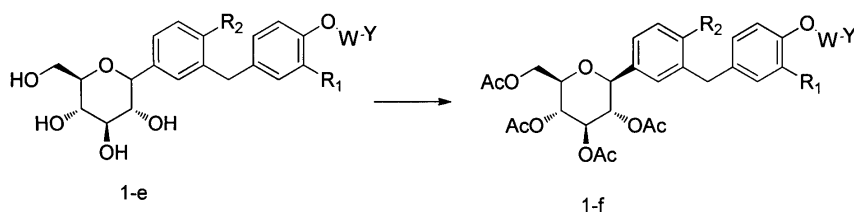
【0048】

方法一において、化合物 1 - f の調製方法は本技術分野におけるこのような反応の通常の方法であり、好ましくは以下のステップを備え：溶剤中で化合物 1 - e に対してアセチル保護反応を行ってから、再結晶を行い、

20

【0049】

【化17】



30

【0050】

アセチル保護反応は本技術分野の通常のアセチル保護反応であり、その反応条件及びステップは全て技術文献 J. Med. Chem. 2008, 51, 1145 - 1149 を参考することができ、本発明は好ましくは以下の条件を選択し：溶剤は好ましくはジクロロメタンであり、溶剤の用量は好ましくは5 ~ 20 mL / mmol 化合物 1 - e であり、アセチル保護反応において、アセチル保護試薬は好ましくは無水酢酸であり、アセチル保護試薬と化合物 1 - e のモル比は好ましくは5 : 1 ~ 20 : 1 である。再結晶のステップ及び条件において、採用する溶剤は好ましくは体積濃度が50%以上且つ100%未満のエタノール水溶液又は無水エタノールである。再結晶におけるエタノールの用量は好ましくは3 ~ 10 mL / mmol 化合物 1 - e である。再結晶の温度は好ましくは50 ~ 100 である。

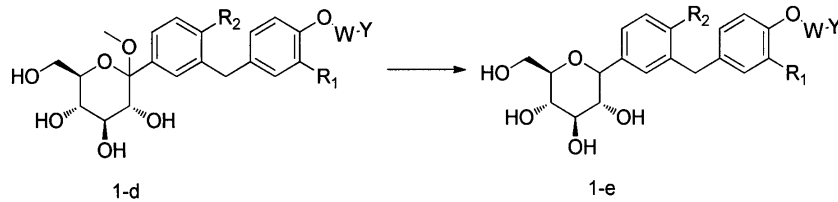
40

【0051】

方法一において、化合物 1 - e の調製方法は本技術分野におけるこのような反応の通常の方法であり、好ましくは以下のステップを備え：溶剤中で化合物 1 - d とトリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系を混合して還元反応を行う。

【0052】

【化18】



【0053】

溶剤は本技術分野におけるこのような反応の常用溶剤であり、好ましくはジクロロメタンとアセトニトリルの混合溶剤であり、ジクロロメタンとアセトニトリルの体積比は好ましくは1:1~2:1である。溶剤の用量は一般的に反応の進行に影響しなく、好ましくは5~15 mL/mmole化合物1-dである。トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系において、トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテルのモル比は好ましくは1:1~1.5:1である。トリエチルシランと化合物1-dのモル比は好ましくは1.5:1~3:1である。還元反応の温度は好ましくは-20~10である。反応過程はHPLC又はTLCによって検出することができ、一般的に化合物1-dが消える時を反応の終点として、好ましくは2~5時間である。反応が終わってから後処理によって産物をさらに精製することができ、好ましくは以下のステップを備え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で急冷反応を行ってから、反応系は有機溶剤で抽出し、有機相を乾燥させ、減圧して有機溶剤を除去して化合物1-eを得る。後処理によって得た化合物1-eは一般的に精製をしなく直接に次の反応に用いられる。

10

20

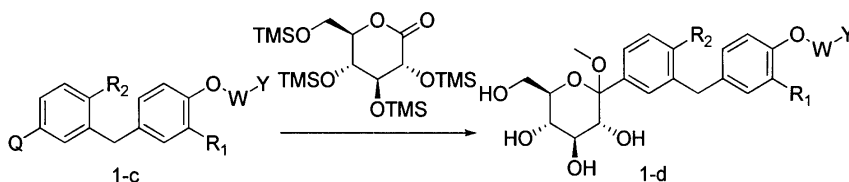
【0054】

方法一において、化合物1-dの調製方法は本技術分野におけるこのような反応の通常の方法であり、技術文献J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149を参考することができ、本発明において、好ましくは以下のステップを備え、溶剤中で-78~-60の条件で化合物1-cとアルカリ金属リチウム試薬を0.5~1時間混合反応してから、2,3,4,6-四-O-(トリメチルシラン)-D-ピラングルコースケトン(調製方法はJ. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149を参考することができる)と0.5~2時間(好ましくは1時間である)混合反応し、10~30の条件で再びメタンスルホン酸のメタノール溶液と混合して反応し、

30

【0055】

【化19】



40

【0056】

Qは臭素またはヨードである。

溶剤は本技術分野におけるこのような反応の常用溶剤であり、好ましくはテトラヒドロフランとトルエンの混合溶剤である。テトラヒドロフランとトルエンの混合溶剤において、テトラヒドロフランとトルエンの体積比は好ましくは1:1~1:4である。有機リチウム試薬は好ましくはtert-ブチルリチウム又はn-ブチルリチウムであり、R₂がCNである場合、有機リチウム試薬は好ましくはtert-ブチルリチウムを採用する。有機リチウム試薬と化合物1-cのモル比は好ましくは0.9:1~2:1である。2,3,4,6-四-O-(トリメチルシラン)-D-ピラングルコースケトンと化合物1-cのモル比は好ましくは1:1~1.5:1である。メタンスルホン酸のメタノール溶液

50

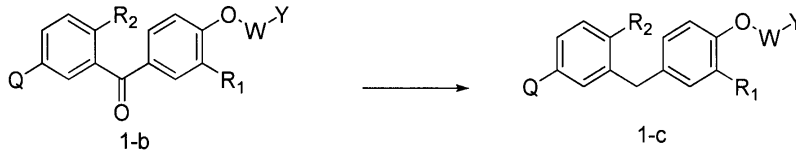
のモル濃度は好ましくは $0.5 \sim 1.2 \text{ mol/L}$ である。メタンスルホン酸と化合物 1 - c のモル比は好ましくは $1.2 : 1 \sim 3.0 : 1$ である。反応過程は HPLC 又は TLC によって検出することができ、一般的に化合物 1 - c が消える時を反応の終点とする。

【0057】

方法一において、化合物 1 - c の調製方法は以下のステップを備え、溶剤中で化合物 1 - d とトリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系を混合して還元反応を行い、

【0058】

【化20】



10

【0059】

その中において、Q は臭素またはヨードである。

溶剤は本技術分野におけるこのような反応の常用溶剤であり、好ましくは 1, 2 - ジクロロエタンとアセトニトリルの混合溶剤であり、その中において、1, 2 - ジクロロエタンとアセトニトリルの体積比は $1 : 2 \sim 2 : 1$ である。溶剤の用量は一般的に反応の進行に影響しなく、好ましくは $5 \sim 15 \text{ mL/mm ol}$ 化合物 1 - b である。トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系において、トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系のモル比は好ましくは $1.2 : 1 \sim 3 : 1$ である。トリエチルシランと化合物 1 - b のモル比は好ましくは $1.5 : 1 \sim 4 : 1$ である。反応温度は好ましくは $0 \sim 30$ である。還元反応の進呈は HPLC 又は TLC によって検出することができ、一般的に化合物 1 - b が消える時を反応の終点とする。還元反応が終わってから後処理ステップによって産物をさらに精製することができ、後処理ステップは好ましくは以下のステップを備え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で急冷反応を行ってから、反応系は有機溶剤で抽出し、有機相を乾燥させ、減圧して有機溶剤を除去して化合物 1 - e を得る。化合物 1 - e はシリカゲルカラムクロマトグラフィー又は再結晶で精製する。

20

【0060】

方法一において、化合物 1 - c の調製方法において、 R_2 が CN である場合、化合物 1 - c の調製方法は以下のステップ備え：溶剤中で先ず化合物 1 - b と水素化ホウ素ナトリウム及びメタノール系を混合して還元反応を行ってから、再びトリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテル系と混合して反応を行って化合物 1 - c を得る。水素化ホウ素ナトリウム及びメタノール系は本技術分野の通常の水素化ホウ素ナトリウム及びメタノール系であることができ、水素化ホウ素ナトリウムと化合物 1 - b のモル比は好ましくは $1 : 1 \sim 3 : 1$ であり、溶剤の用量は一般的に反応に影響しなく、好ましくは $5 \sim 20 \text{ mL/mm ol}$ 化合物 1 - b である。

30

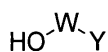
【0061】

方法一において、化合物 1 - b の調製方法は以下のステップ備え：溶剤にアルカリの存在する条件で化合物 1 - a と

40

【0062】

【化21】

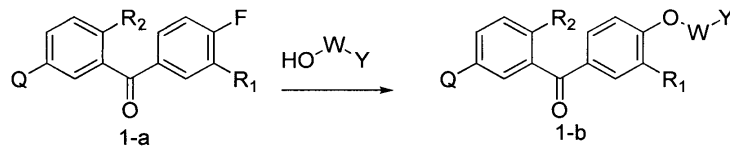


【0063】

を混合して求核置換反応を行い、

【0064】

【化22】



【0065】

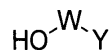
その中において、Qは臭素またはヨードである。

溶剤は本技術分野におけるこのような反応の常用溶剤であり、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。溶剤の用量は反応に影響しなければよく、好ましくは2~20 mL/mmole化合物1-aである。アルカリはアルカリ金属のアルコラートであることができ、好ましくはカリウムtert-ブトキシドである。アルカリのモル量は好ましくは化合物1-aの0.9~2.5倍である。

10

【0066】

【化23】



【0067】

と化合物1-aのモル比は好ましくは1.0:1~2.0:1である。反応温度は好ましくは20~50である。反応の進呈はHPLC又はTLCによって検出ことができ、一般的に化合物1-aが消える時を反応の終点として、好ましくは1~18時間である。反応が終わってから後処理ステップによって産物をさらに精製することができ、後処理ステップは好ましくは以下のステップを備え、有機溶剤で反応系を希釈してから、水と飽和食塩水で有機相を洗浄し、乾燥し、減圧して溶剤を除去して、化合物1-bを得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー又は再結晶で精製する。カラムクロマトグラフィー又は再結晶の方法及び条件は、本技術分野の通常のカラムクロマトグラフィー又は再結晶の方法及び条件を選択することができる。再結晶する時に採用する溶剤は、好ましくは体積濃度が50%以上且つ100%未満のエタノール水溶液又は無水エタノールである。溶剤の用量は好ましくは2~50 mL/mmoleである。

20

30

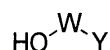
【0068】

方法二において、ステップ1)において、化合物2-gは本技術分野の通常の方法によって調製して得ることができ、例えば、WO2011/048148A2を参考してください。溶剤は本技術分野におけるこのような反応に常用される溶剤であり、好ましくはテトラヒドロフランである。溶剤の用量は反応の進行に影響しなければよく、好ましくは5~20 mL/mmole化合物2-gである。縮合剤は本技術分野におけるこのような反応に常用される縮合剤系であることができ、好ましくはトリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシラート(DEAD)、又はトリフェニルホスフィンとイソプロピルアゾジカルボキシラート(DIAD)である。トリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシラートのモル比は好ましくは1:1~1.5:1である。トリフェニルホスフィンとイソプロピルアゾジカルボキシラートのモル比は好ましくは1:1~1.5:1である。縮合剤と化合物2-gのモル比は好ましくは1:1~3:1である。

40

【0069】

【化24】



【0070】

と化合物2-gのモル比は好ましくは1:1~3:1である。Mitsunobu反応の反応温度は好ましくは0~30である。反応進呈はTLC又はHPLCによって検出

50

することができ、一般的に化合物 2 - g が消える時を反応の終点として、好ましくは 2 ~ 15 時間である。反応が終わってから後処理ステップによって産物をさらに精製することができ、後処理ステップは好ましくは以下のステップを備え、有機溶剤で反応系を希釈してから、塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で有機相を洗浄し、乾燥し、減圧して溶剤を除去して、化合物 2 - g を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップと条件は本技術分野の通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップと条件を選択する。

【0071】

方法二において、ステップ 2) において、脱アセチル保護基反応の条件及びステップは本技術分野の通常の脱アセチル保護基反応の条件及びステップであり、本発明の条件及びステップは好ましくは上述した方法一の脱アセチル保護基反応の条件及びステップと同じである。

10

【0072】

方法三において、ステップ 1 において、化合物 3 - g は本技術分野の通常の方法によって調製して得ることができ、例えば、WO 2011/048148A2 を参考してください。溶剤は本技術分野におけるこのような反応に常用される溶剤であり、好ましくは N , N - ジメチルホルムアミド溶液又はジメチルスルホキシドである。溶剤の用量は一般的に反応の進行に影響しなく、好ましくは 5 ~ 20 mL / mmol 化合物 3 - g である。アルカリは好ましくは炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。アルカリと化合物 3 - g のモル比は好ましくは 1 ~ 2 . 5 である。

20

【0073】

【化 25】



【0074】

と化合物 3 - g のモル比は好ましくは 1 ~ 2 . 5 である。求核置換反応の温度は好ましくは 40 ~ 65 である。求核置換反応の進呈は T L C 又は H P L C によって検出することができ、一般的に化合物 3 - g が消える時を反応の終点として、好ましくは 2 ~ 15 時間である。反応が終わってから後処理ステップによって産物をさらに精製することができ、後処理ステップは好ましくは以下のステップを備え、酢酸エチルで反応系を希釈してから、塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で有機相を洗浄し、乾燥し、減圧して溶剤を除去して、化合物 3 - g を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップと条件は本技術分野の通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するステップと条件を選択する。

30

【0075】

方法三において、ステップ 2 において、脱アセチル保護基反応の条件及びステップは本技術分野の通常の脱アセチル保護基反応の条件及びステップであり、本発明の条件及びステップは好ましくは上述した方法一の脱アセチル保護基反応の条件及びステップと同じである。

40

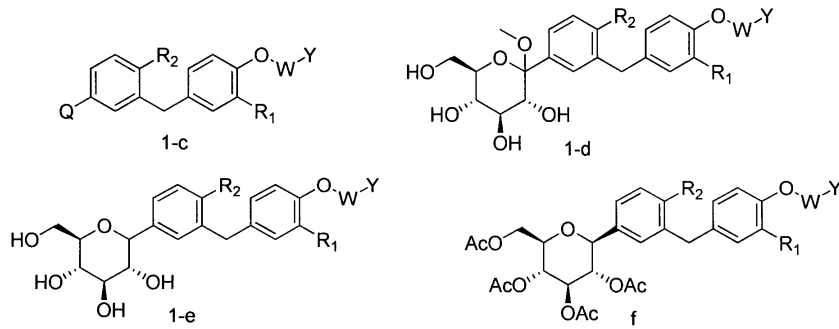
【0076】

本発明に係わる化合物は全て上述した方法一によって調製して得ることができる。

本発明はさらに以下の任意の構造を有する化合物に係わる：

【0077】

【化26】



10

【0078】

その中において、各基は上述したように定義し、化合物 f は化合物 1 - f、化合物 2 - f 又は化合物 3 - f であることができる。

特記しない限り、本発明に出現される以下の用語は以下の意味を有する。

【0079】

用語「アルキル」は 1 ~ 20 個の炭素原子を含む飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素基 (hydrocarbon) を意味し、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子であり、さらに好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、4,4-ジメチルペンチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ウンデシル、ドデシル及びそれらの種々の異性体などである。

20

【0080】

用語「シクロアルキル」は 3 ~ 20 個の炭素原子を含む飽和又は部分不飽和 (1つ又は2つの二重結合 (double bond) を含む) の単環式、二環式又は三環式炭化水素基を意味し、好ましくは 3 - 10 員単環アルキルであり、さらに好ましくは 5 - 8 員単環アルキルであり、例えば、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、ボルニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニルなどである。用語「C₅₋₈シクロアルキル」は 5 ~ 8 個の炭素原子を含むシクロアルキルを意味する。

30

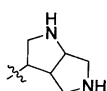
【0081】

用語「ヘテロシクロアルキル」は炭素原子及び窒素、酸素又は硫黄などから選択されるヘテロ原子からなる飽和又は部分不飽和 (1つ又は2つの二重結合 (double bond) を含む) の非芳香族環状基であり、この環状基は単環式、二環式又は三環式基であることができ、好ましくは 3 - 10 員ヘテロシクロアルキルであり、さらに好ましくは 5 - 8 員ヘテロシクロアルキルであり、最も好ましくは 5 - 8 員単環ヘテロシクロアルキルである。本発明において、ヘテロシクロアルキルの中のヘテロ原子の個数は好ましくは 1 又は 2 であり、ヘテロシクロアルキルの中の窒素、酸素又は硫黄原子は任意に酸化されることができる。さらに窒素原子は他の基に置換されて第三級アミン (tertiary amine) 又は第四級アンモニウム塩 (quaternary ammonium salt) を形成する。例えば、アジリジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-S-オキシド-4-イル、ピペリジン-1-イル、N-アルキルピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、N-アルキルピロリジン-2-イル、ピペラジン-1-イル、4-アルキルピペラジン-1-イル、

40

【0082】

【化27】



【0083】

50

及び

【0084】

【化28】



【0085】

などである。

用語「 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル」は3～7個の炭素原子を含む単環ヘテロシクロアルキルを意味し、その中のヘテロ原子の個数は1～2である。用語「 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル」は4～5個の炭素原子を含む単環ヘテロシクロアルキルを意味し、その中のヘテロ原子の個数は1～2である。

10

【0086】

用語「シクロアルキルアルキル」はシクロアルキルトと母核構造の間はアルキルによって接続されることを意味する。だから、「シクロアルキルアルキル」は上述したアルキルとシクロアルキルの定義を含む。

【0087】

用語「ヘテロシクロアルキルアルキル」はヘテロシクロアルキルと母核構造の間はアルキルによって接続されることを意味する。だから、「ヘテロシクロアルキルアルキル」は上述したアルキルとヘテロシクロアルキルの定義を含む。

20

【0088】

用語「アルコキシ」は酸素架橋によって結合された上記した炭素原子数を有する環状又は非環状アルキルを意味し、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシを含む。だから、「アルコキシ」は上述したアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルの定義を含む。

【0089】

用語「シクロアルキルアルコキシ」はシクロアルキルがアルコキシの中のアルキルの上の水素を置換して形成されたグループである。だから、「シクロアルキルアルコキシ」は上述したシクロアルキル及びアルコキシの定義を含む。

【0090】

用語「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」はヘテロシクロアルキルがアルコキシの中のアルキルの上の水素を置換して形成されたグループである。だから、「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」は上述したヘテロシクロアルキル及びアルコキシの定義を含む。

30

【0091】

用語「アルケニル」は少なくとも1つの炭素-炭素二重結合(double bond)を含む直鎖状、分岐状又は環状の非芳香族炭化水素基(hydrocarbon)を意味する。その中に1～3個の炭素-炭素二重結合が存在することができ、好ましくは1つの炭素-炭素二重結合が存在する。用語「 C_{2-6} アルケニル」は2～6個の炭素原子を有するアルケニルを意味し、エテニル、プロベニル、ブテニル、2-メチルブテニル及びシクロヘキセニルを備える。前記アルケニルは置換されることができる。

40

【0092】

用語「アルキニル」は少なくとも1つの炭素-炭素三重結合(triple bond)を含む直鎖状、分岐状又は環状炭化水素基(hydrocarbon)を意味する。その中に1～3個の炭素-炭素三重結合が存在することができ、好ましくは1つの炭素-炭素三重結合が存在する。用語「 C_{2-6} アルキニル」は2～6個の炭素原子を有するアルキニルを意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルを備える。

【0093】

用語「アリル」はいかなる安定な6-10員単環式、二環式芳香族基を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2,3-二水素化インデン又はピフェニルなどである。用語「 C_6 アリル」は6員単環アリルを意味し、例えば、フェニルである

50

【0094】

用語「ヘテロアリル」は、環内に少なくとも1つの炭素原子は窒素、酸素又は硫黄から選択されるヘテロ原子に置換されて形成された芳香族環グループを意味し、5 - 7員単環構造又は7 - 12員二環構造であることができ、好ましくは5 - 6員ヘテロアリルである。本発明において、ヘテロ原子の個数は好ましくは1又は2であり、インダゾリル、イソインダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニルなどを備える。用語「C₃₋₅ヘテロアリル」は3～5個の炭素原子を含む単環ヘテロアリルを意味し、その中のヘテロ原子の個数は1～2個である。用語「C₃₋₄ヘテロアリル」は3～4個の炭素原子を含む単環ヘテロアリルを意味し、その中のヘテロ原子の個数は1～2個である。

10

【0095】

用語「二環式基」は2つの環状構造を有し且つお互いに隣接する2つの原子を共用する縮合環構造又は環状構造であり、環状構造はアリル、ヘテロアリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルを含むことができる。本発明に係わる二環式構造の中の少なくとも1つの環は芳香族環である。本発明において、C₅₋₈シクロアルキルとC₆アリルの具体的な実施例は、ベンゾシクロブテン、2,3-ジヒドロ-1-H-インデン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、6,9-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン又は5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[8]アヌレンを備えるが、それに限定されるものではなく、C₅₋₈シクロアルキルとC₃₋₅ヘテロアリルの具体的な実施例は、2,3-シクロペンテンピリジン、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンチル[B]チオフェン又は5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンチル[B]フランを備えるが、それに限定されるものではなく、C₄₋₆ヘテロシクロアルキルとC₆アリルの具体的な実施例は、2,3-ジヒドロベンゾフラン(

20

【0096】

【化29】



30

【0097】

)、1,3-ジヒドロ イソベンゾフラン(

【0098】

【化30】



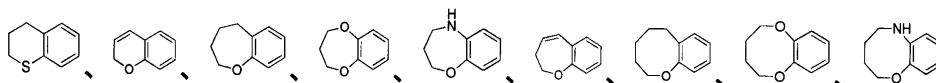
【0099】

)、ジヒドロインドール、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン、ジヒドロベンゾピペラジんフラン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン、3,4-ジヒドロ-2h-1,4-ベンゾオキサジン、

40

【0100】

【化31】



【0101】

又は

【0102】

【化32】



【0103】

を備えるが、それに限定されるものではなく、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル縮合 C_{3-5} ヘテロアリルの具体的な実施例は、ナフチリジン、

【0104】

【化33】



10

【0105】

又は

【0106】

【化34】



【0107】

を備えるが、それに限定されるものではなく、 C_6 アリル縮合 C_6 アリルの具体的な実施例は、ナフタレンを備えるが、それに限定されるものではなく、 C_{3-4} ヘテロアリル縮合 C_6 アリルの具体的な実施例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピロール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、インドール、ベンゾピリダジン、ベンゾイミダゾール、インドール、キノリン、イソキノリンを備えるが、それに限定されるものではなく、 C_{3-5} ヘテロアリル縮合 C_{3-5} ヘテロアリルの具体的な実施例は、プリン又はプテリジンを備えるが、それに限定されるものではなく、

20

二環式基の中の1つの環が非芳香族環である場合、好ましくは非芳香族環の任意の炭素原子によって式I構造に示されたペンダントWと互いに結合し、非芳香族環は、好ましくはシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。二環式基の2つの環が全て芳香族環である場合、好ましくは2つの環の任意の炭素原子によって式I構造に示されたペンダントWと互いに結合し、芳香族環は、好ましくはアリル又はヘテロアリルである。本発明に係わる「二環式基」は上述した「アリル」、「ヘテロシクロアルキル」、「シクロアルキル」及び「ヘテロアリル」の定義を備える。

30

【0108】

用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表示する。

用語「ハロゲン化アルキル」はハロゲンに任意に置換されたアルキルを意味する。だから、「ハロゲン化アルキル」は上述したハロゲンとアルキルの定義を含む。

【0109】

用語「ハロゲン化アルコキシ」はハロゲンに任意に置換されたアルコキシを意味する。だから、「ハロゲン化アルコキシ」は上述したハロゲンとアルコキシの定義を含む。

40

用語「アミノ」は $-NH_2$ を意味し、用語「アルキルアミノ」はアミノの少なくとも1つの水素原子がアルキルに置換されたものを意味する。だから、「アルキルアミノ」は上述したアルキル及びアミノの定義を含む。

【0110】

用語「スルホニル」は $-SO_2-$ を意味する。

用語「アルキルスルホニル」はアルキルと母核構造の間はスルホニル $-SO_2-$ によって結合されることを意味する。だから、「アルキルスルホニル」は上述したアルキル及びスルホニルの定義を含む。

【0111】

50

用語「アリルスルホニル」はアリルと母核構造の間はスルホニル - SO_2 - によって結合されることを意味する。だから、「アリルスルホニル」は上述したアリル及びスルホニルの定義を含む。

【0112】

用語「ヘテロアリルスルホニル」はヘテロアリルと母核構造の間はスルホニル - SO_2 - によって結合されることを意味する。だから、「ヘテロアリルスルホニル」は上述したスルホニル及びヘテロアリルの定義を含む。

【0113】

本発明に係わる薬物組成物は式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、同位体置換誘導体、その薬学的に許容される塩及び/又はプロドラッグ、及び薬学的に許容されるアクセサリを備える。

10

【0114】

上述した立体異性体は、鏡像異性体及び非鏡像異性体を備える。

上述した同位体置換誘導体は、式 I における任意の水素原子が 1 ~ 5 個の重水素原子に置換されて得た同位体置換誘導体、式 I における任意の炭素原子が 1 ~ 3 個の炭素 14 原子に置換されて得た同位体置換誘導体又は式 I における任意の酸素原子が 1 ~ 3 個の酸素 18 原子に置換されて得た同位体置換誘導体を備える。

【0115】

上述した薬物組成物は他の種類の糖尿病治療薬物又は他の種類の治療剤をさらに備えることができる。

20

上述したプロドラッグはいろいろな経路によって生物体に薬物を投与してから本発明の活性化化合物を釈放することができる前薬物である。上述したプロドラッグは式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体のエステル及びハイドレートなどを備えるが、それに限定されるものではない。

【0116】

上述したアクセサリは薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤などであることができる。

本発明は、式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩又は SGLT 抑制剤の調製における上述した薬物組成物の応用にも係わる。

【0117】

30

本発明は、式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩又は SGLT 媒介関連疾患を治療する薬物の調製における上述した薬物組成物の応用にも係わる。

【0118】

上述した SGLT 媒介関連疾患は一般的に糖尿病 (I I 型及び I 型を備える)、糖尿病合併症、肥満症、高血圧症及び糖尿病に関連する任意の代謝性疾患を備える。

上述した応用において、上述した式 I に示された C-アリアルグリコシド誘導体、その薬学的に許容される塩又は上述した薬物組成物はさらに第二治療剤と組み合わせて応用することができる。

【0119】

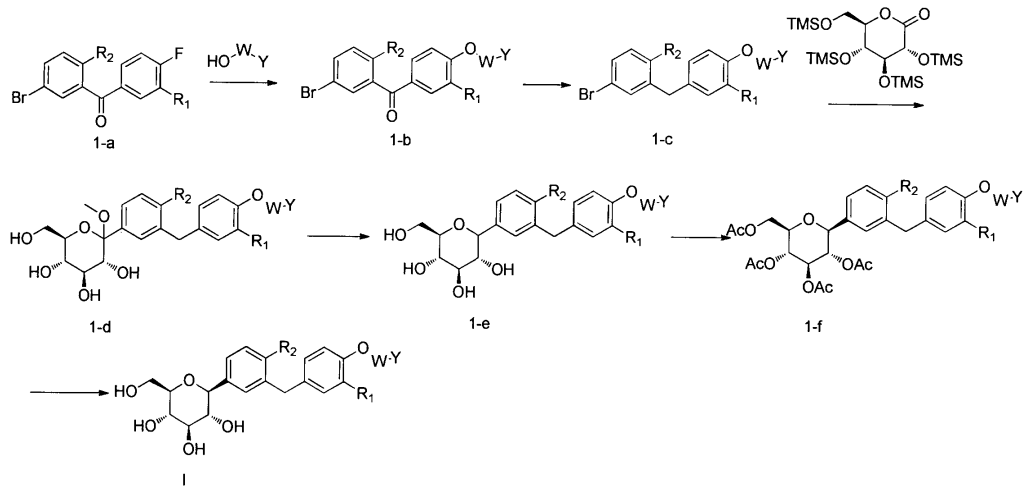
40

上述した第二治療剤は好ましくは糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、脂肪降下治療剤、肥満症治療剤及び高血圧症治療剤の中の一つ又は一種以上の治療剤である。

本発明において、上述した方法一の好ましい合成ルートは

【0120】

【化 3 5】



10

【 0 1 2 1】

である。

本発明において、室温は10～30度である。

本技術分野の常識を違反しない限り、上述した各々の好ましい条件を任意に組み合わせて本発明の各々の実施例を得る。

20

【 0 1 2 2】

本発明の試薬及び材料は全て市販から得る。

【発明の効果】

本発明に係わるアリールグリコシド誘導体はSGLT-2に対してとても良い抑制作用があり、SGLT媒介関連疾患を効果的に治療することができ、新しい抗糖尿病薬物である。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 2 3】

以下、実施例によって本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例の範囲に限定されるものではない。以下の実施例において、具体的な条件を説明しない実験方法は通常方法及び条件又は商品説明書によって選択する。

30

【 0 1 2 4】

本発明のあらゆる化合物の構造は核磁気共鳴 ($^1\text{H NMR}$) 及び/又は質量分析検出 (MS) によって鑑定する。

$^1\text{H NMR}$ 化学変位は () は PPM 記録する (10^{-6})。NMR は Bruker AVANCE-400 スペクトロメータによって行う。適当な溶剤は重水素クロロホルム (CDCl_3)、重水素化メタノール (CD_3OD)、重水素化ジメチルスルホキシド ($\text{DMSO}-d_6$) であり、テトラメチルシラン (TMS) は内部標準試薬とする。

【 0 1 2 5】

低解像度質量分析 (MS) は Agilent 1200 HPLC/6120 質量分析計で測定し、X Bridge C18, $4.6 \times 50\text{MM}$, $3.5\ \mu\text{m}$ を使用し、勾配溶離 (gradient elution) 条件一: 80-5% 溶剤 A₁ 及び 20-95% 溶剤 B₁ (1.8分)、それから 95% 溶剤 B₁ 及び 5% 溶剤 A₁ (3分以上)、パーセンテージは総溶剤体積におけるある溶剤が占める体積百分率である。溶剤 A₁: 0.01% トリフルオロ酢酸 (TFA) の水溶液、溶剤 B₁: 0.01% トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液、パーセンテージは溶液における溶質が占める体積百分率である。勾配溶離条件二: 80-5% 溶剤 A₂ 及び 20-95% 溶剤 B₂ (1.5分)、それから 95% 溶剤 B₂ 及び 5% 溶剤 A₂ (2分以上)、パーセンテージは総溶剤体積におけるある溶剤が占める体積百分率である。溶剤 A₂: 10 mM の炭酸水素アンモニウムの水溶液、溶剤 B₂: アセトニトリル。

40

50

【 0 1 2 6 】

本発明に係わる化合物のキラル分析は超臨界流体クロマトグラフ SFC Method Station (Thar, waters) を使用し、分析条件は A、B₁、B₂ 又は C であり、キラル高速液体クロマトグラフ Chiral HPLC (Agilent 1200) を使用し、解析条件は D である。検出波長は 214 nm 又は 254 nm である。

【 0 1 2 7 】

キラル分析条件 A : キラルカラム OJ - H4.6 * 250 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素 : メタノール (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 60 : 40 であり、流速は 3 mL/min であり、カラム温度は 40 であり、

10

キラル分析条件 B₁ : キラルカラム OZ - H4.6 * 250 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素 : メタノール (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 55 : 45 であり、流速は 3 mL/min であり、カラム温度は 40 であり、

キラル分析条件 B₂ : キラルカラム OZ - H4.6 * 150 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素 : メタノール (0.2% のメタノールアンモニアを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 50 : 50 であり、流速は 3 mL/min であり、カラム温度は 40 であり、

キラル分析条件 C : キラルカラム OZ - H4.6 * 250 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素 : メタノール (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 55 : 45 であり、流速は 3 mL/min であり、カラム温度は 40 であり、

20

キラル分析条件 D : キラルカラム IC4.6 * 250 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は n - ヘキサン (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) : メタノール (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 80 : 20 であり、流速は 1 mL/min であり、カラム温度は 40 である。

【 0 1 2 8 】

本発明に係わる化合物のキラル調製はキラル高速液体クロマトグラフ (Chiral HPLC) 及び超臨界流体クロマトグラフ (SFC) を使用し、以下のような A、B、C、D、E 五種類の分割基準を有する：

30

キラル高速液体クロマトグラフは HPLC - Gilso GX - 281 Method Station を使用し、分割基準 A : キラルカラム CHIRALPAK OZ - H30 * 250 mm 5 μm (Daicel) を使用し、移動相は n - ヘキサン (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) : エタノール (0.1% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 30 : 70 であり、流速は 30 g/min であり、カラム温度は 25 であり、サンプル濃度 : 12.5 mg/mL、注入量 : 4 mL、分割基準 B : キラルカラム OZ - H30 * 250 mm, 5 μm (Daicel) を使用し、移動相はメタノール (0.5% のジエチルアミンを含み、パーセンテージは体積百分率である) であり、流速は 50 mL/min であり、カラム温度は 35 であり、サンプル濃度 : 18 mg/mL、注入量 : 1 mL、分割基準 C : キラルカラム CHIRALPAK IC 20 * 250 mm 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は n - ヘキサン : エタノール = 80 : 20 であり、流速は 50 mL/min であり、カラム温度は 40 であり、サンプル濃度 : 6 ~ 12 mg/mL、注入量 : 2.0 mL、

40

超臨界流体クロマトグラフは SFC - 80 (Thar, waters) を使用し、分割基準 D : キラルカラム OZ - H20 * 250 mm, 5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素 : メタノール (0.5% のアンモニアを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 45 : 55 であり、流速は 80 g/min であり、カラム温度は 35 であり、分割基準 E : キラルカラム CHIRALPAK OZ - H 20 * 250 mm

50

5 μm (DAICEL) を使用し、移動相は二酸化炭素：メタノール (0.2% のメタノールアンモニアを含み、パーセンテージは体積百分率である) = 50 : 50 であり、流速は 80 g/min であり、カラム温度は 35 である。

【0129】

本発明に係わる化合物の旋光は RUDOLPH Automatic Polarimeter 自動旋光計で測定し、光源は D 光であり、試料セルの長さは 1 cm である。

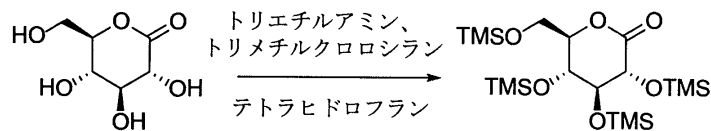
薄層シリカゲルプレートは煙台黄海 HSGF 254 又は青島 GF 254 シリカゲルプレートである。カラムクロマトグラフィーは一般的に煙台黄海 200 - 300 メッシュのシリカゲルを担体とする。

【0130】

実施例 1 : 2, 3, 4, 6 - 四 - O - (トリメチルシラン) - D - ピラングルコースケトンの合成

【0131】

【化 36】



【0132】

D - グルコン酸 - ラクトン (100.0 g, 0.56 mol) をテトラヒドロフラン (700 mL) に溶解して、氷浴条件で triethylamine (511 g, 5.05 mol) を添加してから、trimethylchlorosilane (427 g, 3.93 mol) を約 1 時間滴下し、滴下後氷浴で 2 時間攪拌し、反応系を室温に上げて一晩攪拌する。酢酸エチル (2 L) を加入し、別々に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液 (1 L x 2)、水 (1 L) 及び飽和塩水 (1 L x 2) で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶剤を減圧回転蒸発して無色油を得て、トルエン (100 mL x 2) を加入し、一定重量に減圧蒸留して無色液体である 2, 3, 4, 6 - 四 - O - (トリメチルシラン) - D - ピラングルコースケトン (254 g, 収率 97%) を得る。

【0133】

$^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 4.17 - 4.20 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 3H), 0.21 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.14 (s, 9H)。

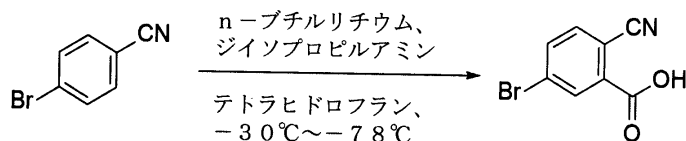
【0134】

方法 1

実施例 2 : 5 - ブロモ - 2 - シアノ安息香酸の合成

【0135】

【化 37】



【0136】

窒素保護環境で diisopropylamine (6.67 g, 65.9 mmol) をテトラヒドロフランに溶解してから -30 に冷却し、n-butyllithium の n-hexane 溶液 (2.5 M, 26.3 mL, 65.9 mmol) をゆっくり滴下する。反応系を -30 環境で 30 分攪拌してから -70 に冷却し、2-bromophenylacetonitrile (10 g, 54.9 mmol) をゆっくり滴下し、-70 環境で 30 分反応してから二酸化炭素固

10

20

30

40

50

体を加入する。反応系を室温にゆっくり上げて一晩攪拌する。水(50 mL)及び酢酸エチル(100 mL)を加入し、有機相を分離し、水相を酢酸エチル(100 mL × 2)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧回転蒸発して溶剤を除去して白色固体である5-ブロモ-2-シアノ安息香酸(7.25 g, 収率58%)を得る。

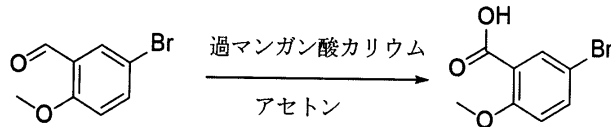
【0137】

m/z : [M - H]⁻ 225.9

実施例3 : 5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸の合成

【0138】

【化38】



【0139】

2-メトキシ-5-ブロモベンゼンホルムアルデヒド(20 g, 93.0 mmol)をアセトン(100 mL)に溶解し、5℃に冷却してから2時間内に過マンガン酸カリウム固体(14.7 g, 93.0 mmol)を順次加入する。それから反応系を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、濾液は5 M塩酸でpH = 1に調製し、淡黄色の固体を析出し、濾過する。真空乾燥してから5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸(10.5 g, 収率49%)を得る。

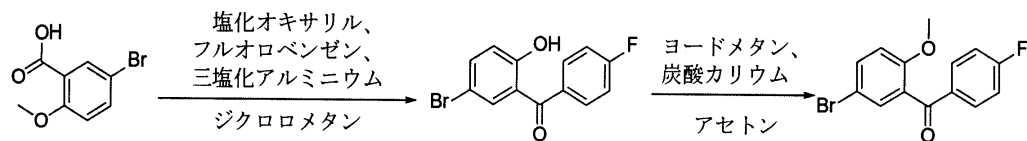
【0140】

m/z : [M - H]⁻ 228.9

実施例4 : (5-ブロモ-2-メトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトンの合成

【0141】

【化39】



【0142】

ステップ1 : (5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトン

実施例3から得た2-メトキシ-5-ブロモ安息香酸(1.5 g, 6.49 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に混合して、塩化オキサリル(1.24 g, 9.74 mmol)を滴下する。反応系を室温環境で2時間攪拌してから過量の塩化オキサリルを減圧回転蒸発して除去し、残留物をフルオロベンゼン(6.24 g, 64.9 mmol)に溶解し、10℃環境で三塩化アルミニウム(0.95 g, 7.14 mmol)を加入する。反応液は75℃で2時間反応してから氷水(30 g)に注ぎ、水相を酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧回転蒸発して(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトン(1.57 g, 収率82%)を得る。

【0143】

ステップ2 : (5-ブロモ-2-メトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトン

ステップ1から得た(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトン(920 mg, 3.12 mmol)をアセトン(10 mL)に溶解し、炭

10

20

30

40

50

酸カリウム (861 mg, 6.24 mmol)、ヨードメタン (663 mg, 4.68 mmol) を加入する。反応系を 10 環境で 1 時間攪拌し、混合物を濾過し、濾液を減圧回転蒸発して (5-ブロモ-2-メトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) メチルケトン (930 mg, 収率 97%) を得る。

【0144】

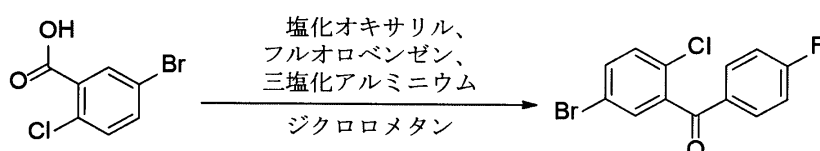
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.82 - 7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0145】

実施例 5: (5-ブロモ-2-クロロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチルケトンの合成

【0146】

【化40】



【0147】

2-クロロ-5-ブロモ安息香酸 (100 g, 0.42 mmol) をジクロロメタン (500 mL) に混合して、塩化オキサリル (107 mL, 1.27 mol) 及び DMF (2 mL) を滴下する。反応系を室温環境で 2 時間攪拌してから過量の塩化オキサリルを減圧回転蒸発して除去し、残留物をフルオロベンゼン (500 mL) に溶解し、10 環境で三塩化アルミニウム (62 g, 0.46 mol) を加入する。反応液は 75 で一晩反応してから氷水 (2 L) に注ぎ、濃塩酸 (400 mL) を加入し、水相を酢酸エチル (500 mL \times 3) で抽出し、有機相を合併する時に 5% の水酸化ナトリウム水溶液を使用し、2 M 塩酸溶液及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧回転蒸発して白色固体である (5-ブロモ-2-クロロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチルケトン (104 g, 収率 78%) を得る。

【0148】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.84 - 7.87 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

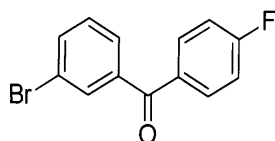
【0149】

実施例 5 の合成方法で実施例 6 ~ 8 化合物を合成する

実施例 6: (3-ブロモフェニル) (4-フルオロフェニル) メチルケトン

【0150】

【化41】



【0151】

m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 278.9$

実施例 7: 4-ブロモ-2-(フルオロフェニルメチルケトン) ベンゾニトリル

【0152】

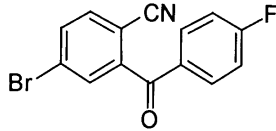
10

20

30

40

【化42】



【0153】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.82 - 7.85 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

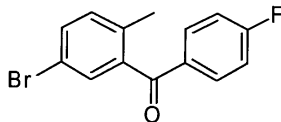
10

【0154】

実施例8: (5-ブロモ-2-メチルフェニル)(4-フルオロフェニル)メチルケトン

【0155】

【化43】



20

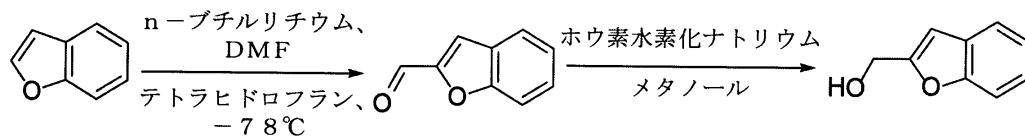
【0156】

m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ 292.9$

実施例9: ベンゾフラン-2-イルメタノールの合成

【0157】

【化44】



30

【0158】

ステップ1: ベンゾフラン-2-ホルムアルデヒド

-78 条件で窒素保護するベンゾフラン (10 g, 84.7 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.5 M、33.9 mL、84.7 mmol) を滴下し、-78 条件で反応系を 0.5 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (19.6 mL, 254 mmol) 滴下する。-78 条件で反応系を 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を加入して急冷し、酢酸エチル (300 mL) 及び水 (100 mL) を加入し、層を分け、水相を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、有機相を合併し、水、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) で精製することにより黄色油のようなベンゾフラン-2-ホルムアルデヒド (7.5 g, 収率 61%) を得る。

40

【0159】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.90 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H)。

【0160】

ステップ2: ベンゾフラン-2-イルメタノール

氷浴条件でステップ1から得たベンゾフラン-2-ホルムアルデヒド (4.0 g, 27.4 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液にホウ素水素化ナトリウム (1.55 g) を

50

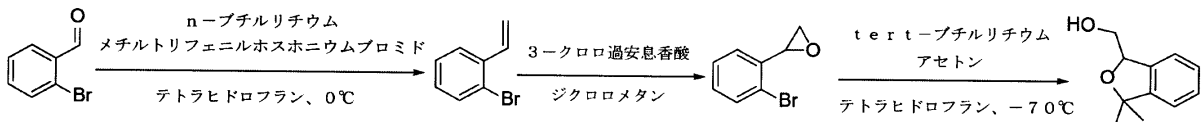
順次に加えて、1時間攪拌する。酢酸エチル(100 mL)を加えて希釈し、有機相を水(50 mL × 3)及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去して黄色油のようなベンゾフラン-2-イルメタノール(4.0 g, 収率98%)を得る。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.57 - 7.59(m, 1H), 7.48 - 7.50(m, 1H), 7.23 - 7.33(m, 2H), 6.66(s, 1H), 4.78(s, 2H), 2.03(br s, 1H)。

【0161】

実施例10: (3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノールの合成

【0162】

【化45】



【0163】

ステップ1: 1-ブロモ-2-ジビニルベンゼン

氷浴条件でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2.5 M、18 mL、45 mmol)をメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(16.2 g, 45 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)混合液に滴下する。反応系を0環境で1時間攪拌し、固体が溶解され、反応系に2-ブロモベンゼンホルムアルデヒド(8.0 g, 43 mmol)を加えて、反応系を0環境で1時間攪拌する。反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で精製することにより黄色油のような1-ブロモ-2-ジビニルベンゼン(5.2 g, 収率65%)を得る。

【0164】

ステップ2: 2-(2-ブロモベンゼン)エチレンオキシド

氷浴条件で3-クロロ過安息香酸(3-Chloroperbenzoic acid)(2.0 g, 10.9 mmol)をステップ1から調製された1-ブロモ-2-ジビニルベンゼン(3.0 g, 13.1 mmol)のジクロロメタン(20 mL)混合液に順次に加えて、反応系を0環境で2時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加えて急冷反応を行い、水相を酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で精製して黄色油のような2-(2-ブロモベンゼン)エチレンオキシド(1.2 g, 収率54%)を得る。

【0165】

ステップ3: (3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール

-70 条件でステップ2から得た2-(2-ブロモベンゼン)エチレンオキシド(930 mg, 4.67 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にtert-ブチルリチウムのn-ペンタン溶液(1.3 M, 7.1 mL, 9.34 mmol)を滴下する。反応系を10分攪拌してからアセトン(542, 9.34 mmol)を滴下し、温度が15 に緩やかに向上してから1時間攪拌する。反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で精製して淡い黄色の油のような(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール(670 mg, 収率80%)を得る。

【0166】

10

20

30

40

50

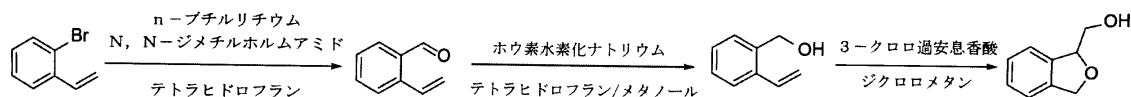
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.31 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【0167】

実施例11: (1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノールの合成

【0168】

【化46】



10

【0169】

ステップ1: 2-ビニールベンズアルデヒド

-78 条件でn-ブチルリチウム(2.5 M, 7.2 mL, 18.0 mmol)を実施例10のステップ1から得た1-ブロモ-2-ジビニルベンゼン(3 g, 16.4 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に滴下し、-70 条件で1時間撹拌してからN,N-ジメチルホルムアミド(1.8 g, 24.6 mmol)を滴下し、反応系が室温に緩やかに加温してから30分撹拌する。反応系を水(20 mL)に注ぎ、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去して2-ビニールベンズアルデヒド(2.0 g, 収率91%)を得る。

20

【0170】

ステップ2: (2-ジビニルベンゼン)メタノール

ステップ1から得た2-ビニールベンズアルデヒド(2.0 g, 15.3 mmol)をテトラヒドロフラン(14 mL)とメタノール(14 mL)の混合溶剤に溶解し、0 条件でホウ素水素化ナトリウム(1.15 g, 30.3 mmol)を順次に加し、反応系を室温で2時間撹拌する。酢酸エチル(50 mL)を加し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去して(2-ジビニルベンゼン)メタノール(2.0 g, 収率100%)を得る。

30

【0171】

ステップ3: (1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール

ステップ2から得た(2-ジビニルベンゼン)メタノール(10 g, 7.45 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、0 条件で3-クロロ過安息香酸(3-Chloroperbenzoic acid)(1.82 g, 8.94 mmol)を加し、反応系を室温で一晩撹拌し、ジクロロメタン(30 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート(石油エーテル:酢酸エチル=4:1)で精製して黄色油のような(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール(260 mg, 収率23%)を得る。

40

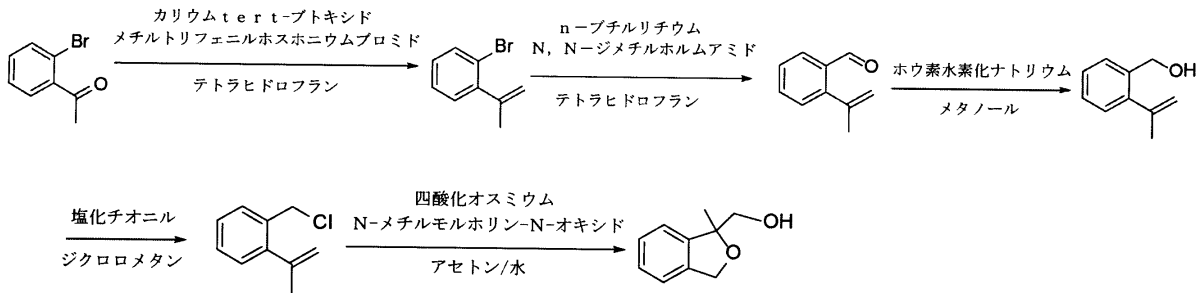
【0172】

m/z: [M+H]⁺ 151.1

実施例12: (1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール

【0173】

【化47】



10

【0174】

ステップ1：1-ブロモ-2-(2-プロペニル)-ベンゼン

窒素保護環境でカリウムtert-ブトキシド(21.1g, 0.188mol)をテ
 トラヒドロフラン(250mL)に懸濁し、氷浴条件で反応系の温度を10より低い温
 度に低下し、反応系にメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(67.3g, 0.18
 8mol)を順次に加してから2時間インキュベートし、0に温度を低下し、反応系
 に1-(2-ブロモフェニル)-エタノン(25g, 0.126mol)を滴下し、反応系
 の温度を5より低い温度に保持し、滴下終了してから16時間攪拌する。反応系に水
 (250mL)を加入する。酢酸エチル(200mL×3)で抽出し、有機相を合併し、
 飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留して溶剤を除去し、
 粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)で精製することにより黄
 色液体のような1-ブロモ-2-(2-プロペニル)-ベンゼン(18.1g, 収率71
 %)を得る。

20

【0175】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.58(dd, J₁ = 1.2Hz, J₂ = 7.6Hz, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 5.26(m, 1H), 4.97(m, 1H), 2.13(s, 3H)。

【0176】

ステップ2：2-(2-プロペニル)ベンズアルデヒド

窒素保護環境でステップ1から得た1-ブロモ-2-(2-プロペニル)-ベンゼン(16g, 81mmol)をテトラヒドロフラン(160mL)に溶解し、-65ほどに冷却し、反応系にn-ブチルリチウム(2.5M, 35.7mL, 89.0mmol)をゆっくり滴下し、反応系の温度を-60より低い温度に保持し、30分インキュベートし、反応系にN,N-ジメチルホルムアミド(8.9g, 122mmol)を滴下してから、反応系を室温に温度を上げて2時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加入して急冷反応を行い、酢酸エチル(200mL×2)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮して淡い黄色の液体のような2-(2-プロペニル)ベンズアルデヒド(11.8g, 収率99%)を得る。

30

【0177】

ステップ3：(2-(2-プロペニル)ベンゼン)メタノール

ステップ2から得た2-(2-プロペニル)ベンズアルデヒド(11.8g, 80mmol)をメタノール(95mL)に溶解し、氷浴条件で0~5に冷却し、ホウ素水素化ナトリウム(3.67, 97mmol)を順次に加してから2時間インキュベートし、2M塩酸溶液を加入して急冷反応を行い、酢酸エチル(100mL×3)で三回抽出し、有機相を合併し、飽和塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮し且つシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=15:1)で精製することにより淡い黄色の液体のような(2-(2-プロペニル)ベンゼン)メタノール(8.8g, 収率74%)を得る。

40

【0178】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.19 - 7.21 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。

【0179】

ステップ4: 1-(クロロメチル)-2-(2-プロペニル)ベンゼン

ステップ3から得た(2-(2-プロペニル)ベンゼン)メタノール(7.0 g, 47.2 mmol)をジクロロメタン(70 mL)に溶解し、氷浴条件で0~5 に冷却し、反応系に塩化チオニル(6.2 g, 52.3 mmol)を滴下してから1時間インキュベートし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加入し、ジクロロメタン(50 mL x 3)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮して淡い黄色の液体のような1-(クロロメチル)-2-(2-プロペニル)ベンゼン(7.5 g, 収率95%)を得る。

10

【0180】

ステップ5: (1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール

窒素保護環境でステップ4から得た1-(クロロメチル)-2-(2-プロペニル)ベンゼン(7.5 g, 45 mmol)をアセトン(75 mL)と水(18.5 mL)の混合溶剤に溶解し、氷浴条件で0~5 に冷却し、反応系にN-メチルモルホリン-N-オキシド(15.8 g, 135 mmol)及び四酸化オスmium(0.04 g, 0.02 mmol)を順次加入してから、16時間室温で反応し、飽和亜硫酸ナトリウムを加入して急冷反応を行い、30分攪拌し、酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮し且つシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)で精製することにより無色液体である(1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノール(3.7 g, 収率50%)を得る。

20

【0181】

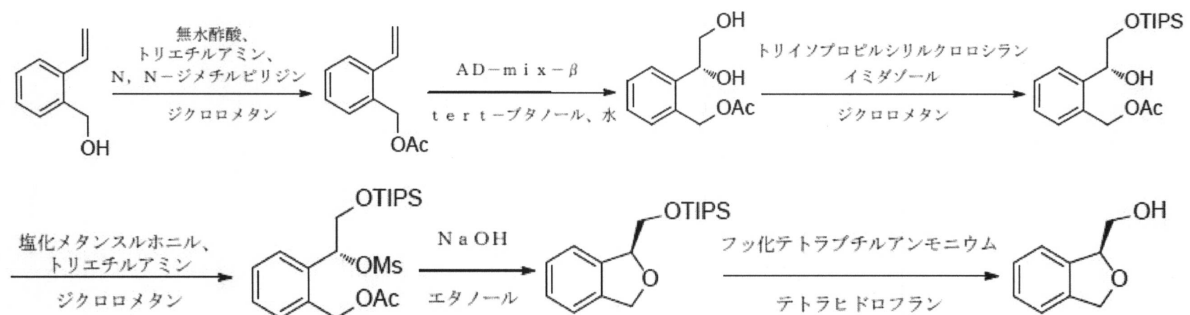
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.28 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.6 - 3.74 (m, 2H), 2.49 (br, 1H), 1.50 (s, 3H)。

【0182】

実施例13: (S)-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メタノールの合成

【0183】

【化48】



40

【0184】

ステップ1: 2-ビニル酢酸ベンジル

(2-ビニルフェニル)メタノール(3.0 g, 22.4 mmol)及びトリエチルアミン(4.5 g, 44.7 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、無水酢酸(4.6 g, 44.7 mmol)及び触媒量N,N-ジメチルピリジン(50 mg)を加入し、反応系を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン(30 mL)を加入して希釈し、順次に水及び飽和塩水で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより

50

淡い黄色の油のような 2 - ビニル酢酸ベンジル (3 . 9 g , 収率 9 6 %) を得る。

【 0 1 8 5 】

ステップ 2 : (R) - 2 - (1 , 2 - ジエタノール) 酢酸ベンジル

A D - m i x - (4 . 5 g) を t e r t - ブタノール (1 0 m L) 及び水 (1 0 m L) に混合し、0 に冷却し、2 - ビニル酢酸ベンジル (5 0 0 m g , 3 . 5 m m o l) を滴下し、反応系を 0 に維持して一晩攪拌し、反応液を亜硫酸ナトリウムで急冷し、水相を酢酸エチル (3 0 m L × 3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮し、シリカゲル調製プレート調製プレートで精製することにより淡い黄色の液体である (R) - 2 - (1 , 2 - ジエタノール) 酢酸ベンジル (4 3 2 m g , 収率 5 8 %) を得る。

10

【 0 1 8 6 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 5 0 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (m , 3 H) , 5 . 1 8 (d d , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 5 . 0 8 (m , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 7 8 (m , 2 H) , 3 . 0 1 (s , 1 H) , 2 . 5 4 (s , 1 H) , 2 . 1 4 (s , 3 H) 。

【 0 1 8 7 】

ステップ 3 : (R) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((トリイソプロピルシリルシリコンオキシ) エチル) 酢酸ベンジル

(R) - 2 - (1 , 2 - ジエタノール) 酢酸ベンジル (2 0 0 m g , 0 . 9 5 m m o l) 及びイミダゾール (7 7 m g , 1 . 1 4 m m o l) をジクロロメタン (2 m L) に溶解し、0 に冷却し、トリイソプロピルシリルクロロシラン (2 0 1 m g , 1 . 0 5 m m o l) を滴下し、反応系を室温に上げて一晩保持し、反応液濃縮はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1) ことにより黄色油のような (R) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((トリイソプロピルシリルシリコンオキシ) エチル) 酢酸ベンジル (1 2 8 m g) を得る。

20

【 0 1 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 6 1 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 3 (m , 3 H) , 5 . 1 7 (d d , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 5 . 0 8 (m , 1 H) , 3 . 8 8 - 3 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 2 0 (s , 1 H) , 1 . 1 5 4 (s , 1 2 H) , 1 . 1 2 (s , 6 H) 。

30

【 0 1 8 9 】

ステップ 4 : (R) - 2 - (1 - (メタンスルホニルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリルシリコンオキシ) エチル) 酢酸ベンジル

(R) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((トリイソプロピルシリルシリコンオキシ) エチル) 酢酸ベンジル (6 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) をジクロロメタン (2 m L) に溶解し、トリエチルアミン (5 0 m g , 0 . 4 9 m m o l) を加入してから、塩化メタンスルホニル (3 7 m g , 0 . 3 2 m m o l , 0 . 5 m L のジクロロメタンに溶解する) を滴下する。反応系を室温環境で 2 時間攪拌し、ジクロロメタンを加入して希釈し、別々に 2 N 塩酸溶液及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮して得た残留物は直接に次のステップの反応に用いられる。

40

【 0 1 9 0 】

ステップ 5 : (S) - ((1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) トリイソプロピルシラン

ステップ 4 から得た化合物 (7 3 m g , 0 . 1 6 m m o l) を無水エタノール (1 m L) に溶解し、NaOH (1 3 m g , 0 . 3 2 m m o l , 0 . 5 m L のエタノールに溶解する) を加入し、反応系を室温環境で 1 時間攪拌し、反応液を直接に濃縮して得た粗製品はシリカゲル調製プレートで精製する (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1) ことにより無色油のような化合物 (S) - ((1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) トリイソプロピルシラン (3 3 m g , 2 ステップ収率 6 6 %) を得る。

【 0 1 9 1 】

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.22 - 7.36 (m, 4H), 5.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 1.02 - 1.16 (m, 21H).

【0192】

ステップ6: (S) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール (S) - ((1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メトキシ)トリイソプロピルシラン (33 mg, 0.11 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (14 mg, 0.06 mmol) を加入し、反応系を室温環境で5時間攪拌し、反応液を直接にシリカゲル調製プレートで精製する (石油エーテル: 酢酸エチル = 3 : 1) ことにより無色油のような (S) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール (5 mg, 収率30%, e.e. 値: 97.2%) を得る。

10

【0193】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.23 - 7.35 (m, 4H), 5.35 - 5.36 (m, 1H), 5.13 - 5.22 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 5.6, 11.6 Hz, 1H)。

【0194】

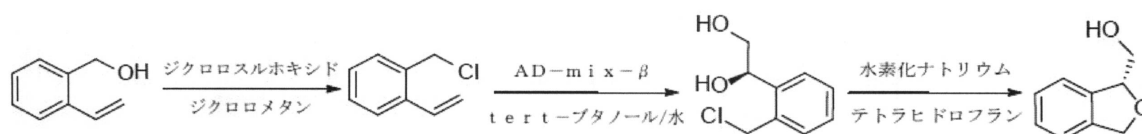
[]D²⁵ = 22.11 (C = 0.052, MeOH)

実施例14: (R) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノールの合成

20

【0195】

【化49】



【0196】

ステップ1: 1 - (クロロメチル) - 2 - ジビニルベンゼン

(2 - ジビニルベンゼン)メタノール (3.10 g, 23.1 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、0 に冷却し、ジクロロスルホキシド (2.01 mL, 27.7 mmol) を滴下し、反応系を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) を加入して希釈し、順次に水 (30 mL x 2)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL x 1) 及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮して無色油のような 1 - (クロロメチル) - 2 - ジビニルベンゼン (2.92 g, 収率83%) を得て直接に次のステップの反応に用いられる。

30

【0197】

ステップ2: (R) - 1 - (2 - (クロロメチル)フェニル)エチル - 1, 2 - ジオール

40

AD - mix - (34.6 g) を tert - ブタノール/水 (260 mL, 1 : 1) に溶解し、0 に冷却し、化合物 1 - (クロロメチル) - 2 - ジビニルベンゼン (4.0 g, 26.2 mmol, 5 mL の tert - ブタノールに溶解する) を滴下し、反応系を 0 環境で2時間攪拌し、無水亜硫酸ナトリウム (39 g) を加入して急冷反応を行い、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出し、有機相を合併し、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮して淡い黄色の固体である (R) - 1 - (2 - (クロロメチル)フェニル)エチル - 1, 2 - ジオール (3.5 g, 収率72%) を得る。

【0198】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 5.21 (dd, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H)

50

), 4.72 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1H), 2.70 (br, 1H), 2.23 (br, 1H)。

【0199】

ステップ3: (R) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール (R) - 1 - (2 - (クロロメチル)フェニル)エチル - 1, 2 - ジオール (3.5 g, 18.8 mmol) をテトラヒドロフラン (35 mL) に溶解し、0 に冷却し、順次に水素化ナトリウム (1.65 g, 60%, 41.3 mmol) を加入してから、室温環境で2時間は反応し、氷水を加入して急冷し、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、有機相を合併し、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより淡い黄色の液体である (R) - (1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール (1.8 g, 収率64%, e.e. 値: 97%) を得る。

10

【0200】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.24 - 7.36 (m, 4H), 5.35 - 5.36 (m, 1H), 5.14 - 5.23 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 3.2, 12 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 5.6, 11.6 Hz, 1H)。

【0201】

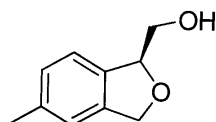
[]D²⁵ = -24.14 (C = 0.505, MeOH)

実施例15: (S) - (5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール

20

【0202】

【化50】



【0203】

実施例14化合物の合成方法を利用して、AD-mix- をキラル原料として (S) - (5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノールを調製する。

30

【0204】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.78 (s, 1H)。

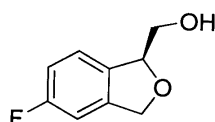
【0205】

実施例16: (S) - (5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノール

40

【0206】

【化51】



【0207】

実施例14化合物の合成方法を利用して、AD-mix- をキラル原料として (S) - (5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル)メタノールを調製す

50

る。

【0208】

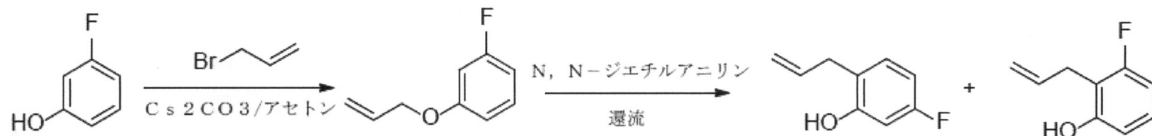
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.09 - 5.19 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H)。

【0209】

実施例17: 2-アリル-3-フルオロフェノール及び2-アリル-5-フルオロフェノールの合成

【0210】

【化52】



【0211】

ステップ1: 3-フルオロフェニルアリルエーテル

3-フルオロフェノール(20g, 178mmol)をアセトン(200mL)に溶解し、炭酸セシウム固体(87g, 268mmol)を加入し、氷浴条件でプロモプロペン(19mL, 214mmol)を滴下する。それから温度を室温に上げて4時間攪拌し、固体を濾過し、濾液は酢酸エチル(200mL)で希釈し、有機相は別々に水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去することにより茶色油状の液体である3-フルオロフェニルアリルエーテル(25g, 収率92%)を得る。

【0212】

ステップ2: 2-アリル-3-フルオロフェノール及び2-アリル-5-フルオロフェノール

ステップ1から得た3-フルオロフェニルアリルエーテル(10g, 66mmol)及びN,N-ジエチルアニリン(15mL)を225℃条件で2時間攪拌し、室温に冷却し、反応液は酢酸エチル(250mL)で希釈し、有機相は6N塩酸溶液(100mL)及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=100:1~20:1)ことにより淡い黄色の油のような2-アリル-5-フルオロフェノール(4.0g, 収率40%)及び淡い黄色の油のような2-アリル-3-フルオロフェノール(2.2g, 収率22%)を得る。

【0213】

2-アリル-5-フルオロフェノール

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (dd, J = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 6.58 - 6.65 (m, 2H), 5.97 - 6.05 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.16 - 5.21 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0214】

2-アリル-3-フルオロフェノール

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.07 - 7.12 (m, 1H), 6.64 - 6.71 (m, 2H), 5.96 - 6.06 (m, 1H), 5.16 - 5.21 (m, 2H), 5.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 1.2, 5.6 Hz, 2H)。

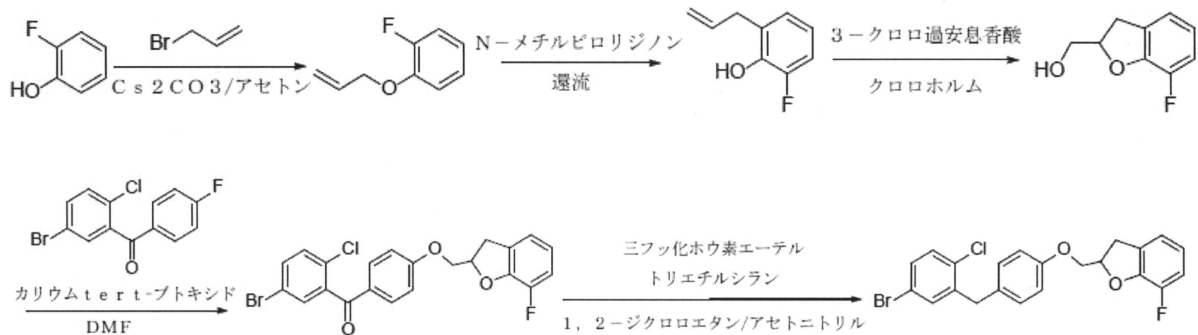
【0215】

実施例18: 2-(4-(5-ブromo-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)

- 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフランの合成

【 0 2 1 6 】

【 化 5 3 】



【 0 2 1 7 】

ステップ 1 : 2 - フルオロフェニルアリルエーテル

2 - フルオロフェノール (2 1 g , 1 8 7 m m o l) をアセトン (2 1 0 m L) に溶解し、炭酸セシウム固体 (9 1 . 5 g , 2 8 1 m m o l) を加入し、氷浴条件でプロモプロペン (2 7 . 1 g , 2 2 5 m m o l) 滴下する。それから温度を室温に上げて一晩攪拌し、固体を濾過し、フィルタケーキは酢酸エチル (4 0 0 m L) で洗浄し、濾液は別々に 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) 、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過且つ減圧回転蒸発して溶剤を除去することにより黄色油状液体である 2 - フルオロフェニルアリルエーテル (2 5 g , 収率 8 8 %) を得る。

20

【 0 2 1 8 】

ステップ 2 : 2 - アリル - 6 - フルオロフェノール

ステップ 1 から得た 2 - フルオロフェニルアリルエーテル (5 . 0 g , 3 2 m m o l) を N - メチルピロリジノン (5 0 m L) に溶解して、2 2 5 に加熱して 3 時間攪拌し、室温に冷却し、酢酸エチル (2 0 0 m L) を加入して希釈し、別々に水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過、減圧回転蒸発して溶剤を除去することにより黄色油状液体である 2 - アリル - 6 - フルオロフェノール (5 . 0 g , 収率 1 0 0 %) を獲得し、粗製品は直接に次のステップの反応に用いられる。

30

【 0 2 1 9 】

ステップ 3 : (7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メタノール

ステップ 2 から得た 2 - アリル - 6 - フルオロフェノールをクロロホルム (5 . 0 g , 3 2 . 9 m m o l) に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (3 - C h l o r o p e r b e n z o i c a c i d) (7 . 6 g , 3 2 . 9 m m o l , 7 5 %) を加入する。反応系を加熱還流して 3 時間攪拌し、室温に冷却し、反応液は飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1) ことにより淡い黄色の油のような (7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メタノール (2 . 1 g , 収率 3 8 %) を得る。

40

【 0 2 2 0 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 6 . 9 0 - 6 . 9 7 (m , 2 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 3 (m , 1 H) , 5 . 0 0 - 5 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (d d , J = 3 . 2 , 1 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 7 9 (d d , J = 6 . 0 , 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 1 (d d , J = 9 . 2 , 1 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 1 4 (d d , J = 7 . 6 , 1 6 . 0 H z , 1 H) 。

【 0 2 2 1 】

ステップ 4 : (5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) (4 - ((7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) メタノン

氷浴条件でステップ 3 から得た (7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 -

50

イル)メタノール(708 mg, 4.21 mmol)及び(5-ブロモ-2-クロロ-フェニル)(4-フルオロ-フェニル)メタノン(1.10 g, 3.51 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(413 mg, 3.68 mmol)を加入し、反応系は暗褐色になり、温度を室温に上げて一晩攪拌する。水(50 mL)を加入して急冷反応を行い、反応液は酢酸エチル(30 mL×3)で抽出し、有機相を合併し、有機相は水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、残留物は薄層調製プレートでクロマトグラフィーして精製する(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)ことにより無色油状の(5-ブロモ-2-クロロ-フェニル)(4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)メタノン(770 mg, 収率48%)を得る。

10

【0222】

m/z: [M+H]⁺ 461.0

ステップ5: 2-(4-(5-ブロモ-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

氷浴、窒素保護条件でステップ4から得た(5-ブロモ-2-クロロ-フェニル)(4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)メタノン(770 mg, 1.67 mmol)とトリエチルクロロシラン(1.07 mL, 6.67 mmol)の1,2-ジクロロエタン(3 mL)及びアセトニトリル(3 mL)の混合液に三フッ化ホウ素エーテル(0.62 mL, 5 mmol)を滴下してから、反応系を徐々に室温に上げて一晩攪拌する。水(30 mL)及び酢酸エチル(50 mL)を加入し、層を分け、水相を酢酸エチル(30 mL)で抽出し、有機相を合併し、有機相は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL×2)及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物は薄層調製プレートでクロマトグラフィーして精製する(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)ことにより白い固体である2-(4-(5-ブロモ-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(400 mg, 収率54%)を得る。

20

【0223】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.23-7.31(m, 3H), 7.10(d, J=11.2 Hz, 2H), 6.88-7.00(m, 4H), 6.79-6.84(m, 1H), 5.23-5.29(m, 1H), 4.24(dd, J=5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.14(dd, J=5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.27(dd, J=7.2, 15.6 Hz, 1H)。

30

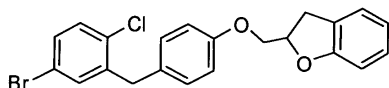
【0224】

実施例18化合物の合成方法で実施例11~41化合物を合成する。

実施例19: 2-(4-(5-ブロモ-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【0225】

【化54】



40

【0226】

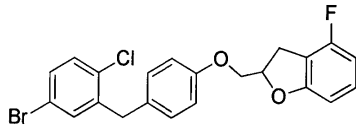
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.21-7.31(m, 4H), 7.10-7.17(m, 3H), 6.84-6.92(m, 4H), 5.10-5.20(m, 1H), 4.22(dd, J=6.8, 10 Hz, 1H), 4.10(dd, J=4.4, 10 Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.40(dd, J=9.6, 16 Hz, 1H), 3.16(dd, J=7.2, 15.6 Hz, 1H)。

【0227】

実施例20: 2-(4-(5-ブロモ-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)

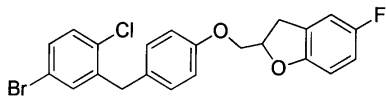
50

- 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン
 【 0 2 2 8 】
 【 化 5 5 】



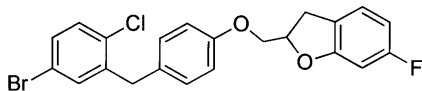
【 0 2 2 9 】
 m/z : [M + H]⁺ 447.1
 実施例 21 : 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
 - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン 10

【 0 2 3 0 】
 【 化 5 6 】



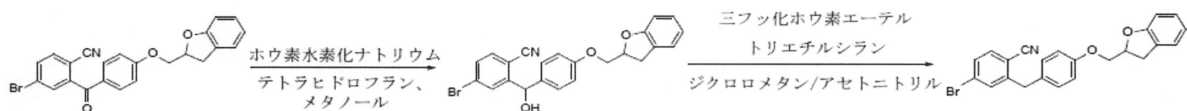
【 0 2 3 1 】
 m/z : [M + H]⁺ 447.1
 実施例 22 : 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
 - 6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン 20

【 0 2 3 2 】
 【 化 5 7 】



【 0 2 3 3 】
 m/z : [M + H]⁺ 447.1
 実施例 23 : 4 - ブロモ - 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)
 メトキシ) ベンジル) ベンゾニトリル 30

【 0 2 3 4 】
 【 化 5 8 】



【 0 2 3 5 】
 ステップ 1 : 4 - ブロモ - 2 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)
) メトキシ) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリル 40

4 - ブロモ - 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベ
 ンゾイル) ベンゾニトリル (620 mg , 1.43 mmol) をテトラヒドロフラン (6
 mL) とメタノール (6 mL) に溶解し、0 に冷却し、ホウ素水素化ナトリウム (81
 mg , 2.14 mmol) をゆっくり加入する。0 を保持して30分反応してから、反
 応溶液を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL) を加入し、水層を分け、有機層
 を乾燥減圧濃縮して4 - ブロモ - 2 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 -
 イル) メトキシ) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) ベンゾニトリル (600 mg , 収率
 96%) を得る。

【 0 2 3 6 】

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 2 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) 50

メトキシ)ベンジル)ベンゾニトリル

窒素保護環境でステップ1から得た4-プロモ-2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)ベンゾニトリル(600mg, 1.38mmol)、トリエチルシラン(479mg, 4.13mmol)をアセトニトリル(3.5mL)及びジクロロメタン(3.5mL)に溶解し、0に冷却してから三フッ化ホウ素エーテル(390mg, 2.75mmol)を滴下する。反応系は0を保持して2時間反応してから、混合物を水(20mL)に注ぎ、水層を酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濃縮して粗製品を獲得し、粗製品は薄層調製プレートで精製して4-プロモ-2-(4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ベンジル)ベンゾニトリル(275mg, 収率48%)を得る。

10

【0237】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.70 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 4H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.4, 10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.8, 9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.41 (dd, $J = 9.6, 15.6\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J = 7.2, 15.6\text{ Hz}$, 1H)。

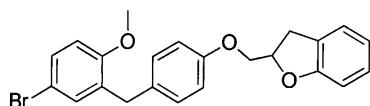
20

【0238】

実施例24: 2-(4-(5-プロモ-2-メトキシベンジル)フェノキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【0239】

【化59】



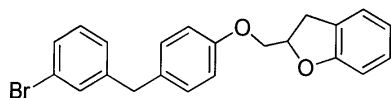
【0240】

m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 425.2

実施例25: 2-(4-(3-プロモベンジル)フェノキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【0241】

【化60】



【0242】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.10 - 7.35 (m, 8H), 6.84 - 6.91 (m, 4H), 5.13 - 5.20 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.4, 10\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J = 4.4, 10\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (dd, $J = 9.6, 16\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (m, $J = 6.8, 16\text{ Hz}$, 1H)。

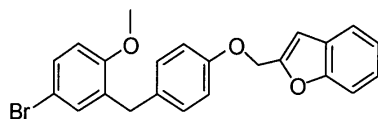
40

【0243】

実施例26: 2-(4-(5-プロモ-2-メトキシベンジル)フェニル)メチル)ベンゾフラン

【0244】

【化61】



【0245】

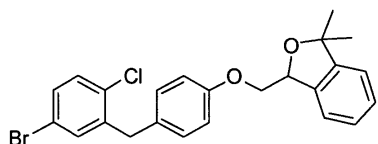
m/z : $[M + H]^+$ 422.9

実施例27 : 3 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
- 1 , 1 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

【0246】

10

【化62】



【0247】

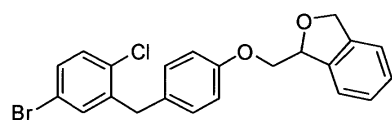
m/z : $[M + H]^+$ 456.8

実施例28 : 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
- 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

20

【0248】

【化63】



【0249】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.23 - 7.37 (m, 7H), 7.09 - 7.12 (m, 2H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.17 - 5.27 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H)。

30

【0250】

実施例29 : 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェノキシ) メチル)
- 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.22 - 7.38 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.17 - 5.27 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

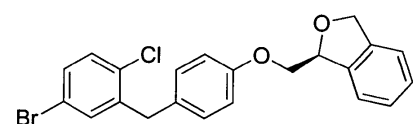
【0251】

40

実施例30 : (S) - 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ)
メチル) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

【0252】

【化64】



【0253】

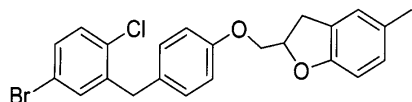
m/z : $[M + H]^+$ 429.4

50

実施例 31 : 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
- 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン

【 0 2 5 4 】

【 化 6 5 】



【 0 2 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 2 4 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 0 3 - 7 . 1 4 (m , 3 H) , 6 . 8 9 - 6 . 9 6 (m , 3 H) , 6 . 4 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 2 - 5 . 1 8 (m , 1 H) , 4 . 2 1 (d d , J = 6 . 8 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (d d , J = 5 . 6 , 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 2 (s , 2 H) , 3 . 3 6 (d d , J = 9 . 2 , 1 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 1 2 (d d , J = 7 . 2 , 1 6 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) .

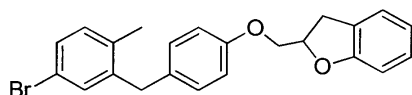
10

【 0 2 5 6 】

実施例 32 : 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェノキシ) メチル)
- 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン

【 0 2 5 7 】

【 化 6 6 】



20

【 0 2 5 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 2 6 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 1 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 2 - 7 . 0 4 (m , 3 H) , 6 . 8 3 - 6 . 9 0 (m , 4 H) , 5 . 1 3 - 5 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 2 0 (d d , J = 6 . 0 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 0 (d d , J = 4 . 8 , 1 0 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (s , 2 H) , 3 . 4 0 (d d , J = 9 . 2 , 1 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 1 5 (d d , J = 6 . 8 , 1 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) .

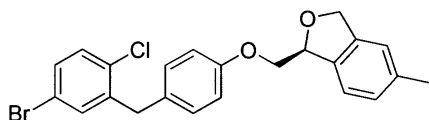
30

【 0 2 5 9 】

実施例 33 : (S) - 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ)
メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

【 0 2 6 0 】

【 化 6 7 】



40

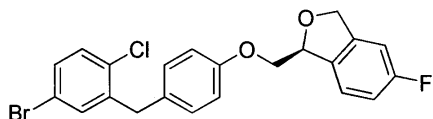
【 0 2 6 1 】

m/z : [M + H] ⁺ 4 4 3 . 2

実施例 34 : (S) - 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ)
メチル) - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

【 0 2 6 2 】

【化68】



【0263】

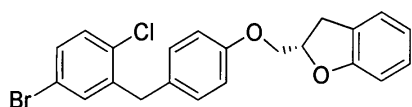
m/z : $[M + H]^+ 447.2$

実施例35 : (S) - 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ)
メチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン

10

【0264】

【化69】



【0265】

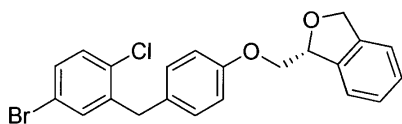
m/z : $[M + H]^+ 429.2$

実施例36 : (R) - 1 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ)
メチル) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン

20

【0266】

【化70】



【0267】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.23 - 7.38 (m, 7H), 7.10 - 7.12 (m, 2H), 6.89 - 6.93 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 - 5.27 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H)。

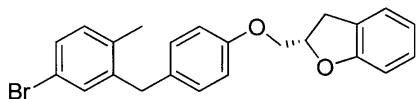
30

【0268】

実施例37 : (S) - 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - メチルベンジル) フェノキシ)
メチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン

【0269】

【化71】



40

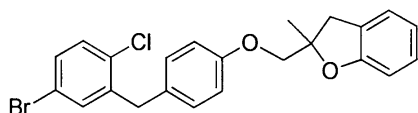
【0270】

m/z : $[M + H]^+ 409.3$

実施例38 : 2 - ((4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) フェノキシ) メチル)
- 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン

【0271】

【化72】



【0272】

実施例18化合物の合成方法を採用して、ステップ1のプロモプロペンに3-プロモ-2-メタクリルで替えて調製して実施例38化合物を得る。

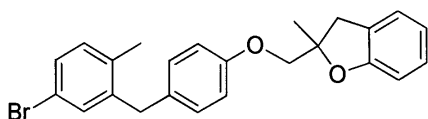
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.69 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 1.56 (s, 3H)。

【0273】

実施例39: 2-((4-(5-プロモ-2-メチルベンジル)フェノキシ)メチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【0274】

【化73】



【0275】

実施例18化合物の合成方法を採用して、ステップ1のプロモプロペンに3-プロモ-2-メタクリルで替えて調製して実施例39化合物を得る。

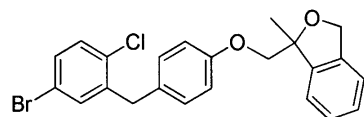
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.01 - 7.04 (m, 3H), 6.83 - 6.89 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 3.97 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.37 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

【0276】

実施例40: 1-((4-(5-プロモ-2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【0277】

【化74】



【0278】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.07 - 7.35 (m, 7H), 7.08 - 7.10 (m, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.01 - 4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.68 (s, 3H)。

【0279】

実施例41: 1-((4-(5-プロモ-2-メチルベンジル)フェノキシ)メチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

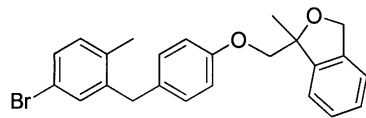
【0280】

20

30

40

【化75】



【0281】

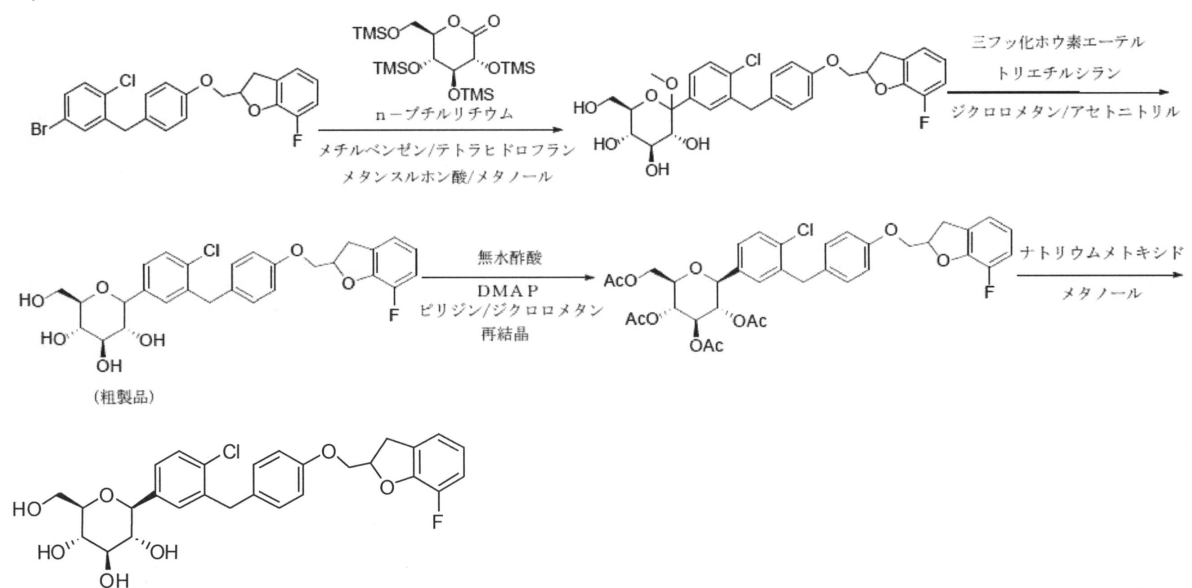
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32 - 7.34 (m, 3H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 3H), 6.84 - 6.86 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.06 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 17.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

【0282】

実施例42: (2S, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (4-クロロ - 3 - (4 - ((7-フルオロ - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン - 2-イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物I - 34) の合成

【0283】

【化76】



【0284】

ステップ1: (3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ - 3 - (4 - ((7-フルオロ - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン - 2-イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

実施例18から得た2 - ((4 - (5-プロモ - 2-クロロベンジル)フェノキシ)メチル) - 7-フルオロ - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン (400 mg, 0.89 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (2 mL) と乾燥メチルベンゼン (4 mL) に溶解し、-78、窒素保護環境でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (2.5 M, 0.35 mL, 0.89 mmol) を滴下し、滴下する時に温度は-60を超過しなく、それから反応系を-70環境で30分攪拌し、2, 3, 4, 6-四-(トリメチルシリル)-D-ピラングルコースケトンのメチルベンゼン溶液 (3 mL) を滴下し、それから反応系を-70環境で1時間攪拌し、メタンスルホン酸のメタノール溶液 (103 mg/5 mL) を加入し、反応系の温度を室温まで上げて一晩攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加入して急冷反応を行ってから、混合液を酢酸エチル (30 mL x 3)

で抽出し、有機相を合併し、有機相を飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(メタノール/ジクロロメタン = 1 : 20) ことにより白い泡状固体である(3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(330 mg, 収率 6%)を得る。

【0285】

m/z : [M - H] ⁻ 558 . 9

ステップ2 : (3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

- 15 条件で(3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(330 mg, 0.59 mmol)とトリエチルクロロシラン(0.17 mL, 1.18 mmol)のジクロロメタン(2 mL)とアセトニトリル(2 mL)の混合液に三フッ化ホウ素エーテル(0.11 mL, 0.88 mmol)を滴下し、それから2時間攪拌し、その過程で反応系の温度は徐々に0 に上げる。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)を加入して急冷反応を行ってから、反応液を酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出し、有機相を合併し、有機相を飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去することにより淡い黄色泡状固体である(3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(300 mg, 収率 96%)を得る。

【0286】

m/z : [M + NH₄]⁺ 547 . 9

ステップ3 : (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセチルエステル

ステップ2から得た(3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(330 mg, 0.62 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、順次に無水酢酸(380 mg, 3.73 mmol)、ピリジン(491 mg, 6.22 mmol)と触媒量の4 - ジメチルアミノピリジンを加入する。室温で0.5時間攪拌してから酢酸エチル(50 mL)で希釈し、別々に2N塩酸溶液(10 mL)、水(10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は無水エタノールで再結晶化して白い固体である(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセチルエステル(210 mg, 収率 48%)を得る。

【0287】

m/z : [M + H₂O]⁺ 716 . 2

ステップ4 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

ステップ3から得た(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) -

6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソトリアセチルエステル (210 mg, 0.30 mmol) のメタノール溶液 (2 mL) にナトリウムメトキシド (16 mg, 0.30 mmol) を加入し、反応液を室温で 2 時間攪拌してから酢酸で中和し、減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品は直接に薄層調製プレートで精製する (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ことにより白い固体である (2S, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (120 mg, 収率 75%) を得る。

10

【0288】

$m/z : [M + H_2O]^+ 548.2$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 - 6.94 (m, 4H), 5.18 - 5.24 (m, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 3H), 3.87 - 3.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 4H), 3.20 - 3.29 (m, 2H)。

【0289】

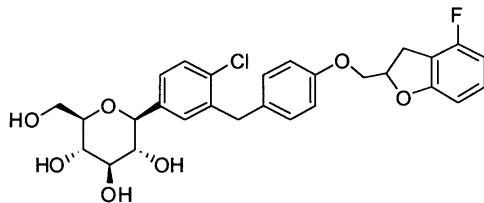
実施例 42 化合物の合成方法及び対応するプロマイドで実施例 43 ~ 56 化合物を合成する

20

実施例 43 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 31)

【0290】

【化77】



30

【0291】

$m/z : [M + NH_4]^+ 547.9$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.09 - 7.14 (m, 3H), 6.84 - 6.88 (m, 2H), 6.57 - 6.61 (m, 2H), 5.16 - 5.21 (m, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 5H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 5H), 3.18 (dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz, 1H)。

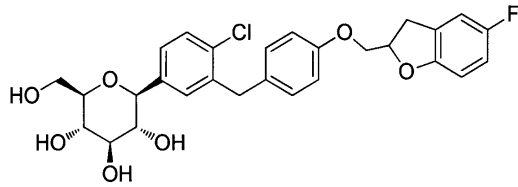
40

【0292】

実施例 44 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 32)

【0293】

【化78】



【0294】

$m/z : [M + NH_4]^+ 547.9$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 3H), 6.60 - 6.70 (m, 1H), 5.09 - 5.16 (m, 1H), 4.00 - 4.14 (m, 5H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 5H), 3.16 (dd, $J = 7.2$ Hz, 16.0 Hz, 1H)。

10

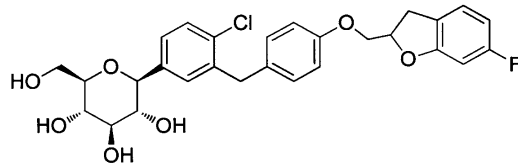
【0295】

実施例45: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物I - 33)

20

【0296】

【化79】



【0297】

$m/z : [M + NH_4]^+ 547.9$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.12 - 7.17 (m, 3H), 6.84 - 6.87 (m, 2H), 6.49 - 6.59 (m, 2H), 5.14 - 5.19 (m, 1H), 4.00 - 4.18 (m, 5H), 3.18 - 3.91 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 5H), 3.11 (dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz, 1H)。

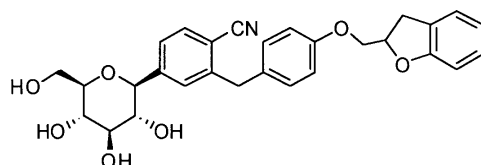
30

【0298】

実施例46: 2 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)ベンゾニトリル (化合物I - 28)

【0299】

【化80】



【0300】

$m/z : [M + NH_4]^+ 520.9$

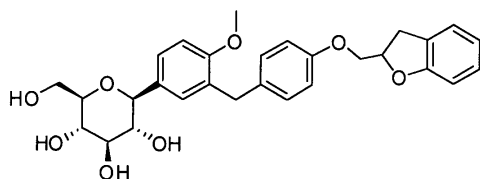
実施例47: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (

50

ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 29)

【 0301 】

【 化 8 1 】



10

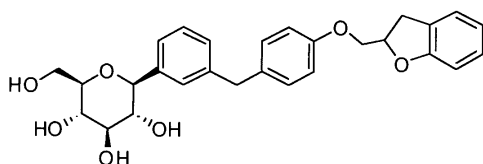
【 0302 】

$m/z : [M + NH_4]^+ 526.0$

実施例 48 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 30)

【 0303 】

【 化 8 2 】



20

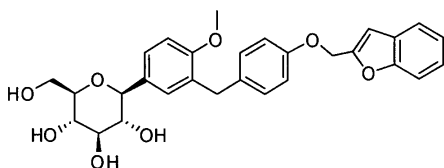
【 0304 】

$m/z : [M + Na]^+ 501.1$

実施例 49 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イル - メトキシ) ベンジル) - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 5)

【 0305 】

【 化 8 3 】



30

【 0306 】

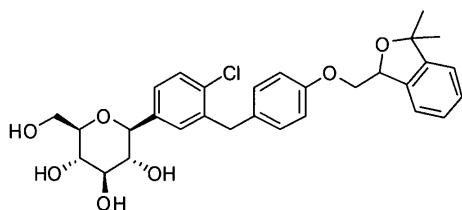
$m/z : [M + NH_4]^+ 523.9$

実施例 50 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 63)

【 0307 】

40

【化 8 4】



【 0 3 0 8】

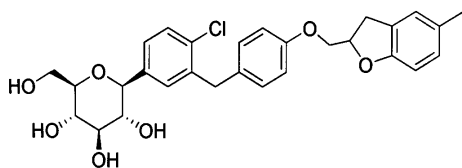
$m/z : [M + H]^+ 540.9$

実施例 5 1 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 8 5)

10

【 0 3 0 9】

【化 8 5】



20

【 0 3 1 0】

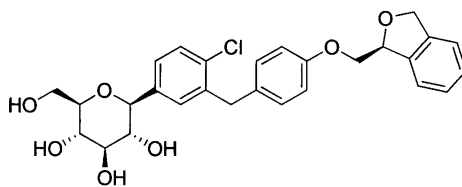
$m/z : [M + Na]^+ 549.1$

実施例 5 2 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((S) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 3 7)

【 0 3 1 1】

【化 8 6】

30



【 0 3 1 2】

$m/z : [M + H]^+ 513.2$

キラル分析方法 C で I - 3 7 の保留時間 $RT = 5.00 \text{ min}$ (e . e . 値 : 100%) であると測定された。

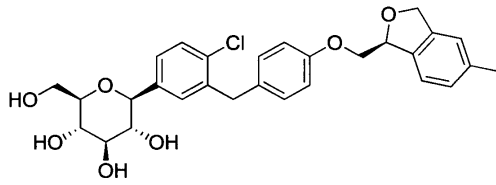
40

【 0 3 1 3】

実施例 5 3 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((S) - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 1 0 1)

【 0 3 1 4】

【化 8 7】



【 0 3 1 5 】

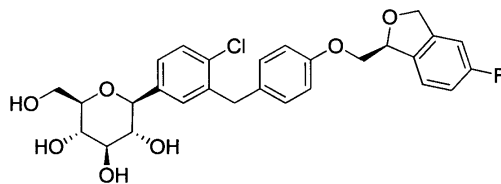
10

$m/z : [M + H]^+ 527.2$

実施例 5 4 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((S) - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 1 0 3)

【 0 3 1 6 】

【化 8 8】



20

【 0 3 1 7 】

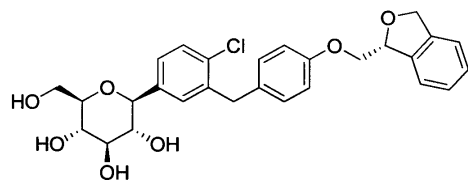
$m/z : [M + H]^+ 531.1$

実施例 5 5 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((R) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) メトキシ) ベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 3 8)

30

【 0 3 1 8 】

【化 8 9】



【 0 3 1 9 】

40

$m/z : [M + H]^+ 513.2$

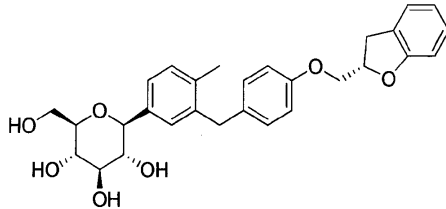
キラル分析方法 C で I - 3 8 の保留時間 $R T = 3.23 \text{ min}$ (e . e . 値 : 1 0 0 %) であると測定された。

【 0 3 2 0 】

実施例 5 6 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - (((S) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 2 6)

【 0 3 2 1 】

【化90】



【0322】

$m/z : [M + Na]^+ 515.2$

$[\alpha]_D^{25} = +44.1^\circ (C = 0.204\%, MeOH)$

キラル分析方法 B₁ で I - 26 の保留時間 $RT = 9.05 \text{ min}$ (e.e. 値: 100%) であると測定された。

10

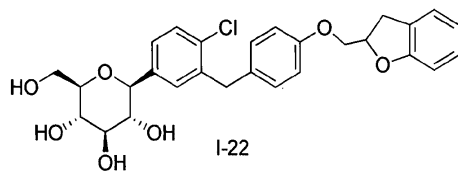
【0323】

実施例 57: 化合物 I - 22、I - 23 及び I - 24 の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ-3-(4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (化合物 I - 22)

【0324】

【化91】



20

【0325】

実施例 42 化合物の合成方法で化合物 I - 22 を合成し、キラル分割方法 A で I - 22 (800 mg) を化合物 I - 23 (300 mg) (キラル分析条件 A で $RT = 4.18 \text{ min}$, e.e. 値: 99.0% であると測定された) 及び化合物 I - 24 (170 mg) (キラル分析条件 A で $RT = 4.91 \text{ min}$, e.e. 値: 98.9% であると測定された) に分割する。実施例 57 を分割して得た I - 23 と実施例 102 を合成して得た I - 23 を 1:1 の比率で均一に混合してから、キラル分析条件 A で混合サンプル保留時間 $RT = 4.27 \text{ min}$ (e.e. 値: 100%) であると測定され、実施例 57 を分割して得た I - 24 とと実施例 103 を合成して得た I - 24 を 1:1 の比率で均一に混合してから、キラル分析条件 A で混合サンプル保留時間 $RT = 4.78 \text{ min}$ (e.e. 値: 98%) であると測定された。

30

【0326】

化合物 I - 22

$m/z : [M + Na]^+ 535.2$

$^1\text{H NMR} (400 \text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) : 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 0.4, 7.6 \text{ Hz}, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 3H), 6.82 - 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.0 \text{ Hz}, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 3.99 - 4.13 (m, 5H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.27 - 3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, J = 7.2, 16.0 \text{ Hz}, 1H)。$

40

【0327】

化合物 I - 23

$[\alpha]_D^{25} = +54.3^\circ (C = 0.053\%, MeOH)$

50

化合物 I - 24

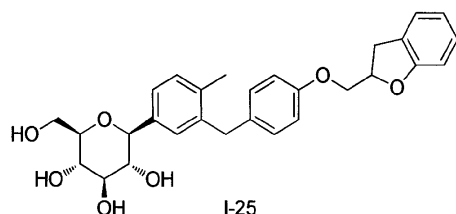
$[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ (C = 0.051%, MeOH)

実施例 58 : I - 25、I - 26 及び I - 27 の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 25)

【0328】

【化92】



10

【0329】

実施例 42 化合物の合成方法で化合物 I - 25 を合成し、キラル分割方法 B で化合物 I - 25 (1.0 g) を化合物 I - 26 (240 mg) (キラル分析条件 B₁ で RT = 9.28 min, e.e. 値 : 100% であると測定された) 及び化合物 I - 27 (205 mg) (キラル分析条件 B₁ で RT = 13.37 min, e.e. 値 : 98.7% であると測定された) に分割する。実施例 58 を分割して得た I - 26 と実施例 56 を合成して得た I - 26 を 1 : 1 の比率で均一に混合してから、キラル分析条件 B₁ で混合サンプル保留時間 RT = 9.68 min (e.e. 値 : 100%) であると測定された。

20

【0330】

化合物 I - 25

m/z : [M + Na]⁺ 515.2

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.04 - 7.22 (m, 7H), 6.82 - 6.85 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 5.12 (s, 1H), 4.08 - 4.12 (m, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 3H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.50 (m, 5H), 3.11 - 3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

30

【0331】

化合物 I - 26

$[\alpha]_D^{25} = +44.3^\circ$ (C = 0.212%, MeOH)

化合物 I - 27

$[\alpha]_D^{25} = -20.9^\circ$ (C = 0.210%, MeOH)

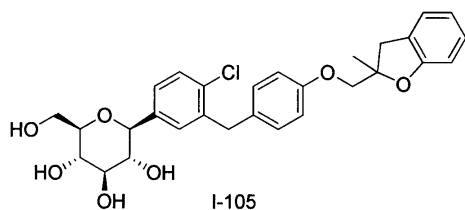
実施例 59 : I - 105、I - 106 及び I - 107 の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 105)

40

【0332】

【化93】



【0333】

実施例42化合物の合成方法で化合物I-105を合成し、キラル分割方法Cで化合物I-105(72mg)を化合物I-106(10mg)(キラル分析条件DでRT=10.21min, e.e.値:100%であると測定された)及び化合物I-107(23mg)(キラル分析条件DでRT=6.27min, e.e.値:100%であると測定された)に分割する。

10

【0334】

化合物I-105

m/z: [M + NH₄]⁺ 544.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (m, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 6H), 6.75 - 6.87 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.59 - 3.65 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H)。

20

【0335】

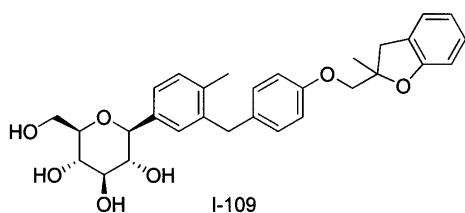
実施例60: I-109、I-110及びI-111の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - 4 - ((2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(化合物I-109)

【0336】

【化94】

30



【0337】

実施例42化合物の合成方法で化合物I-109を合成し、キラル分割方法Cで化合物I-109(115mg)を化合物I-110(44mg)(キラル分析条件DでRT=13.63min, e.e.値:100%であると測定された)及び化合物I-111(70mg)(キラル分析条件DでRT=7.97min, e.e.値:100%であると測定された)に分割する。

40

【0338】

化合物I-109

m/z: [M + NH₄]⁺ 544.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.10 - 7.17 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 5H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.34 (d, J = 16 Hz,

50

1 H), 3.01 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.2 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H)。

【0339】

化合物 I - 110

[]_D²⁵ = +4.52° (C = 0.051%, MeOH)

化合物 I - 111

[]_D²⁵ = -27.1° (C = 0.050%, MeOH)

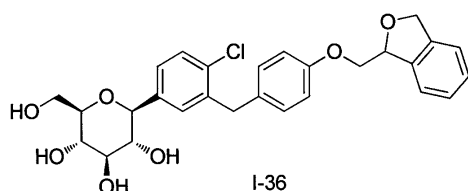
実施例 61: I - 36、I - 37 及び I - 38 の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ-3-(4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メトキシ)ベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (化合物 I - 36)

10

【0340】

【化95】



I-36

20

【0341】

実施例 42 化合物の合成方法で化合物 I - 36 を合成し、キラル分割方法 A で I - 36 (800 mg) を化合物 I - 38 (190 mg) (キラル分析条件 C で RT = 3.28 min, e.e. 値: 100% であると測定された) 及び化合物 I - 37 (100 mg) (キラル分析条件 C で RT = 4.89 min, e.e. 値: 100% であると測定された) に分割する。実施例 61 を分割して得た I - 37 と実施例 52 を合成して得た I - 37 を 1:1 の比率で均一に混合してから、キラル分析条件 C で混合サンプル保留時間 RT = 5.00 min (e.e. 値: 99.2%) であると測定される。実施例 61 を分割して得た I - 38 とと実施例 55 を合成して得た I - 38 を 1:1 の比率で均一に混合してから、キラル分析条件 C で混合サンプル保留時間 RT = 3.31 min (e.e. 値: 100%) であると測定された。

30

【0342】

化合物 I - 36

m/z: [M + H]⁺ 513.2

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.28 - 7.39 (m, 7 H), 7.11 - 7.13 (m, 2 H), 6.84 - 6.87 (m, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 5.10 - 5.22 (m, 2 H), 4.23 (dd, J = 4.0 Hz, 10.0 Hz, 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 4 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.68 - 3.72 (m, 1 H), 3.28 - 3.49 (m, 4 H)。

【0343】

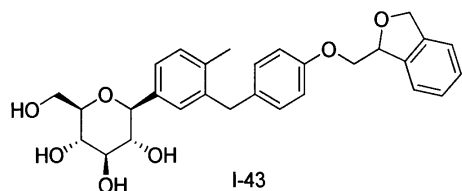
実施例 62: I - 43、I - 75 及び I - 76 の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3-(4-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メトキシ)ベンジル)-4-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール (化合物 I - 43)

【0344】

40

【化96】



【0345】

実施例42化合物の合成方法で化合物I-43を合成し、キラル分割方法DでI-43 (30 mg) を化合物I-76 (10 mg) (キラル分析条件CでRT = 3.32 min, e.e. 値: 100%であると測定された) 及び化合物I-75 (60 mg) (キラル分析条件CでRT = 5.92 min, e.e. 値: 100%であると測定された) に分割する。

10

【0346】

化合物I-43

m/z : [M + NH₄]⁺ 510.3

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.29 - 7.39 (m, 4H), 7.12 - 7.22 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.10 - 5.21 (m, 2H), 4.08 - 4.24 (m, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 3H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.73 - 3.50 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

20

【0347】

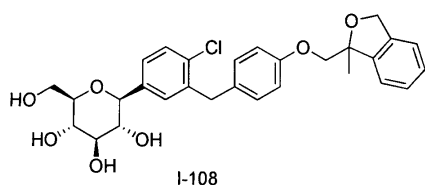
実施例63 : I-108、I-115及びI-116の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ-3-(4-(1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物I-108)

【0348】

【化97】

30



【0349】

実施例42化合物の合成方法で化合物I-108を合成し、キラル分割方法EでI-108 (900 mg) を化合物I-115 (313 mg) (キラル分析条件B₂でRT = 7.99 min, e.e. 値: 99.3%であると測定された) 及び化合物I-116 (369 mg) (キラル分析条件B₂でRT = 6.23 min, e.e. 値: 99.2%であると測定された) に分割する。

40

【0350】

化合物I-108

m/z : [M + NH₄]⁺ 544.2

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.12 - 7.30 (m, 7H), 6.99 - 7.01 (m, 2H), 6.71 - 6.73 (m, 2H), 5.06 (d, J = 4.0 Hz, 10.8 Hz, 2H), 3.85 - 4.00 (m, 5H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 3.25 - 3.38 (m, 2H)

50

, 1.57 (s, 3H)。

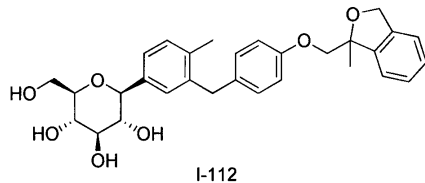
【0351】

実施例64：I-112、I-113及びI-114の調製

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-(4-(1-メチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)メトキシ)ベンジル)-4-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール(化合物I-112)

【0352】

【化98】



10

【0353】

実施例42化合物の合成方法で化合物I-112を合成し、キラル分割方法EでI-112(1.20g)を化合物I-113(342mg)(キラル分析条件B₂でRT=12.00min, e.e.値:98.1%であると測定された)及び化合物I-114(414mg)(キラル分析条件B₂でRT=8.78min, e.e.値:99.4%であると測定された)に分割する。

20

【0354】

化合物I-112

m/z: [M+NH₄]⁺ 524.4

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 7.22-7.33(m, 4H), 7.09-7.18(m, 3H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 6.78(d, J=8.4Hz, 2H), 5.14(d, J=4.0Hz, 2H), 4.09-4.16(m, 1H), 3.96-4.02(m, 2H), 3.77-3.88(m, 4H), 3.62-3.70(m, 2H), 3.42-3.52(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.63(s, 3H)。

30

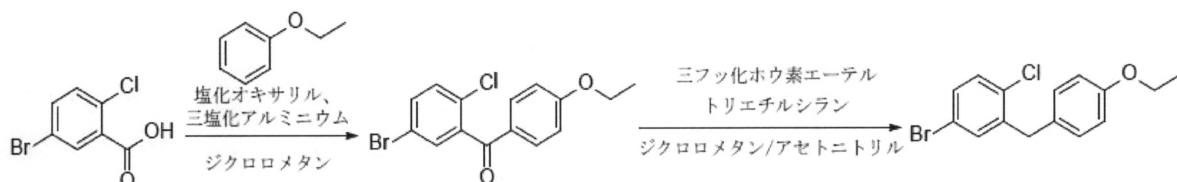
【0355】

方法2

実施例65：4-ブromo-1-クロロ-2-(4-エトキシベンジル)ベンゼンの合成

【0356】

【化99】



【0357】

ステップ1：(5-ブromo-2-クロロフェニル)(4-エトキシフェニル)メタノン塩化オキサリル(8.1mL, 95.6mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)を5-ブromo-2-クロロ安息香酸(15g, 63.7mmol)のジクロロメタン(50mL)混合物に加入し、室温で一晩攪拌する。減圧蒸留して溶剤を除去し、残留物をジクロロメタン(30mL)に溶解し、氷浴冷却条件で三塩化アルミニウム固体(10.2g, 95.6mmol)を順次加入する。反応系を氷浴条件で1時間攪拌し、反応液を直接に氷水混合物(100g)に注して急冷反応を行う。酢酸エチル(100

50

× 2) で混合物を抽出し、有機相を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 × 2)、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は無水エタノールで再結晶化して白い固体である (5 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (4 - エトキシフェニル) メタノン (20 g, 収率 92%) を得る。

【0358】

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - (4 - エトキシベンジル) ベンゼン

氷浴条件でステップ 1 から得た (5 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (4 - エトキシフェニル) メタノン (20 g, 58.9 mmol) のジクロロメタン (40 mL) とアセトニトリル (20 mL) 混合溶液にトリエチルシラン (21 g, 177 mmol) と三フッ化ホウ素エーテル (15 g, 106 mmol) を加入する。反応系の温度を室温に徐々に上げて一晩攪拌し、7 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加入して急冷反応を行う。反応液はジクロロメタン (200 × 2) で抽出し、有機相を合併し、別々に炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 × 2)、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品は無水エタノールで再結晶化して白い固体である 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - (4 - エトキシベンジル) ベンゼン (12 g, 収率 60%) を得る。

10

【0359】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.24 - 7.31 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

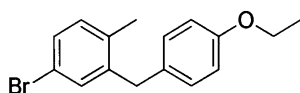
【0360】

実施例 65 化合物の合成方法で実施例 66 ~ 70 化合物を合成する

実施例 66 : 4 - ブロモ - 2 - (4 - エトキシベンジル) - 1 - メチルベンゼン

【0361】

【化100】



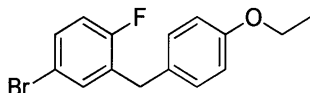
30

【0362】

実施例 67 : 4 - ブロモ - 2 - (4 - エトキシベンジル) - 1 - フルオロベンゼン

【0363】

【化101】



【0364】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 - 6.96 (m, 3H), 4.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

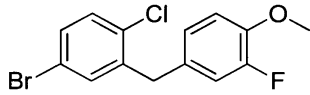
40

【0365】

実施例 68 : 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) ベンゼン

【0366】

【化102】



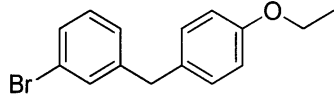
【0367】

m/z : [M + H]⁺ 331.1

実施例69 : 1-ブロモ-3-(4-エトキシベンジル)ベンゼン

【0368】

【化103】



10

【0369】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.08 - 7.35 (m, 6H), 6.84 - 6.88 (m, 2H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

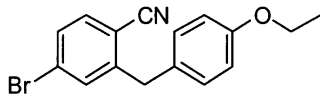
【0370】

実施例70 : 4-ブロモ-2-(4-エトキシベンジル)ベンゾニトリル

20

【0371】

【化104】



【0372】

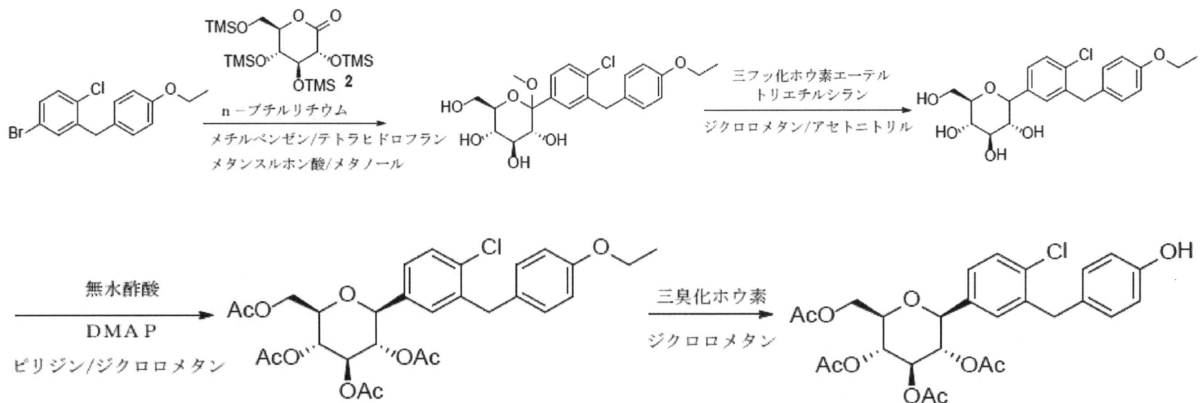
m/z : [M + NH₄]⁺ 332.8

実施例71 : (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4-クロロ-3-(4-ヒドロキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセチルエステルの合成

30

【0373】

【化105】



40

【0374】

ステップ1 : (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセチルエステル

(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4-クロロ-

50

3 - (4 - エトキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステルの合成は実施例 4 2 又は J . Med . Chem . 2 0 0 8 , 5 1 , 1 1 4 5 - 1 1 4 9 を参考することができる。

【 0 3 7 5 】

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル

- 7 0 条件でステップ 1 から得た (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (7 0 0 m g , 1 . 2 1 m m o l) の無水ジクロロメタン溶液 (1 5 m L) に三臭化ホウ素 (0 . 9 4 m L , 9 . 7 1 m m o l) を滴下し、反応系の温度を - 1 5 に上げて 1 時間攪拌し、反応液はエーテル (1 0 m L) で希釈し、3 0 分攪拌してから、水 (5 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (1 0 0 × 2) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧回転蒸発して溶剤を除去することにより白い泡状固体である (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (6 5 0 m g , 収率 9 8 %) を得る。

10

【 0 3 7 6 】

m / z : [M + N H ₄] ⁺ 5 6 5 . 9

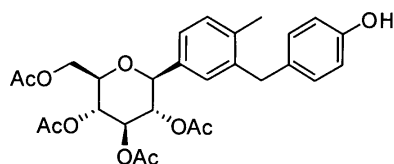
20

実施例 7 1 化合物の合成方法で実施例 7 2 ~ 7 6 を合成する

実施例 7 2 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - メチルフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル

【 0 3 7 7 】

【 化 1 0 6 】



30

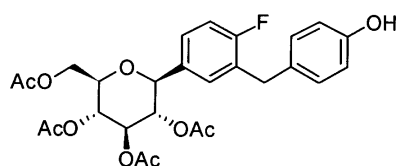
【 0 3 7 8 】

m / z : [M + N H ₄] ⁺ 5 4 5 . 9

実施例 7 3 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル

【 0 3 7 9 】

【 化 1 0 7 】



40

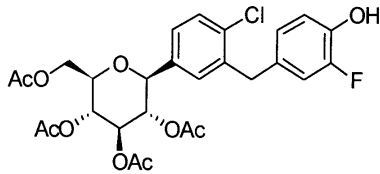
【 0 3 8 0 】

m / z : [M + N a] ⁺ 5 5 5 . 2

実施例 7 4 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル

【 0 3 8 1 】

【化108】



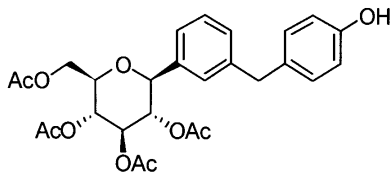
【0382】

$m/z : [M + Na]^+ 589.2$

実施例75：(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - ヒドロキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセチルエステル 10

【0383】

【化109】



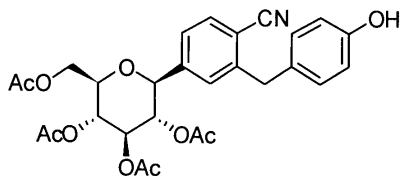
【0384】

$m/z : [M + NH_4]^+ 531.9$

実施例76：(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - シアン - 3 - (4 - ドロキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセチルエステル 20

【0385】

【化110】



30

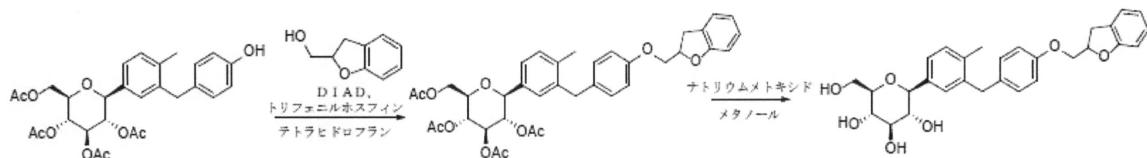
【0386】

$m/z : [M + NH_4]^+ 556.9$

実施例77：(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (3 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールの合成

【0387】

【化111】



40

【0388】

ステップ1：(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - 4 - メチルフェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセチルエステル

氷浴条件で実施例72から得た(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ 50

- 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (3 5 0 m g , 0 . 6 6 m o l) 、 (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メタノール (2 9 8 m g , 1 . 9 9 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (5 2 1 m g , 1 . 9 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液に D I A D (0 . 3 9 m L , 1 . 9 9 m m o l) を滴下する。反応系の温度を徐々に室温に上げて一晩攪拌し、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、有機相は水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して白い固体である (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (6 0 m g , 収率 1 4 %) を得る。

10

【 0 3 8 9 】

ステップ 2 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール

ステップ 1 から得た (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (6 0 m g , 0 . 9 9 m m o l) のメタノール (2 m L) 溶液にナトリウムメトキシド (6 m g , 0 . 1 0 m m o l) を加入し、反応液を室温環境で 2 時間攪拌してから酢酸で中和し、減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は直接に薄層調製プレート (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) で精製して白い固体である (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール

20

ジクロロメタン : メタノール (3 4 m g , 収率 7 6 %) を得る。

【 0 3 9 0 】

m / z : [M + N a] ⁺ 5 1 5 . 2

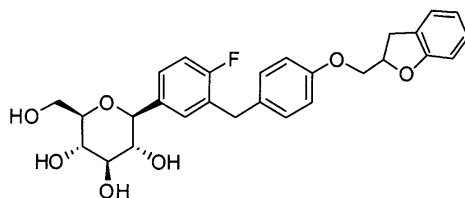
実施例 7 7 化合物の合成方法及び対応するオールで実施例 7 8 ~ 7 9 化合物を合成する

実施例 7 8 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンジル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 2 1)

30

【 0 3 9 1 】

【 化 1 1 2 】



40

【 0 3 9 2 】

m / z : [M + N a] ⁺ 5 1 9 . 2

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7 . 2 9 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 0 1 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 6 . 8 2 - 6 . 8 7 (m , 3 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 6 - 5 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 4 . 1 3 (m , 3 H) , 3 . 8 - 3 . 9 4 (m , 3 H) , 3 . 6 7 - 3 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 4 8 (m , 5 H) , 3 . 1 1 - 3 . 1 6 (m , 1 H) 。

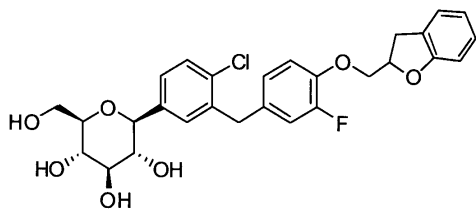
【 0 3 9 3 】

50

実施例 79 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フルオロベンジル) フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 1 2)

【 0 3 9 4 】

【 化 1 1 3 】



10

【 0 3 9 5 】

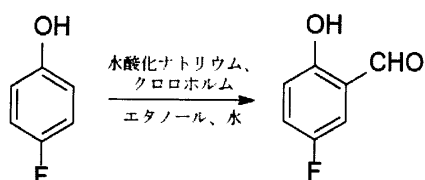
m/z : [M + N a] ⁺ 5 5 3 . 0

方法 3

実施例 80 : 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

【 0 3 9 6 】

【 化 1 1 4 】



20

【 0 3 9 7 】

4 - フルオロフェノール (2 5 g , 2 2 3 m m o l) のエタノール (1 0 0 m L) と水 (7 5 m L) 溶液に水酸化ナトリウム (3 9 g , 9 9 0 m m o l) の水溶液 (2 0 0 m L) を添加し、混合溶液を 7 0 に加熱し、この溶液にクロロホルム (5 5 m L , 6 9 1 m m o l) を滴下し、滴下時間は約 2 時間である。それから反応系を 7 0 環境で一晩攪拌し、反応系の温度を室温に降下して、6 M 塩酸溶液 (1 0 0 m L) を加入して急冷反応を行ってから、ジクロロメタン (2 5 0 m L x 2) で抽出し、有機相を合併し、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 5 : 1) で精製することにより淡い黄色固体である 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6 . 5 g , 収率 2 1 %) を得る。

30

【 0 3 9 8 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 0 . 0 1 (s , 1 H) , 9 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 4 . 0 , 8 . 8 H z , 1 H) 。

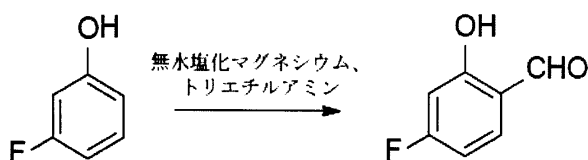
40

【 0 3 9 9 】

実施例 81 : 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

【 0 4 0 0 】

【 化 1 1 5 】



50

【0401】

3-フルオロフェノール(5 mL, 55.3 mmol)、無水塩化マグネシウム(14.2 g, 149 mmol)の無水アセトニトリル(250 mL)の混合物に乾燥トリエチルアミン(27 mL)とパラホルムアルデヒド(11 g)を加入する。反応系を5時間還流し、室温に冷却し、5%の塩酸溶液(250 mL)を加入して急冷反応を行ってから、混合液を酢酸エチル(100×3)で抽出し、有機相を合併し、5%の塩酸溶液、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=50:1~20:1)で精製することにより淡い黄色固体である4-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(5 g, 収率65%)を得る。

10

【0402】

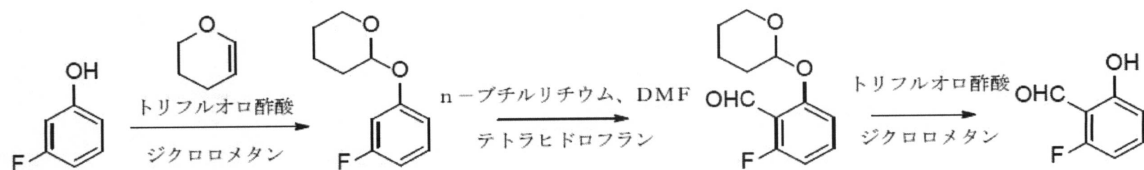
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.11 (d, $J = 1.6$, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 6.65 - 6.75 (m, 2H)。

【0403】

実施例82: 2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

【0404】

【化116】



20

【0405】

ステップ1: 2-(3-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン

3-フルオロフェノール(5 g, 44.6 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(11.2 mL, 134 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.3 mL, 4.0 mmol)のジクロロメタン(60 mL)混合液を室温環境で一晩攪拌し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=100:1~50:1)で精製することにより淡い黄色液体である2-(3-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(7.5 g, 収率86%)を得る。

30

【0406】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.20 - 7.26 (m, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 2H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 5.42 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.90 (m, 2H), 1.57 - 1.74 (m, 3H)。

【0407】

ステップ2: 2-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンズアルデヒド

-78 条件でステップ1から得た2-(3-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン(6 g, 30.6 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(60 mL)にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2.5 M, 14 mL, 36.7 mmol)を滴下し、反応系を-78 環境で1.5時間攪拌してからN,N-ジメチルホルムアミド(6.7 g, 91.3 mmol)を滴下し、反応系を室温にゆっくり上げて一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)加入して急冷反応を行う。酢酸エチル(100×2)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留して溶剤を除去することにより淡い黄色油のような2-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イ

40

50

ル) オキシ) ベンズアルデヒド (6.5 g, 収率 95%) を得る。

【0408】

ステップ3: 2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド

ステップ2から得た2-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) ベンズアルデヒド (6.5 g, 29.0 mmol) と p-トルエンスルホン酸 (2 g, 11.6 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を室温環境で5時間攪拌し、反応液をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (石油エーテル: 酢酸エチル = 100:1~20:1) で精製することにより淡い黄色固体である2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.0 g, 収率 74%) を得る。

10

【0409】

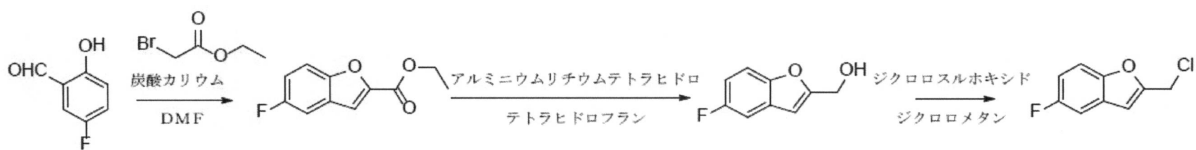
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 11.49 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 - 6.68 (m, 1H)。

【0410】

実施例83: 2-(クロロメチル)-5-フルオロベンゾフランの合成

【0411】

【化117】



20

【0412】

ステップ1: 5-フルオロベンゾフラン-2-カルボン酸エチル

実施例80から得た5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.85 g, 6.07 mmol) と炭酸カリウム (1.68 g, 12.1 mmol) の混合物を60 に加熱してから、この混合物にブromo酢酸エチル (1.27 g, 7.58 mmol) を加入し、混合系を60 条件で1時間攪拌し、温度を60 に上げてから10時間攪拌する。酢酸エチル (50 mL) で希釈し、別々に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) で精製して淡い黄色固体である5-フルオロベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (450 mg, 収率 36%) を得る。

30

【0413】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0414】

ステップ2: (5-フルオロベンゾフラン-2-イル) メタノール

氷浴条件でステップ1から得た5-フルオロベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (450 mg, 2.16 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にアルミニウムリチウムテトラヒド (82 mg, 2.16 mmol) を加入し、反応系は0 条件で半時間反応してから、硫酸ナトリウム十水和物を加入して急冷反応を行い、濾過し、フィルタケーキは酢酸エチルで洗浄し、濾液は減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレート (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) で精製して無色油状液体である (5-フルオロベンゾフラン-2-イル) メタノール (300 mg, 収率 84%) を得る。

40

【0415】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (dd, $J = 4.0, 8.8$

50

Hz, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.24 (s, 1H)。

【0416】

ステップ3: 2-(クロロメチル)-5-フルオロベンゾフラン

氷浴条件でステップ2から得た(5-フルオロベンゾフラン-2-イル)メタノール(150mg, 0.90mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液にジクロロスルホキシド(0.13, 1.81mmol)を滴下して、反応系の温度を室温に上げて1時間攪拌し、減圧回転蒸発して溶剤を除去することにより黄色油である2-(クロロメチル)-5-フルオロベンゾフラン(165mg, 収率100%)を得て、精製しなく直接に次のステップの反応に用いられる。

10

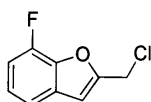
【0417】

実施例83化合物の合成方法で実施例84~87化合物を合成する

実施例84: 2-(クロロメチル)-7-フルオロベンゾフラン

【0418】

【化118】



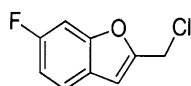
【0419】

実施例85: 2-(クロロメチル)-6-フルオロベンゾフラン

20

【0420】

【化119】

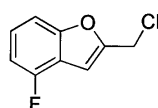


【0421】

実施例86: 2-(クロロメチル)-4-フルオロベンゾフラン

【0422】

【化120】



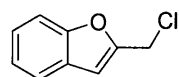
30

【0423】

実施例87: 2-(クロロメチル)ベンゾフラン

【0424】

【化121】



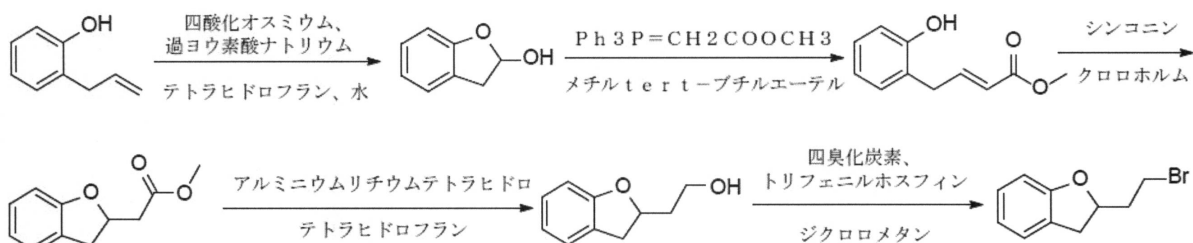
40

【0425】

実施例88: 2-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

【0426】

【化122】



【0427】

10

ステップ1：2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - オール

2 - アリルフェノール (5 g, 37.3 mmol) をテトラヒドロフラン (25 mL) 及び水 (25 mL) の混合溶剤に溶解して、氷浴条件で過ヨウ素酸ナトリウム (23.9 g, 112 mmol) と四酸化オスミウム (95 g, 0.37 mmol) を加入し、反応系を室温環境で一晩撹拌する。水 (100 mL) を加入して急冷反応を行い、反応液は酢酸エチル (100 × 2) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1) で精製することにより淡い黄色油のような 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - オール (3 g, 収率 60%) を得る。

【0428】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.16 - 7.28 (m, 2H), 6.86 - 6.95 (m, 2H), 6.07 (d, J = 5.6, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.03 - 3.07 (m, 1H)。

【0429】

ステップ2：4 - (2 - ヒドロキシフェニル) メチルクロトン

ステップ1から得た 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - オール (1.4 g, 10.3 mmol) とメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (3.4 g, 10.3 mmol) のメチル tert - ブチルエーテル (30 mL) 混合物を 35 条件で一晩反応し、濾過して生成した大部分のトリフェニルホスフィンオキシド、濾液は減圧回転蒸発して溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより淡い黄色液体である 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) メチルクロトン (1.8 g, 収率 91%) を得る。

30

m/z : [M + H]⁺ 193.1

ステップ3：2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メチルアセテート

ステップ2から得た 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) メチルクロトン (1.8 g, 9.36 mmol) とシンコニン (0.83 g, 2.81 mmol) のクロロホルム (60 mL) 混合溶液を 35 条件で四日反応し、減圧回転蒸発して溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製することにより無色液体である 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メチルアセテート (1.5 g, 収率 83%) を得る。

40

【0430】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.12 - 7.20 (m, 2H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.2, 15.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.99 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 6.4, 16.0 Hz, 1H)。

【0431】

ステップ4：2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) エタノール

氷浴条件でステップ3から得た 2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) メチルアセテート (1.5 g, 7.80 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液にアルミニウムリチウムテトラヒドロ (0.37 g, 9.75 mmol) を順次加入し、

50

反応系を氷浴条件で30分攪拌し、硫酸ナトリウム十水和物を加入して急冷反応を行い、反応系を珪藻土で濾過し、濾液を減圧回転蒸発して溶剤を除去することにより無色液体である2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)エタノール(1.15g, 収率90%)を得る。

【0432】

m/z : [M + H]⁺ 165.1

ステップ5 : 2-(2-プロモエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

ステップ4から得た2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)エタノール(0.35g, 2.13mmol)とトリフェニルホスフィンオキシド(0.84g, 3.2mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷浴条件で反応液に四臭化炭素(1.1g, 3.2mmol)を順次加入し、反応系を室温で1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加入して急冷反応を行い、ジクロロメタン(30mL×2)で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧回転蒸発して溶剤を除去し、残留物は薄層調製プレートで精製して(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)淡い黄色油のような2-(2-プロモエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(450mg, 収率93%)を得る。

10

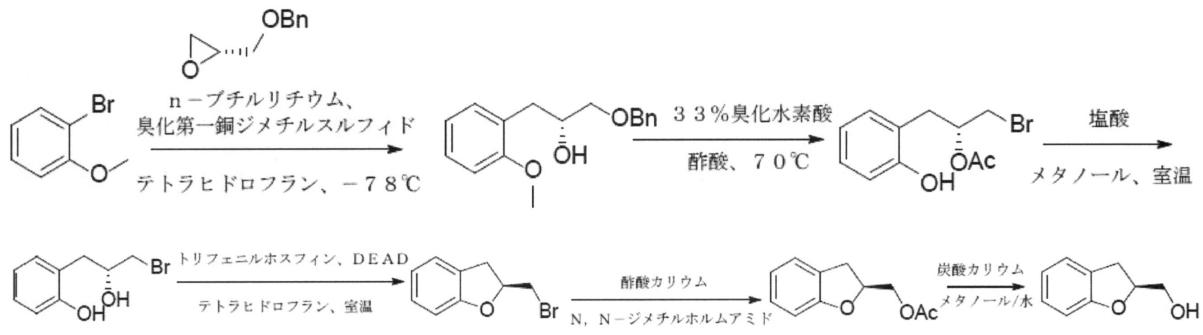
【0433】

実施例89 : (S)-2-(プロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランと(S)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メタノールの合成

【0434】

【化123】

20



30

【0435】

ステップ1 : (R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-2-オール

-78 条件で1-プロモ-2-メトキシベンゼン(12g, 64.2mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(25.7mL, 64.2mmol, 2.5M)を滴下してから、反応液を-78 条件で1時間攪拌する。臭化第一銅ジメチルスルフィド(Cuprous Bromide-Dimethyl Sulfide)(6.6g, 32.1mmol)を一度に上述の溶液に加入し、反応温度は-78 から-40 に徐々に上げてから-60 に冷却し、(R)-2-ベンジルオキシメチルエポキシエタン(2.63g, 16.1mmol)を滴下し、それから三フッ化ホウ素エーテル(109mg, 0.77mmol)を加入する。混合物の温度を室温に上げて一晩攪拌する。石油エーテルを加入し、不溶物を濾過により除去し、フィルタケーキは酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=10:1~5:1)ことにより無色油のような(R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-2-オール(2.9g, 収率66%)を得る。

40

【0436】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 7.12-7.27(m, 2H), 6.84-6.94(m, 2H), 4.58(s, 2H)

50

), 4.11 - 4.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 4, 9.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 6.8, 10 Hz, 1H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.58 (br, 1H)。

【0437】

ステップ2: (R)-1-ブromo-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イルエステル

(R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-2-オール(2.9g, 10.7 mmol)を33%の臭化水素の酢酸溶液(25 mL)に溶解し、70 に加熱して一晩攪拌し、真空で溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)ことにより淡い黄色油のような(R)-1-ブromo-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イルエステル(2.2g, 収率75%)を得る。

10

【0438】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.12 - 7.20 (m, 2H), 6.86 - 6.89 (m, 2H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.0, 14.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)。

【0439】

ステップ3: (R)-2-(3-ブromo-ヒドロキシプロピル)フェノール

20

室温条件で(R)-1-ブromo-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イルエステル(2.2g, 8.05 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に塩化水素のエーテル溶液(10 mL, 20 mmol, 2.0 M)を加入し、混合物を室温環境で一晩攪拌する。真空で溶剤を除去し、残留物はシリカゲルカラムで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)ことにより薄赤色油のような(R)-2-(3-ブromo-ヒドロキシプロピル)フェノール(1.7g, 収率91%)を得る。

【0440】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.56 (s, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.07 - 7.09 (m, 1H), 6.93 - 6.95 (m, 1H), 6.86 - 6.90 (m, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.54 (dd, J = 3.6, 10.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1H), 3.23 (brs, 1H), 3.05 (dd, J = 3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H)。

30

【0441】

ステップ4: (S)-2-(ブromoメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

室温で(R)-2-(3-ブromo-ヒドロキシプロピル)フェノール(1.7g, 7.36 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液にトリフェニルホスフィン(4.82g, 18.4 mmol)を加入し、それからDEAD(3.2g, 18.4 mmol)を滴下し、混合物を室温環境で一晩攪拌し、直接にシリカゲルカラムで精製する(石油エーテル)ことにより黄色油のような(S)-2-(ブromoメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.1g, 収率70%)を得る。

40

【0442】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.13 - 7.21 (m, 2H), 6.83 - 6.90 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99 - 5.06 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.2, 16.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 6.4, 15.6 Hz, 1H)。

【0443】

[]D²⁵ = +19.3° (C = 0.558%, MeOH)

ステップ5: (S)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルアセテート

50

(S)-2-(ブromoメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(200 mg, 0.94 mmol)を取って丸底フラスコに入れ、DMF(2 mL)を加入し、酢酸カリウム(921 mg, 9.39 mmol)を加入し、75 に加熱して一晩攪拌し、酢酸エチルを加入して希釈し、水(x3)及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲル調製プレートで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)ことにより淡い黄色油のような(S)-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルアセテート(108 mg, 収率54%)を得る。

【0444】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.13-7.20(m, 2H), 6.83-6.90(m, 2H), 4.99-5.06(m, 1H), 4.36(dd, J=3.6, 12 Hz, 1H), 4.23(dd, J=7.2, 12 Hz, 1H), 3.34(dd, J=10, 16 Hz, 1H), 3.00(dd, J=7.6, 16 Hz, 1H), 2.12(s, 3H)。

10

【0445】

ステップ6:(S)-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メタノール

(S)-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルアセテート(100 mg, 0.52 mmol)を取って丸底フラスコに入れ、メタノール(2 mL)と2滴の水を加入し、炭酸カリウム(54 g, 0.39 mmol)を加入し、室温で30分攪拌し、酢酸エチル(10 mL)を加入し、水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過濃縮し、シリカゲル調製プレートで精製する(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)ことにより淡い黄色油のような(S)-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メタノール(60 mg, 収率60%, e.e.値:97.3%)を得る。

20

【0446】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.12-7.20(m, 2H), 6.80-6.89(m, 2H), 4.90-4.97(m, 1H), 3.86-3.89(m, 1H), 3.75-3.78(m, 1H), 3.27(dd, J=9.6, 15.6 Hz, 1H), 3.04(dd, J=7.2, 15.6 Hz, 1H), 1.99(br, 1H)。

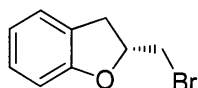
【0447】

実施例90:(R)-2(ブromoメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

30

【0448】

【化124】



【0449】

実施例89化合物の合成方法で(S)-2-ベンジルオキシメチルエポキシエタンをキラル原料として(R)-2(ブromoメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフランを調製する。

40

【0450】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.13-7.21(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.82(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.99-5.06(m, 1H), 3.63(dd, J=5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.53(dd, J=6.8, 10.4 Hz, 1H), 3.42(dd, J=9.2, 16.0 Hz, 1H), 3.15(dd, J=6.4, 15.6 Hz, 1H)。

【0451】

[]D²⁵ = -33.4°(C=0.515%, MeOH)

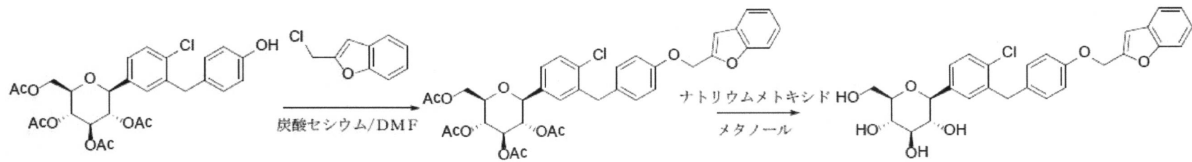
実施例91:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(ベンゾフラン-2-イルメトキシ)ベンジル)-4-クロロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テト

50

ラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオールの合成 (化合物 I - 1)

【 0 4 5 2 】

【 化 1 2 5 】



【 0 4 5 3 】

ステップ 1 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル

実施例 7 1 から得た (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (1 5 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) 、実施例 8 7 から得た 2 - (クロロメチル) ベンゾフラン (9 1 m g , 0 . 5 5 m m o l) と炭酸セシウム (1 0 7 m g , 0 . 3 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 混合液を 5 0 に加熱して 2 時間攪拌し、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、有機相を水及び飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧回転蒸発して溶剤を除去し、粗製品は薄層調製プレートで精製して (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1) 白色固体である (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (7 5 m g , 収率 4 0 %) を得る。

【 0 4 5 4 】

ステップ 2 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール

ステップ 1 から得た (2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセチルエステル (7 5 m g , 0 . 1 1 m m o l) のメタノール (3 m L) とテトラヒドロフラン (1 m L) 混合液にナトリウムメトキシド (9 m g , 0 . 1 7 m m o l) を加入し、反応液を室温条件で 2 時間攪拌してから酢酸で中和し、減圧蒸留して溶剤を除去し、粗製品は直接に薄層調製プレートで精製して (展開溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 0 : 1) 白色固体である (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (4 8 m g , 収率 8 5 %) を得る。

【 0 4 5 5 】

m / z : [M + N a] ⁺ 5 3 3 . 0

実施例 9 1 化合物の合成方法及び対応する臭化物または塩化物で実施例 9 2 ~ 1 0 3 化合物を合成する

実施例 9 2 : (2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - メチルフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (化合物 I - 3)

【 0 4 5 6 】

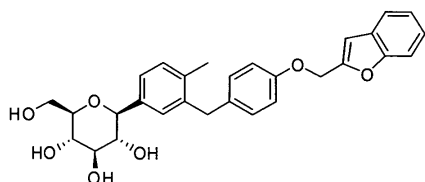
10

20

30

40

【化126】



【0457】

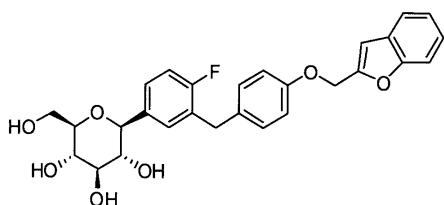
$m/z : [M + NH_4]^+ 507.9$

実施例93：(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 2)

10

【0458】

【化127】



20

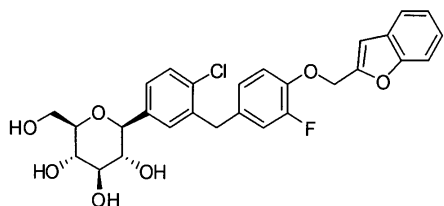
【0459】

$m/z : [M + NH_4]^+ 511.9$

実施例94：(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) - 3 - フルオロベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 11)

【0460】

【化128】



30

【0461】

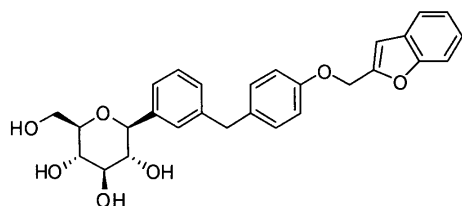
$m/z : [M + H_2O]^+ 546.2$

実施例95：(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 6)

40

【0462】

【化129】



【0463】

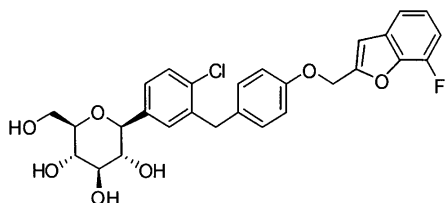
50

$m/z : [M + NH_4]^+ 494.0$

実施例 96 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (7 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル) - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 10)

【0464】

【化130】



10

【0465】

$m/z : [M + NH_4]^+ 545.8$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.29 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 3H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.02 - 4.12 (m, 3H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 4H).

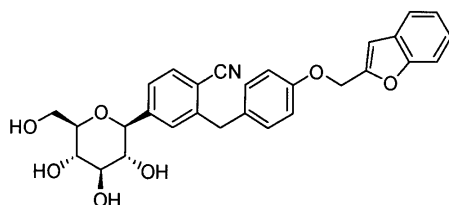
20

【0466】

実施例 97 : 2 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ)ベンジル) - 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)ベンズニトリル (化合物 I - 4)

【0467】

【化131】



30

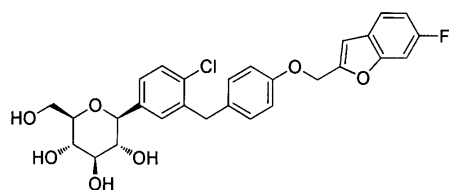
【0468】

$m/z : [M + NH_4]^+ 518.9$

実施例 98 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (6 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 9)

【0469】

【化132】



40

【0470】

$m/z : [M + NH_4]^+ 545.9$

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.57 (dd, $J = 5.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 3H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 3.69 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 4H)。

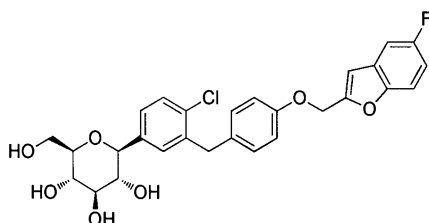
【0471】

実施例99: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物I - 8)

10

【0472】

【化133】



【0473】

20

m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ 545.9$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.47 (dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.16 (m, 2H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 3H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 3.69 - 3.73 (m, 1H), 3.29 - 3.50 (m, 4H)。

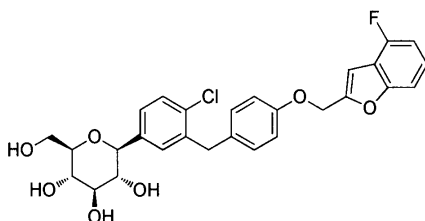
【0474】

実施例100: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (4 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物I - 7)

30

【0475】

【化134】



40

【0476】

m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ 545.9$

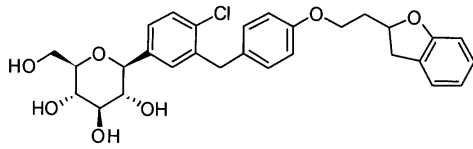
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.27 - 7.38 (m, 5H), 7.15 - 7.17 (m, 2H), 6.95 - 6.99 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 3H), 3.87 - 3.91 (m, 1H), 3.63 - 3.73 (m, 1H), 3.29 - 3.50 (m, 4H)。

【0477】

実施例101: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)エトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物

50

I - 60)
 【0478】
 【化135】



【0479】

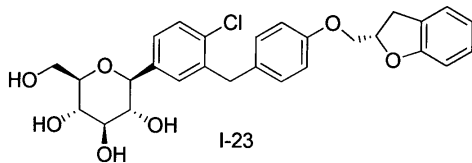
$m/z : [M + NH_4]^+ 543.9$

10

実施例102 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 23)

【0480】

【化136】



20

【0481】

キラル分析方法AでI - 23の保留時間RT = 4.09 min (e.e.値 : 100%) であると測定された。

$m/z : [M + Na]^+ 535.2$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (dd, $J = 0.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 3H), 6.28 - 6.88 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 4.00 - 4.14 (m, 5H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, $J = 7.2, 16$ Hz, 1H)。

30

【0482】

$[\]_D^{25} = +50.0^\circ$ (C = 0.054%, MeOH)

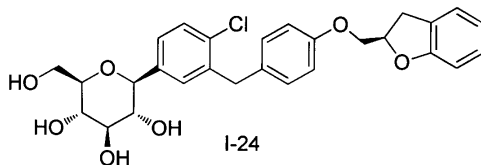
化合物I - 23は方法二実施例77化合物の合成方法で合成することができる。

実施例103 : (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル)メトキシ)ベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (化合物 I - 24)

【0483】

【化137】

40



【0484】

キラル分析方法AでI - 24の保留時間RT = 4.92 min (e.e.値 : 98.1%) であると測定された。

$m/z : [M + Na]^+ 535.2$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7

50

. 20 (dd, J = 0.4, 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 3H), 6.82 - 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07 - 5.11 (m, 1H), 4.00 - 4.13 (m, 5H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, J = 7.2, 16 Hz, 1H)。

【0485】

[]D²⁵ = -21.8° (C = 0.055%, MeOH)

化合物 I - 24 は方法二実施例 77 化合物の合成方法で合成することができる。

生物学的試験例

効果実施例 1: ヒトナトリウムイオン依存性グルコース吸収イオンチャネル I 及び II を安定発現した Flp-in-CHO 細胞における [¹⁴C]-AMG の吸収試験 (SGLT-1 と SGLT-2 活性スクリーニング試験)

OriGene からヒト SGLT-1 と SGLT-2 の cDNA クローンを購入する。序列情報を獲得してから、従来の分子生物学方法で p cDNA 5/FRT キャリヤーに構築し、それから Lipofectamin 2000 リポソームトランスフェクション法で発現プラスミドを Flp-in CHO 細胞に導入する。トランスフェクトされた細胞はハイグロマイシン耐性スクリーニングを行って、4 - 5 週の後には勾配希釈 (gradient dilution) 方法によって単細胞クローンをスクリーニングする。RT-PCR 及び機能性試験の方法で SGLT-1 と SGLT-2 の発現を検出して、高吸収信号細胞株を選択してその後の試験に用いられる。

【0486】

安定発現 SGLT-1 と SGLT-2 を培養する Flp-in CHO 細胞株、ミディアム組成は、F12 ミディアム (Invitrogen 会社から購入する)、500 µg/ml ハイグロマイシン (Calbiochem 会社から購入する) 及び 10% ウシ胎児血清 (FBS) (Invitrogen 会社から購入する) である。細胞が 80% 融合に成長した場合、T75 培養フラスコ内の細胞をリン酸緩衝液 (Invitrogen 会社から購入する) で三回洗浄してから、5 mL のパンクレアチン-EDTA 溶液 (Invitrogen 会社から購入する) を加入して、培養フラスコを軽く振ることにより、全ての細胞を消化液に接触させて、細胞が剥離した後にミディアム用 10 mL ピペットを加入して、細胞を単細胞懸濁液に吹く。細胞密度を 3 × 10⁵/mL に調整してから、100 µL/穴の量で 96 穴の白色壁透明底の細胞培養プレート (Corning 会社から購入する) に接種する。

【0487】

穴プレートで細胞を一晩培養して、細胞が壁に付着してから吸収試験を行うことができる。細胞を接種してから少なくとも 12 時間の後に、150 µL/穴の吸収溶液 KRH-NMG (120 mM の N-メチル-D-グルコサミン (NMG)、4.7 mM の塩化カリウム、1.2 mM の塩化マグネシウム、2.2 mM の塩化カルシウム、10 mM のヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、pH 7.4 の 1 mM のトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris)) で細胞を一回洗浄する。各々の穴をドライしてから、2.5 µCi/mL を含む ¹⁴C 標識のメチル-D-ピラングルコシド溶液 (AMG) (PerkinElmer 会社から購入する) の Buffer KRH-Na⁺ (120 mM の塩化ナトリウム、4.7 mM の塩化カリウム、1.2 mM の塩化マグネシウム、2.2 mM の塩化カルシウム、10 mM のヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、pH 7.4 の 1 mM のトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris)) を 45 µL/穴条件で Buffer KRH-Na⁺ と KRH-NMG で洗浄した穴に加入する。それからすぐ対応する化合物 I を添加し、5 µL/穴であり、ジメチルスルホキシドの濃度 (体積濃度) を 1% に確保する。化合物を添加したプレートを 37 °C インキュベーターの中で 1 時間培養する。時間が終わると、すぐ各々の穴に 150 µL の冷たい洗浄液 (120 mM の塩化ナトリウム、4.7 mM の塩化カリウム、1.2 mM の塩化マグネシウム、2.2 mM の塩化カルシウム、10 mM のヒドロキシエ

10

20

30

40

50

チルピペラジンエタンスルホン酸 (H E P E S)、0.5 mM のフロリジン (p h l o r i z i n)、pH 7.4 with 1 mM のトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (T r i s)) を加入して吸収試験を終了する。洗浄液で各穴を三回洗浄し、最後にできるだけ穴プレート内の液体をドライする。洗浄過程でできるだけ細胞脱落を免れる。20 μ L / 穴の L y s i s B u f f e r (0.1 mM の水酸化ナトリウム) を全ての穴に加入し、反応板を発振器に放置して900 rpm の速度で5分振動する。80 μ L / 穴のシンチレーションカクテル M i c r o s i n t 40 を全ての穴に加入し、900 rpm の速度で5分振動する。最後に、マイクロ穴プレートを M i c r o B e t a T r i l u x (P e r k i n E l m e r 会社から生産する) 測定器に送って放射活性を測定する。データを分析する際、X L - f i t ソフトウェアで各々の化合物 $I C_{50}$ を計算する。表1を参照すると、表1は選択した化合物が S G L T - 1 と S G L T - 2 に対する $I C_{50}$ 数値を示す。

【 0 4 8 8 】

【表 1】

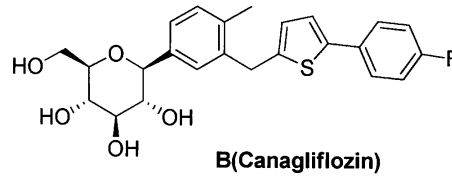
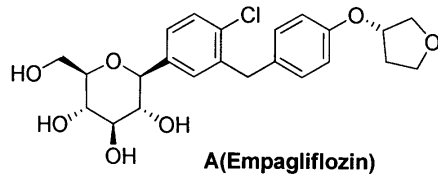
番号	SGLT-2 IC ₅₀ (μ M)	SGLT-1 IC ₅₀ (μ M)	番号	SGLT-2 IC ₅₀ (μ M)	SGLT-1 IC ₅₀ (μ M)
A	0.0066	1.900	I-30	0.1249	9.370
B	0.0046	0.287	I-31	0.0065	0.365
I-1	0.0070	/	I-32	0.0067	0.472
I-2	0.0150	2.545	I-33	0.0062	0.599
I-3	0.0056	0.320	I-34	0.0045	0.141
I-5	0.0180	1.505	I-36	0.0010	0.584
I-6	0.0360	/	I-37	0.0020	0.615
I-7	0.0140	0.444	I-38	0.0010	0.608
I-8	0.0250	1.445	I-43	0.0017	0.322
I-9	0.0130	0.151	I-60	0.0380	/
I-10	0.0120	0.444	I-63	0.0056	/
I-11	0.0230	2.544	I-106	0.0182	0.700
I-12	0.0110	1.068	I-107	>2	31.39
I-21	0.0130	4.300	I-108	0.0102	1.805
I-22	0.0041	2.105	I-110	0.0129	0.244
I-23	0.0030	0.301	I-111	>2	34.44
I-24	0.0043	1.190	I-112	0.0080	0.179
I-25	0.0041	0.180	I-113	0.0186	0.655
I-26	0.0027	0.095	I-114	0.0052	0.997
I-27	0.0043	0.396	I-115	0.0127	0.725
I-28	>2	41.37	I-116	0.0039	1.310
I-29	0.0590	0.220			

【 0 4 8 9 】

その中において、A : Empagliflozin (CAS 番号 : 864070 - 44 - 0) 及び B : Canagliflozin (CAS 番号 : 842133 - 18 - 0) は、2 種類の既知アリアルグルコシド SGLT - 2 阻害剤であり、その構造は次のとおりである。

【 0 4 9 0 】

【化138】



【0491】

効果実施例2：尿糖排出試験 (Urinary Glucose Excretion in C57 Mice Test)

成年C57マウス (C57マウスの性別は雄であり、サプライヤー：Shanghai SLRC Laboratory Animal) (体重は20gより大きい) の胃腸道に被験化合物I (10mg/Kg) を与えてから、胃腸道にグルコース (5g/Kg) を与えて、被験C57マウスを代謝籠に入れ、24時間内の尿の総排出量を収集し、代謝籠を5mLの生理塩水で洗い、排尿収集期間 (24時間) にマウスは水及び食べ物を自由に取ることができる。尿を収集してから、すぐ低温保存し、その後に尿中のグルコースレベルを検出し、最後に尿の総体積に基づいて動物の尿糖の総排出量を計算し、それからマウスの重量を200mg体重に換えて24時間内の尿糖排出量 (mg) を計算する。その結果 (6つのマウスの平均値) は表2を参照してください。

【0492】

【表2】

化合物番号	尿糖排出量 (mg/200mg 体重/24h)
A	1536.5
I-1	1646.9
I-22	3106.6
I-36	1723.1

【0493】

その中において、A：Empagliflozin (CAS番号：864070-44-0) は既知アリアルグルコシドSGLT-2阻害剤であり、その具体的な構造は効果実施例1に示されている。

【0494】

表2から分かるように、本発明の化合物I-1及び化合物I-22の生体実験効果は従来の技術の化合物A (Empagliflozin) の効果より明らかに優れる。

上述したように、従来の技術に比べて生体実験における本発明の化合物の効果は突出な進歩がある。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 9/12 (2006.01) A 6 1 P 9/12

(72)発明者 楊 和平
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦 東 新区 張 江高科技 園 区哈雷路8 9 8 弄2号
3楼

(72)発明者 王培
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦 東 新区 張 江高科技 園 区哈雷路8 9 8 弄2号
3楼

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 特表2 0 0 3 - 5 1 1 4 5 8 (J P , A)
特表2 0 0 8 - 5 3 5 8 9 5 (J P , A)
特表2 0 0 7 - 5 2 2 1 4 3 (J P , A)
国際公開第2 0 1 3 / 0 0 0 2 7 5 (W O , A 1)
国際公開第2 0 1 2 / 0 2 5 8 5 7 (W O , A 1)
特表2 0 1 4 - 5 0 5 7 0 9 (J P , A)
国際公開第2 0 0 4 / 0 8 0 9 9 0 (W O , A 1)
欧州特許出願公開第0 2 6 3 4 1 8 4 (E P , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)