

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年1月19日 (19.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/006496 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 309/10 (2006.01) C07C 43/225 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01) C07C 49/223 (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/012577
- (22) 国際出願日: 2005年7月7日 (07.07.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-202437 2004年7月8日 (08.07.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). 壽製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 富山 泰 (TOMIYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 横田 昌幸 (YOKOTA, Masayuki) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 野田 淳 (NODA, Atsushi) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 小林 義典 (KOBAYASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 小笠原 純子 (OGASAWARA, Junko) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 林 泰正 (HAYASHI, Yasumasa) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 稲越 正俊 (INAKOSHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中村 博文 (NAKAMURA, Hirofumi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

小出 徳雄 (KOIDE, Tokuo) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 坂元 健一郎 (SAKAMOTO, Kenichiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山下 陽平 (YAMASHITA, Yohei) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宮藤 章生 (MIYAFUJI, Akio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 貴之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 河野 則征 (KAWANO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宮田 淳司 (MIYATA, Junji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 今村 雅一 (IMAMURA, Masakazu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 菅根 隆史 (SUGANE, Takashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 渡邊 一平 (WATANABE, Kazuhira); 〒1110053 東京都台東区浅草橋3丁目20番18号 第8菊星タワービル3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

[続葉有]



WO 2006/006496 A1

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF AZULENE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS OF THE SAME

(54) 発明の名称: アズレン誘導体の製造方法及びその合成中間体

(57) Abstract: A process for producing azulene derivatives useful as Na⁺-glucose cotransporter inhibitor easily and simply in high yield at a low cost which is industrially advantageous and excellent in environmental protection, characterized by subjecting at least one compound selected from among specific penta- and tetraacyl precursors of the azulene derivatives and salts of the precursors to reduction and deblocking to obtain a C-glycoside compound; and useful intermediates obtained in the above process.

(57) 要約: ペンタアシル化合物及びテトラアシル化合物又はその塩の少なくとも一種を、還元及び脱保護し、C-グリコシド化合物を得ることを特徴とする、Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤として有用なアズレン誘導体の、高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利な製造方法及びその製造過程で得られる有用な合成中間体をアズレン誘導体の製造方法。



CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

アズレン誘導体の製造方法及びその合成中間体

技術分野

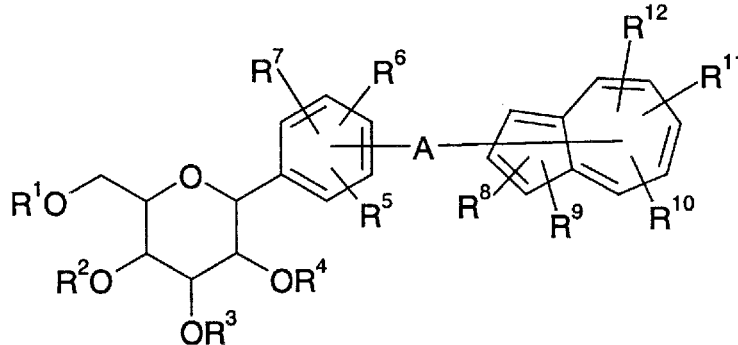
[0001] 本発明は、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として有用なアズレン誘導体の製造方法及びその合成中間体に関する。さらに詳しくは、高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なアズレン誘導体の製造方法及びその製造過程で得られる有用な合成中間体に関する。

背景技術

[0002] 下記構造式(6)で示されるアズレン誘導体及びその塩は、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有し、糖尿病等の治療剤として有用であることが、知られている(国際公開第04/13118号パンフレット(以下特許文献1という)参照)。

[化1]

[構造式(6)]



[0003] (上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

$\text{R}_1 \sim \text{R}_4$: 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 低級アルキル、又は低級アルキレン-アリール、

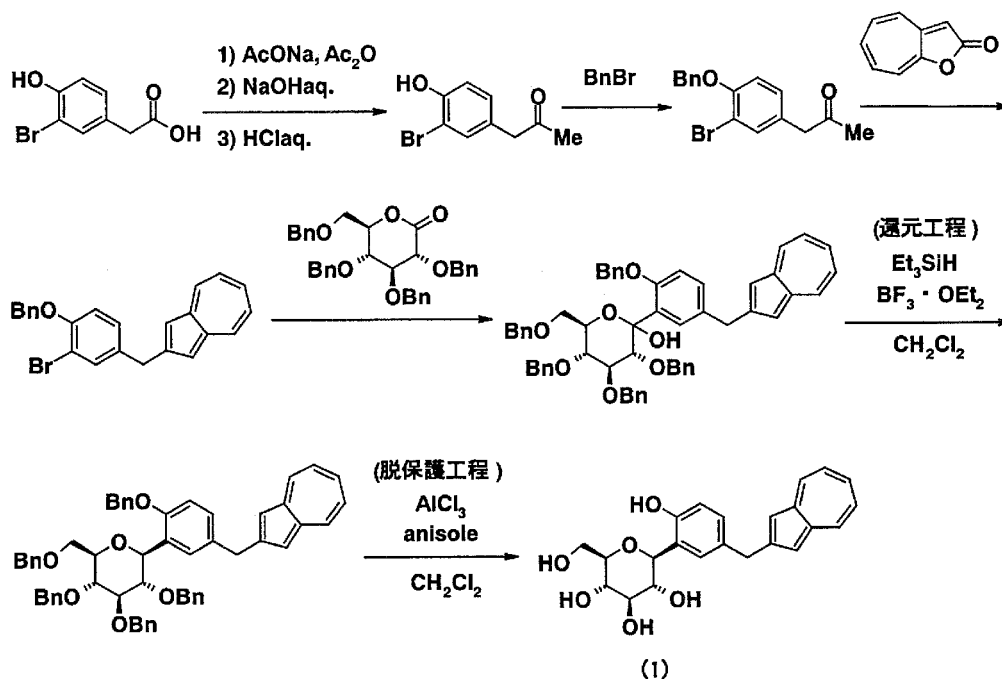
$\text{R}_5 \sim \text{R}_{12}$: 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン- $\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{低級アルキレン}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、ニトロ、アミノ、置換アミノ、又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 低級アルキル、

A:結合、低級アルキレン、又はハロゲン置換低級アルキレン(但し、-A-は、アズレン環の1位~8位の何れの位置に結合していても良く、また、R⁵、R⁶及びR⁷のうちの何れか2つは、隣接する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成していても良い。))

[0004] 特許文献1に記載された上記構造式(6)に示されるアズレン誘導体のうち、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトール(以下、「化合物(1)」ということがある)の製造方法は、特許文献1に記載された参考例及び実施例を参照すると、下記反応式(II)で示されるものであることがわかる。

[0005] [化2]

[反応式 (I I)]



[0006] しかしながら、上述の特許文献1における製造方法によって化合物(1)を工業的に製造する場合、以下のような問題があった。

[0007] 特許文献1の参考例66、67、68、69及び実施例74、75に示されるように、目的化合物である化合物(1)の全合成収率は1.4%であり、収率面かつコスト面で工業的に必ずしも十分に満足すべきものではなかった。

[0008] 特許文献1の実施例74、75に示されるように、目的化合物である化合物(1)を得る

工程中の還元工程及び脱保護工程において、反応溶媒として塩化メチレンを用いるとともに、後処理において、抽出、カラムクロマトグラフィーの溶媒としてクロロホルムが用いられており、これらの塩素系溶媒の使用は環境保護の面で工業的に必ずしも十分に満足すべきものではなかった。

[0009] 特許文献1の参考例66、67、68、69及び実施例74、75に示されるように、目的化合物である化合物(1)を得る全工程において、カラムクロマトグラフィーによる精製操作を必要とし、収率面かつコスト面及び環境保護の面で工業的に必ずしも十分に満足すべきものではなかった。

発明の開示

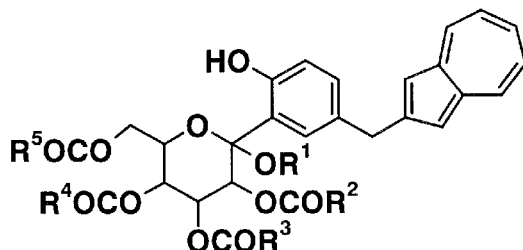
[0010] 本発明は、上記問題に鑑みてなされたものであり、高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なアズレン誘導体の製造方法及びその製造過程で得られる有用な合成中間体を提供することを目的とする。

[0011] 上記目的を達成するため、本発明者等は、化合物(1)の工業的な製造方法に関して鋭意検討した結果、所定の合成中間体を用いることによって、塩素系溶媒の使用を回避し、カラムクロマトグラフィーによる精製を全く必要とせず、通算収率の向上した高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なアズレン誘導体を製造することができることを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明によって以下のアズレン誘導体の製造方法及びその合成中間体が提供される。

[0012] [1] 下記化学式(1):

[化3]

[化学式(1)]

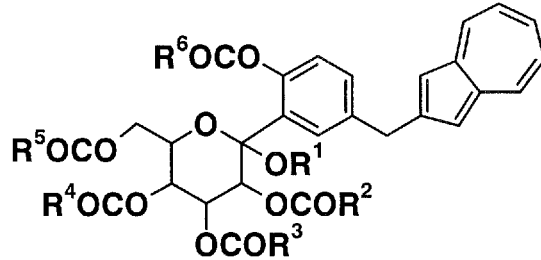


(式中、R¹は、低級アルキル基を、R²~R⁵は、同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(3)、若しくは、その塩から選ばれた

少なくとも1種の化合物:又はそのモノアシル化化合物である下記化学式(2):

[化4]

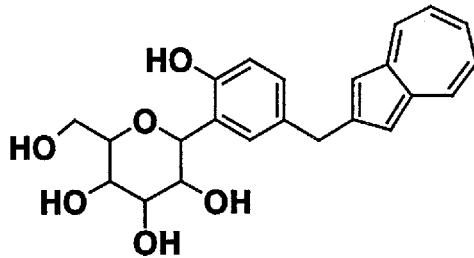
[化学式 (2)]



(式中、R¹及びR²~R⁵は、前記と同義で、R⁵は、R²~R⁵と同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(2)から選ばれた少なくとも1種の化合物、又は、上記化合物(2)と上記化合物(3)の混合物、若しくは、上記化合物(2)と上記化合物(3)との塩の混合物を還元及び脱保護し、下記化合物(1)

[化5]

[化合物 (1)]

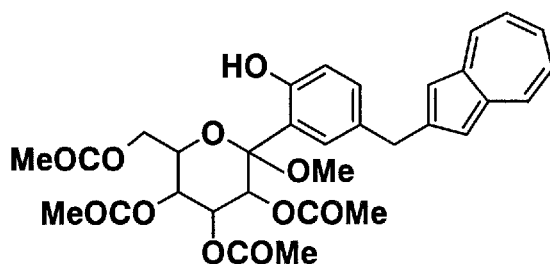


を得ることを特徴とするアズレン誘導体の製造方法。

[0013] [2] 上記化学式(1)で表される化合物(3)が、R¹~R⁵が、メチルであり、下記構造式(1):

[化6]

[構造式 (1)]

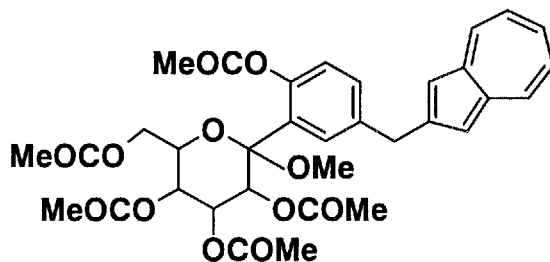


(上記式中、Meはメチルを示す。)で表されるものである、上記[1]に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0014] [3] 上記化学式(2)で表される化合物(2)が、 R^1 がメチルであり、 $R^2 \sim R^5$ 及び R^6 が、メチルであり、下記構造式(2)：

[化7]

[構造式 (2)]

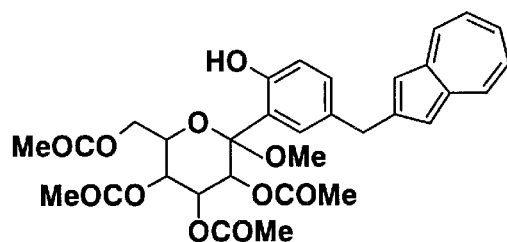


(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で表されるものである、上記[1]に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0015] [4] 下記の構造式(1)

[化8]

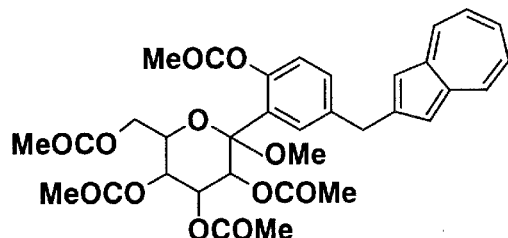
[構造式 (1)]



(上記構造式(1)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物(3')、若しくは、
下記の構造式(2)：

[化9]

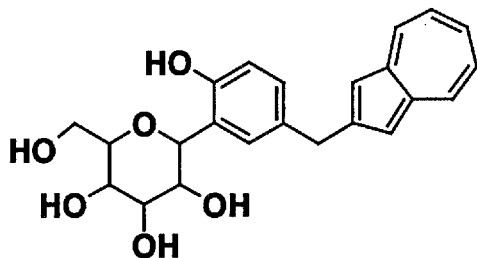
[構造式(2)]



(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物(2')及び上記化合物
(2')、若しくは、上記化合物(3')の塩から選ばれた少なくともいずれか1種の化合
物、又は、上記化合物(2')と上記化合物(3')の混合物、若しくは、それらの塩の混
合物を還元及び脱保護し、下記化合物(1)

[化10]

[化合物(1)]

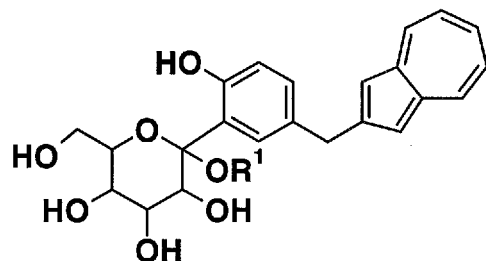


を得ることを特徴とするアズレン誘導体の製造方法。

[0016] [5] 下記化合物(4)：

[化11]

[化合物 (4)]

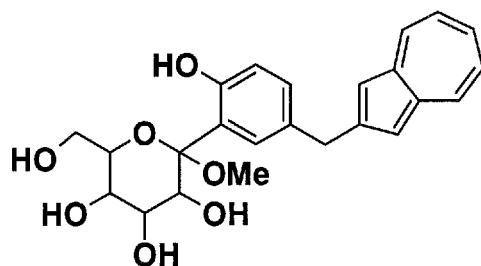


(上記化合物(4)中、R¹は低級アルキル基を示す。)又はその塩をアシル化剤で処理することにより、上記化学式(1)で表される化合物(3)及び/又は上記化学式(2)で表される化合物(2)を得ることを含む、上記[1]～[4]のいずれかに記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0017] [6] 化合物(4)が、R¹がメチルである下記構造式(3):

[化12]

[構造式 (3)]

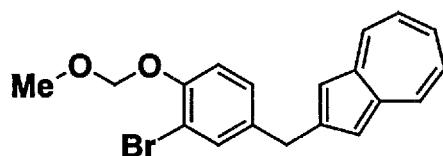


(上記構造式(3)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物であり、アシル化剤がアセチル化剤である上記[5]に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0018] [7] 上記化合物(4)として、下記化合物(5):

[化13]

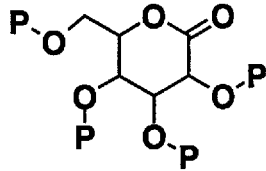
[化合物 (5)]



(上記化合物(5)中、Meはメチルを示す。)を下記化合物(6):

[化14]

[化合物(6)]

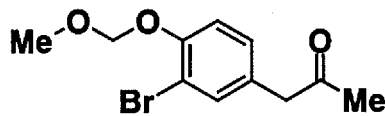


(上記化合物(6)中、Pはトリメチルシリル基又はその代替保護基を示す。)に付加させ、脱保護及び脱メチルグリコシル化することによって得られる化合物を用いる上記[1]~[6]のいずれかに記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0019] [8] 前記化合物(5)として、下記化合物(7):

[化15]

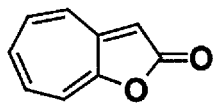
[化合物(7)]



(上記化合物(7)中、Meはメチルを示す。)と下記化合物(8):

[化16]

[化合物(8)]

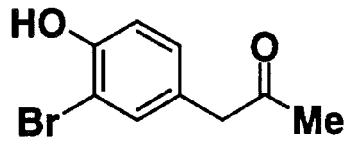


を反応させ、アズレン化することによって得られる化合物を用いる上記[7]に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0020] [9] 前記化合物(7)として、下記化合物(9)

[化17]

[化合物 (9)]

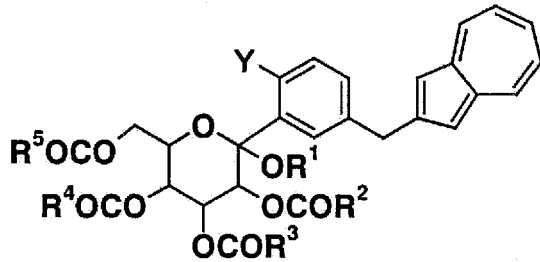


(上記化合物(9)中、Meはメチルを示す。)又はその塩をメキシメチル化することによって得られる化合物を用いる上記[8]に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[0021] [10] 下記一般式(1):

[化18]

[一般式 (1)]



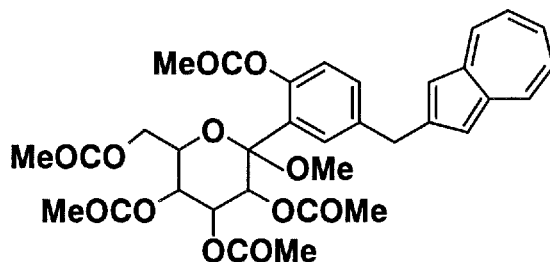
(式中、 R^1 は、低級アルキル基を、 $R^2 \sim R^5$ は、同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基であり、 Y は $-OH$ 又は $-OCOR^6$ で、 R^6 は低級アルキル基またはアリール基である。)で示される化合物又はその塩。

[0022] [11] 上記一般式(1)中、 Y は $-OCOR^6$ で、かつ、 R^6 が、低級アルキル基またはアリール基である上記[10]に記載の化合物又はその塩。

[0023] [12] 上記一般式(1)で表される化合物において、 $R^1 \sim R^5$ は、何れもメチルであり、かつ、 $-OCOR^6$ 中の R^6 もメチルである、下記構造式(2)

[化19]

[構造式 (2)]



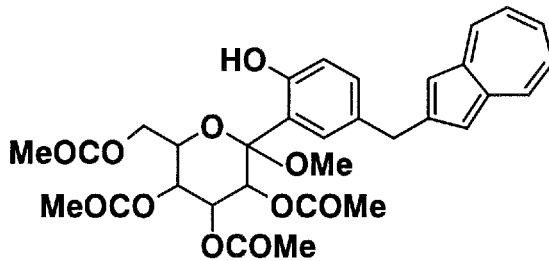
(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物である上記[11]に記載の化合物。

[0024] [13] 上記一般式(1)で表される化合物において、Yが-OHである上記[9]に記載の化合物又はその塩。

[0025] [14] 上記一般式(1)で表される化合物において、 $R^1 \sim R^5$ は、何れもメチルであり、下記構造式(1)

[化20]

[構造式(1)]

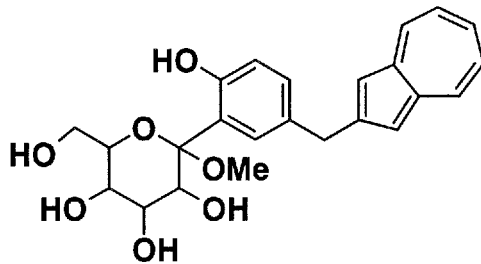


(上記構造式(1)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物である上記[13]に記載の化合物。

[0026] [15] 下記構造式(3):

[化21]

[構造式(3)]

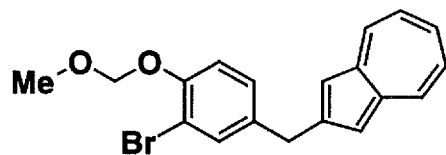


(上記構造式(3)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物又はその塩。

[0027] [16] 下記構造式(4):

[化22]

[構造式(4)]

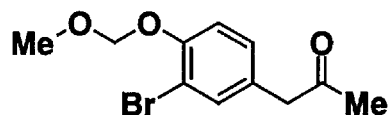


(上記構造式(4)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物。

[0028] [17] 下記構造式(5):

[化23]

[構造式(5)]



(上記構造式(5)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物。

[0029] 本発明によって、高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利なアズレン誘導体の製造方法、及びその製造過程において製造され、かつ、前記の製造方法に不可欠な合成中間体が提供される。

発明を実施するための最良の形態

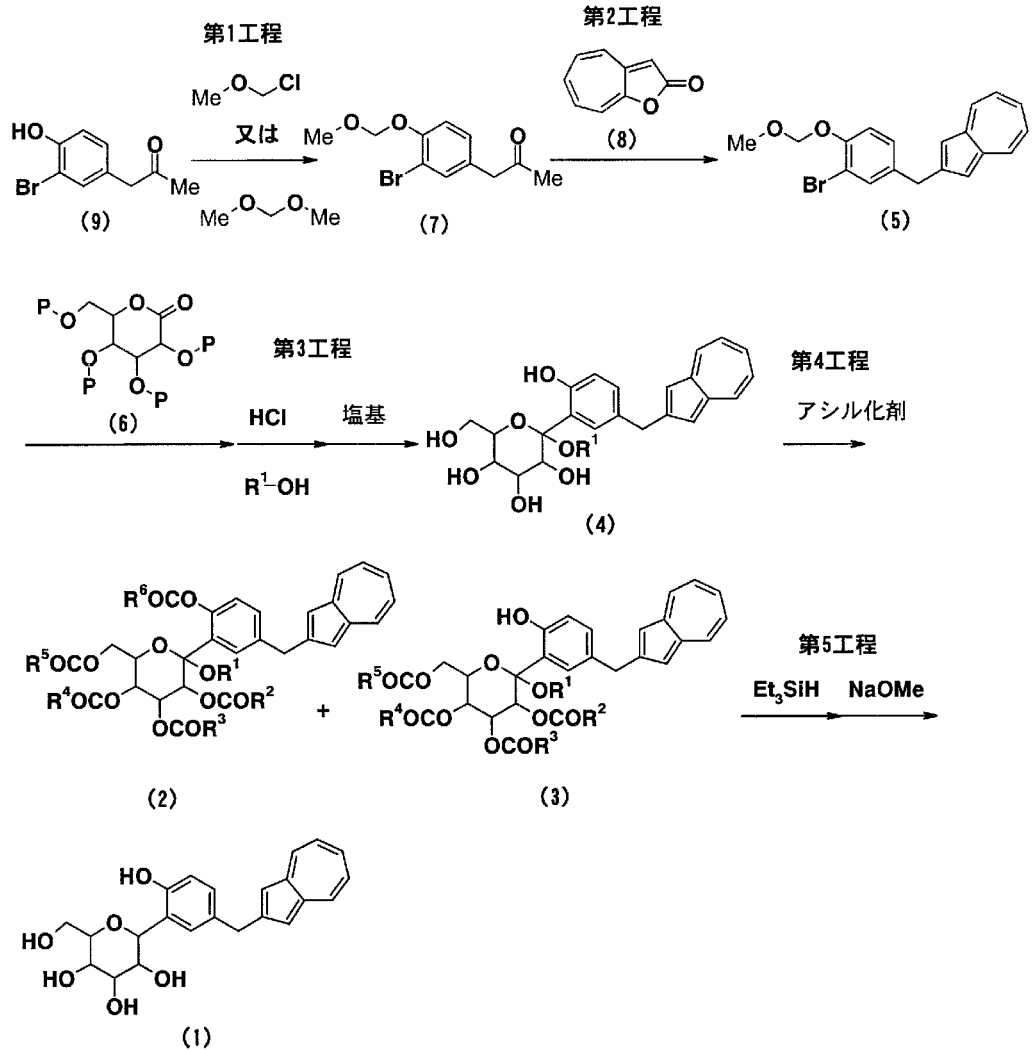
[0030] 以下、本発明を実施するための最良の形態を具体的に説明する。

[0031] 本発明のアズレン誘導体の製造方法における好ましい工程(第1工程～第5工程)を反応式(I)に示し、以下、各工程を、第5工程～第1工程の順に具体的に説明する。

。

[化24]

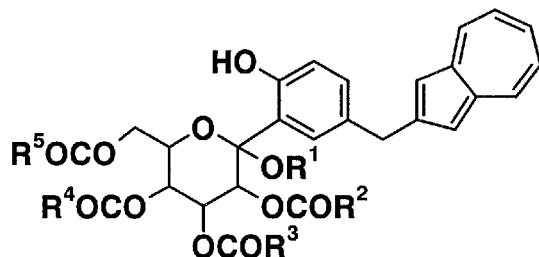
[反応式 (1)]



[0032] 製造方法について具体的に説明する前に、化学式(1)及び／又は化学式(2)で表される化合物(以下、「化合物(2、3)ということがある」)について説明する。上記の反応式(1)においては、化学式(1)で表される化合物を化合物(3)、化学式(2)で表される化合物を化合物(2)として、表示している。ところで、下記化学式(1)

[化25]

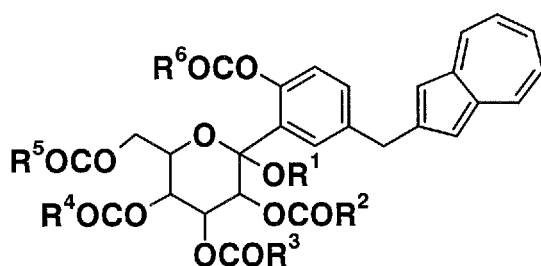
[化学式 (1)]



(式中、 R^1 は、低級アルキル基を、 $R^2 \sim R^5$ は、同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(3)、およびそのモノアシル化化合物であり、下記化学式(2)：

[化26]

[化学式 (2)]

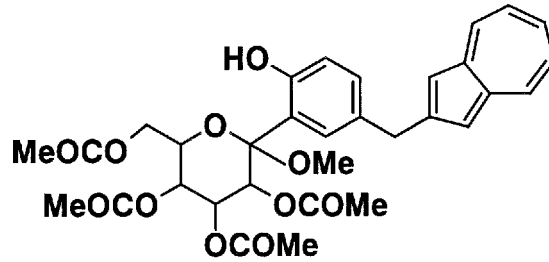


(式中、 R^1 及び $R^2 \sim R^5$ は、前記と同義で、 R^6 は、 $R^2 \sim R^5$ と同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(2)は共に新規物質である。なお、上記において、低級アルキルとは、炭素数1～6の分岐を有していてもよいアルキル基を、アリール基とは、置換基を有していてもよいフェニル基等をいう。また、上記化合物(4)において R^1 で表される低級アルキル基も、上記と同様に、炭素数1～6の分岐を有していてもよい低級アルキル基を意味する。なお、新規化学物質としての化合物(2)及び(3)は、一般式(1)で示す。

[0033] 勿論、上記一般式(1)において、 R^1 及び $R^2 \sim R^5$ が共にメチルで、Yが $-OH$ のときの化合物は、下記構造式(1)

[化27]

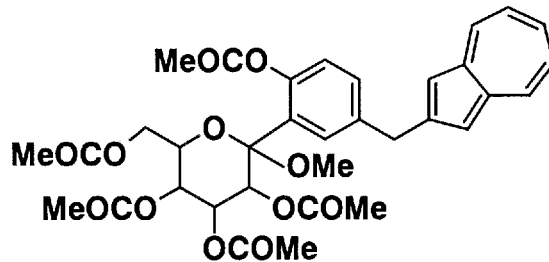
[構造式 (1)]



(上記構造式(1)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物(3')に相当し、上記一般式(1)において、 R^1 及び $R^2 \sim R^5$ が共にメチルで、 Y が $-\text{OCOR}^6$ で、かつ、 R^6 がメチルのときの化合物は、下記構造式(2):

[化28]

[構造式 (2)]

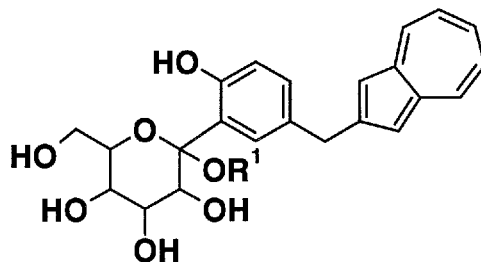


(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物(2')に相当する。何れも共に新規物質であり、上記構造式(6)で示されるアズレン誘導体の合成中間体として、有用である。

[0034] なお、上記の構造式(3)で示される化合物、下記式

[化29]

[化合物 (4)]



(上記化合物(4)中、 R^1 は低級アルキル基を示す。)で表される化合物(4)、構造式(

4)で示される化合物、及び構造式(5)で示される化合物は、何れも新規物質であり、それぞれ上記構造式(6)で示されるアズレン誘導体の合成中間体として、極めて有用である。

[0035] (第5工程)

ところで、反応式(I)に示す第5工程は、化合物(2)及び化合物(3)若しくはその塩、又は化合物(2)及び化合物(3)若しくはその塩のうちのいずれか(以下、「化合物(2、3)」ということがある)を、還元及び脱保護し、化合物(1)を得る工程である。

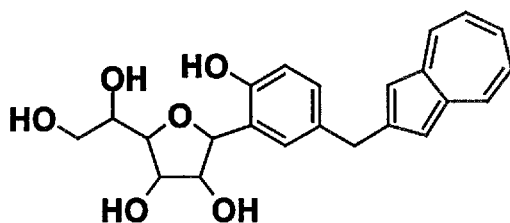
[0036] 還元反応は、適当な還元剤及び酸触媒存在下、適当な溶媒中で行われる。還元剤としては、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、好ましくはトリエチルシランである。酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルである。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類;アセトニトリル等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルである。続く脱保護反応は、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物;ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられ、好ましくはナトリウムメキシドである。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類;水等が挙げられ、好ましくはメタノールである。具体的な反応条件は、化合物(2、3)、例えば、構造式(1)又は構造式(2)で表される化合物を使用した場合には、これらの化合物の内の少なくとも何れか1化合物をアセトニトリル中、過剰量、好ましくは4当量のトリエチルシランと過剰量、好ましくは3当量のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル存在下、冷却乃至室温下、好ましくは-10~0℃で行われ、通常5~20時間で反応は終了する。この際、当量の水を添加すると反応が加速されるため好ましい。反応液にトルエン、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層の溶媒を減圧下にて留去する。残渣をメタノール中、過剰量、好

ましくは2当量のナトリウムメキシド存在下、冷却乃至室温下、好ましくは $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ で行われ、通常1~2時間で反応は終了する。反応液を塩化水素酢酸エチル溶液で中和し、溶媒を減圧下にて留去後、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出する。有機層に希水酸化リチウム水溶液を加えて抽出する。水層に希塩酸を加えて中和後、酢酸エチルを加えて抽出する。有機層の溶媒を減圧下にて留去し、残渣にイソプロパノール、水を加え、析出した結晶を濾取、乾燥すると化合物(1)を得ることができる。

[0037] 化合物(1)は、化合物(4)を上述の還元反応に付すことによって直接得ることもできるが、この際、下記化合物(10)が副生成物として多量に生成されるため、工業的製造方法として好ましくない。一方、例えば、後述する第4工程に示すように、化合物(4)のアシル化、例えば、アセチル化によって得られる化合物(2、3)を還元、脱保護して、化合物(1)を得る本発明の製造方法は、上述の副生成物の生成を回避することができるため、工業的製造方法として好ましい。なお、本工程で用いられる、構造式(1)又は構造式(2)で表される化合物を含む化合物(2、3)は、当業者に公知の方法で容易に製造することもできるが、後述する第4工程に示す方法が工業的製造方法として有利である。

[0038] [化30]

[化合物(10)]

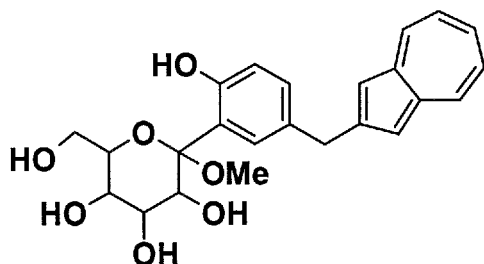


[0039] (第4工程)

反応式(I)に示す第4工程は、化合物(4)又はその塩、特に、化合物(4)が下記構造式(3)：

[化31]

[構造式 (3)]

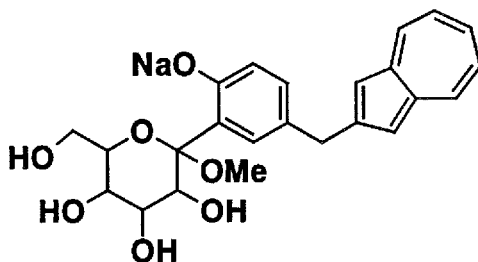


(上記構造式(3)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物又はその塩を用い、これをアシル化剤で処理することによって化合物(2、3)を得る工程である。

[0040] 化合物(2、3)は、化合物(4)又はその塩、特に、構造式(3)で表される化合物又はその塩を適当な溶媒中、適当な塩基存在下、アシル化剤、例えば、アセチル化剤と反応させて製造することができる。本工程で用いられる化合物(4)、特にR¹がメチルである構造式(3)で表される化合物又はその塩としては、下記ナトリウム塩(化合物(4'))が好ましい。

[0041] [化32]

[化合物 (4')]



(上記化合物(4')中、Meはメチルを示す。)

[0042] 溶媒としては、アセトン、2-ブタノン等のケトン類;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類;酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒;塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類;ピリジン;水等が挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。塩基としては水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド類；水素化ナトリウムのような金属水素化物；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミン類；ピリジン、ルチジン等のピリジン誘導体等が挙げられ、好ましくはピリジンである。

[0043] アシル化剤としては、塩化アセチル、塩化プロピオニル、臭化アセチル等のハロゲン化アセチル類で代表される低級脂肪酸のハロゲン化物や塩化ベンゾイル等の芳香族カルボン酸のハロゲン化物；無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸等の無水物等が挙げられる。中でも、塩化アセチル、無水酢酸等が好ましく、より好ましくは無水酢酸である。例えば、反応条件は化合物(4)を酢酸エチル中、過剰量の、好ましくは8当量のピリジン存在下、過剰量の、好ましくは6当量のアシル化剤、例えば、無水酢酸を用い、冷却乃至室温下で行われ、通常5～20時間で反応は終了する。また、反応に触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを添加すると反応が加速されるため好ましい。反応液に水又は希塩酸を加えて抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、有機層の溶媒を減圧下にて留去することによって、構造式(1)又は構造式(2)で表される化合物を含む化合物(2、3)を高純度で得ることができる。特にアシル化剤としてアセチル化剤を使用したときには、構造式(1)又は構造式(2)で表される化合物を高純度で得ることができる。

[0044] なお、上述の反応によって得られる化合物(3)はフリー体であるが、所望により化合物(3)を対応する塩又はこれらの水和物として得ることもできる。塩としては、例えば、リチウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、ナトリウム、アルミニウム等の無機塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機アミン塩；リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸塩又はアンモニウム塩等が挙げられる。

[0045] 本発明の合成中間体である化合物(3)は、上述のフリー体、塩及びこれらの水和物や結晶多形の化合物を包含する。第5工程の原料として用いる場合はフリー体が好ましい。

[0046] 本工程で用いられる、構造式(3)で表される化合物で例示される化合物(4)は、当業者に公知の方法を用いて製造することもできるが、後述する第3工程に示す方法

が工業的製造方法として有利である。すなわち、化合物(5)を化合物(6)に付加させ、脱保護及びメチルグリコシル化する方法を用いることが好ましい。

[0047] (第3工程)

反応式(1)に示す第3工程は、化合物(5)をアルキルリチウム試薬存在下、適当な溶媒中で化合物(6)に付加させ、次いでメタノール存在下、酸で処理した後、所望により適当な塩基で処理して、構造式(3)で表される化合物を含む化合物(4)又はその塩を製造する工程である。

[0048] 構造式(3)で表される化合物を含む化合物(4)の塩としては、例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機アミン塩；リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸塩又はアンモニウム塩等が挙げられる。

[0049] 本発明の合成中間体である、構造式(3)で表される化合物を含む化合物(4)は、水和物や結晶多形の化合物を包含する。第4工程の原料として用いる場合は、ナトリウム塩(化合物(4'))やフリー体が好ましい。

[0050] 付加反応において、アルキルリチウム試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられ、*n*-ブチルリチウムが好ましく、溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等が挙げられ、トルエンとテトラヒドロフランとの混合溶媒が好ましい。反応は、化合物(5)のトルエン-テトラヒドロフラン(5:1)溶液に0.95~1.05当量、好ましくは1.0当量の*n*-ブチルリチウムを-80~-60℃で加えた反応混合物を、1.05~1.2当量、好ましくは1.2当量の化合物(6)のトルエン溶液に-80~-60℃で加えることによって行うことができる。反応は-80~-60℃で通常2~24時間で終了する。

[0051] 続く、メタノール存在下、酸で処理した後、適当な塩基で処理する工程において、酸としては、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等が挙げられ、塩化水素が好ましい。塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド類が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。反応は、上述の付加反応混合物を3当量の塩

化水素の酢酸エチル-メタノール溶液に加え、 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ で通常2時間反応させることによって行うことができる。この反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液に分散後、析出した結晶を濾取、乾燥して例えば、構造式(3)で表される化合物で例示される化合物(4)を得ることができる。

[0052] また、化合物(6)の保護基としては、第3工程で他の官能基に影響を及ぼすことなく、水酸基に変換できる酸素上の置換基であればいずれの基でもよく、具体的にはグリーン及びウツツ著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができる。中でも、トリメチルシリル基が好ましい。

[0053] 本工程で用いられる化合物(5)は、当業者に公知の方法を用いて製造することもできるが、後述する第2工程に示す方法が工業的製造方法として有利である。

[0054] (第2工程)

反応式(I)に示す第2工程は、化合物(7)を適当なアミンと適当な溶媒中で反応させ、次いで化合物(8)と反応させることにより化合物(5)を製造する工程である。

[0055] 化合物(7)とアミンとの反応は、アミンとしてはモルホリン、ピロリジン、N-メチルピペラジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等が挙げられ、好ましくはピロリジンであり、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられ、好ましくはトルエンである。また、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、モレキュラーシーブス等の脱水剤を添加してもよい。工業的製造上は操作の簡便性から、反応で生成する水を除去するために溶媒と水を共沸留去する方法が好ましい。具体的には、化合物(7)をトルエン中、1~3当量のピロリジンと 40°C ~還流温度に加熱して減圧下又は常圧下で溶媒を留去しながら行われる。反応が停止した場合には適宜ピロリジンを追加することで反応を完結させることができる。

[0056] 続く化合物(8)との反応において、溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド

等が挙げられ、好ましくは、イソプロパノール中、加熱還流下で行われる。通常5～25時間で反応は終了する。反応液の溶媒を減圧下にて留去し、残渣にトルエン、希塩酸を加えて抽出する。この時不溶物が析出するため、不溶物を除去してから分液するとよい。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下にて留去し、残渣にイソプロパノール、ヘプタンを加えて析出した結晶を濾取、乾燥すると化合物(5)を高純度で得ることができる。

[0057] また、アミン以外を用いて化合物(7)から化合物(5)を得る方法として、化合物(7)を対応するエノールエーテル類に変換して化合物(8)と反応させてもよい。

[0058] 本工程で用いられる化合物(7)は、当業者に公知の方法を用いて製造することもできるが、後述する第1工程に示す方法が工業的製造方法として有利である。

[0059] (第1工程)

反応式(I)に示す第1工程は、化合物(9)のフェノール性水酸基を保護して化合物(7)を得る工程である。以下、好ましい保護基であるメキシメチルを導入する方法を示す。化合物(7)は、適当な溶媒中、塩基存在下、化合物(9)にクロロメチルメチルエーテルを作用させて製造できる。溶媒としては、アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられ、好ましくはアセトンである。塩基としては、水素化ナトリウムのような金属水素化物；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミン類；炭酸カリウムのような金属炭酸塩等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。反応は、アセトン中、1.1～2当量、好ましくは1.5当量の炭酸カリウムと、1.1～1.5当量、好ましくは1.5当量のクロロメチルメチルエーテルを化合物(9)に作用させて行われる。反応温度は冷却下又は室温で行うことができるが、好ましくは-5～5℃で、通常30分～1時間で反応させる。反応液に水とトルエンを加えて抽出し、未反応の化合物(9)を除去するために有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去して化合物(7)を高純度で得ることができる。

[0060] 一方、クロロメチルメチルエーテルは毒性の面から大量合成において使用を回避

することが望まれている。そこで、クロロメチルメチルエーテルの代替試薬としてメチラールを用いることでも化合物(9)から化合物(7)を製造することができる。すなわち、適当な溶媒中、酸又は脱水剤存在下、化合物(9)にメチラールを作用させる。溶媒としては、アセトン、2-ブタン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられ、メチラールを溶媒として使用することもできるが好ましくはトルエンである。酸としては、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等のブレンステッド酸類；塩化アルミニウム、塩化鉄、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等のルイス酸等が挙げられ、脱水剤としては、五酸化二リン、モレキュラーシーブス等が挙げられ、好ましくは五酸化二リンである。反応は、トルエン中、3~4当量、好ましくは3当量の五酸化二リンと、8~25当量、好ましくは10当量のメチラールを化合物(9)に作用させて行われる。反応は冷却下又は室温で行うことができるが、好ましくは-5~5℃で、通常3~19時間で反応させる。反応液に水とトルエンを加えて抽出し、未反応の化合物(9)を除去するために有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去して化合物(7)を高純度で得ることができる。

[0061] メキシメチル以外の保護基としては、第2、3工程で他の官能基に影響を及ぼすことなく、第3工程で記載した水酸基に変換できる酸素上の置換基であればいずれの基でもよく、具体的には、先述の、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができる。

[0062] メキシメチル以外の保護基の導入も、同様に当業者に公知の方法を用いて行うことができる。例えば、先述の、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0063] 本発明の製造方法は、適切な合成中間体を用い、水酸基の保護基をベンジル基ではなく、メキシメチル、トリメチルシリル基及びアセチル基を使用することで、緩和な酸性又は塩基性条件下でも容易に脱保護を可能とし、収率の大幅な向上を達成したものである。また、全工程で塩素系溶媒の使用を回避し、カラムクロマトグラフィー

による精製操作を行うことなく、高い純度で化合物(1)を得ることを可能にしたものである。このため、本発明の製造方法は、高収率で簡便かつ低コストで環境保護にも適合した、工業的に有利な製造方法として有用性が高い。

実施例

[0064] 以下、本発明を実施例によってさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。また、化合物(1)の特許文献1に記載された合成法(参考例1~6)及び原料化合物の合成法(参考例7)を、参考例1~7として以下に示す。

[0065] (参考例1)

1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトンの合成

3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル酢酸(28.5g)の無水酢酸(100mL)溶液に酢酸ナトリウム(50.5g)を加えて21時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、20%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=11とし、1時間加熱環流した。反応液を室温に戻し10%塩酸水溶液を加えてpH=6とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(22.2g、収率79%)を得た。

[0066] (参考例2)

1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモフェニル]アセトンの合成

1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(4.0g)のDMF(40mL)溶液に炭酸カリウム(2.7g)、ベンジルブロミド(2.3mL)を加えて室温にて6時間攪拌した。反応液を水に空けて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモフェニル]アセトン(3.65g、収率66%)を得た。

[0067] (参考例3)

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンジル]アズレンの合成

1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモフェニル]アセトン(3.65g)のジエチルエーテル(30mL)溶液にピロリジン(1.9mL)、硫酸マグネシウム(2.74g)を加え、室温にて12時間攪拌した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を減圧下乾燥し、エタノール(30mL)に溶解し、2H-シクロヘプタ[b]フラン-2-オン(0.5g)を加え8時間加熱環流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して2-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンジル]アズレン(0.84g、収率61%)を得た。

[0068] (参考例4)

1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースの合成

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモベンジル]アズレン(0.25g, 0.62mmol)のTHF(4.0mL)溶液に-50°Cにてn-ブチルリチウムの1.58M n-ヘキサン溶液(0.39mL, 0.62mmol)を滴下し、30分間同温で攪拌した。この溶液に2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-グルコノ-1,5-ラクトン(0.28g, 0.52mmol)のTHF(4.0mL)溶液を滴下し、30分間同温にて攪拌し、さらに0°Cにて30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン(1:4))で精製して1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(0.16g, 0.20mmol, 収率38%)を得た。

[0069] (参考例5)

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトールの合成

1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(1.80g, 2.09mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液にトリエチルシラン(1.0mL, 6.26mmol)とトリフルオロ酢酸(0.33mL, 4.28mmol)を加え、-15°Cにて30分間攪拌し、さらに室温にて14時間攪拌した。反応液にトリエチルシラン(1.0mL, 6.26mmol)とトリフルオロ酢酸(0

. 33mL, 4. 28mmol)を追加し、室温にて3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を空け、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン(1:4))で精製して(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ベンジルオキシ]フェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(0. 65g, 0. 77 mmol, 収率37%)を得た。

[0070] (参考例6)

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトールの合成

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(0. 07g)の塩化メチレン(5mL)溶液に塩化アルミニウム(0. 12g)とアニソール(4. 0mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトール(0. 01g、収率31%)を得た。

[0071] (参考例7)

1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトンの合成

1-(4-ヒドロキシフェニル)アセトン(50g, 333mmol)のメタノール(250mL)溶液に1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン(49. 5g)を-10~0°Cで加え、0~5°Cにて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル(300mL)、トルエン(100mL)、水(400mL)を加えて抽出した。有機層を水(400mL)で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にトルエン(150mL)を加え、0°Cに冷却後、接種して16時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、結晶を冷トルエン(50mL)で洗浄後、減圧乾燥して1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(58. 32g, 収率77%, 純度96%(HPLC))を白色結晶として得た。

[0072] (実施例1)

1-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)フェニル]アセトンの合成

1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(515.05g, 2.25mol)のアセトン(2.58L)溶液に炭酸カリウム(466.61g)とクロロメチルメチルエーテル(272.23g)を加え、-5~5°Cで30分間攪拌した。反応液にトルエン(4.2L)、水(4.2L)を加えて抽出した。有機層を0.1M水酸化ナトリウム水溶液(4.2L)、続いて水(4.2L)で2回洗浄後、減圧下溶媒を留去して1-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)フェニル]アセトン(605.25g, 収率99%, 純度96%(HPLC))を淡黄色油状物として得た。

[0073] (実施例2)

1-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)フェニル]アセトンの合成

五酸化ニリン(1.70g)のトルエン(9mL)溶液にメチラール(3.04g)、1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(0.915g, 3.99mmol)を加え、-5~5°Cで17時間攪拌した。反応液に水(9mL)を加えて抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液(9mL)で2回洗浄後、減圧下溶媒を留去して1-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)フェニル]アセトン(1.09g, 収率100%, 純度94%(HPLC))を淡黄色油状物として得た。

[0074] (実施例3)

2-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)ベンジル]アズレンの合成

1-[3-ブロモ-4-(メキシメキシ)フェニル]アセトン(68.7g, 251.54mmol)のトルエン(690mL)溶液にピロリジン(41mL)を加え、常圧蒸留にて溶媒を73mL留去した。さらにピロリジン(20mL)を加え、常圧蒸留にて溶媒を27mL留去した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に2H-シクロヘプタ[b]フラン-2-オン(40g)、イソプロパノール(370mL)を加え、19時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣にトルエン(690mL)、1M塩酸(690mL)を加え、上澄液をデカントして析出した不溶物を除去後、分液した。有機層に再び1M塩酸(690mL)を加え、上澄液をデカントして析出した不溶物を除去後、分液し、さらに1回この操作を繰り返した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(690mL)、25%食塩水(690mL)

)で洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にイソプロパノール(280mL)、*n*-ヘプタン(70mL)を加え、15°Cで接種した析出した結晶を濾過した。得られた結晶を冷イソプロパノール(35mL)で洗浄後、減圧乾燥して2-[3-ブロモ-4-(メトキシメキシ)ベンジル]アズレン(25.32g, 収率26%, 純度97%(HPLC))を青色結晶として得た。

[0075] (実施例4)

ナトリウム 4-(アズレン-2-イルメチル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノシル)フェノラートの合成

2-[3-ブロモ-4-(メトキシメキシ)ベンジル]アズレン(5.00g, 14.00mmol)のトルエン(84mL)-THF(17mL)溶液に-75~-70°Cにて*n*-ブチルリチウムの1.58M *n*-ヘキサン溶液(8.9mL)を滴下し、30分間同温で攪拌した。この反応液を2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコノ-1,5-ラク톤(7.85g)のトルエン(50mL)溶液に-75~-65°Cで加え、-60°Cで19時間攪拌した。この反応液を4M塩化水素酢酸エチル溶液(10.9g)のメタノール(25mL)溶液に-10~0°Cで加え、3時間同温で攪拌した。この反応液を水酸化ナトリウム(4.02g)の水(100mL)溶液に0~10°Cにて加え、3時間同温で攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶を水(5mL)、トルエン(5mL)で洗浄した。得られた結晶を水(50mL)に懸濁させ、0°Cにて15時間攪拌した。結晶を濾過し、得られた結晶を水(5mL)で洗浄後、減圧乾燥してナトリウム 4-(アズレン-2-イルメチル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノシル)フェノレート(3.14g, 収率50%, 純度90%(HPLC))を青色結晶として得た。

[0076] なお、フリー体の名称は、メチル 1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシドである。

[0077] (実施例5)

メチル 1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシドの合成

2-[3-ブロモ-4-(メトキシメキシ)ベンジル]アズレン(3.0g, 8.39mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-45°Cにて*n*-ブチルリチウム

の1.58Mn-ヘキサン溶液(6.1mL, 9.64mmol)を滴下し、同温にて15分間攪拌した。この溶液を2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコノ-1,5-ラクトン(4.7g, 10.08mmol)のトルエン(30mL)溶液に-45°Cにて滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に塩化水素の4M酢酸エチル溶液(6.3mL, 25.17mmol)をメタノール(15mL)に加えた溶液を加え、0°Cにて2時間攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、トルエンにて抽出し、有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液にて抽出した。全ての水層に10%塩酸を加え、pHを5.5とした後に酢酸エチルにて抽出した。この有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過の後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を2-プロパノール-水から結晶化させ、メチル 1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシド(1.2g, 2.81mmol, 収率33%)を得た。

[0078] (実施例6)

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[2-(アセチルオキシ)-5-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルコピラノシドとメチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシドの混合物の合成

ナトリウム 4-(アズレン-2-イルメチル)-2-(1-メトキシ-D-グルコピラノシル)フェノラート(3.00g, 6.69mmol)の酢酸エチル(30mL)溶液にピリジン(4.23g)、4-ジメチルアミノピリジン(8mg)、無水酢酸(4.10g)を加え、室温にて17時間攪拌した。この反応液に水(30mL)を加え、抽出した。有機層を水(30mL)で3回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)、25%食塩水(30mL)で洗浄後、減圧下にて溶媒を留去してメチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[2-(アセチルオキシ)-5-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルコピラノシドとメチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシドの混合物(4.24g, 収率100%(メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[2-(アセチルオキシ)-5-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルコピラノシドを基準として計算))を青色アモルファスとして得た。HPLC上、メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C

−[2−(アセチルオキシ)−5−(アズレン−2−イルメチル)フェニル]−D−グルコピラノシドが40%、メチル 2, 3, 4, 6−テトラ−O−アセチル−1−C−[5−(アズレン−2−イルメチル)−2−ヒドロキシフェニル]−D−グルコピラノシドが42%であった。

[0079] (実施例7)

(1S)−1, 5−アンヒドロ−1−[5−(アズレン−2−イルメチル)−2−ヒドロキシフェニル]−D−グルシトールの合成

メチル 2, 3, 4, 6−テトラ−O−アセチル−1−C−[2−(アセチルオキシ)−5−(アズレン−2−イルメチル)フェニル]−D−グルコピラノシド(3.34g, 5.25mmol)のアセトニトリル(33mL)溶液に水(0.09g)、トリエチルシラン(2.44g)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(3.56g)を加え、−5°Cにて15時間攪拌した。この反応液にトルエン(50mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加えて抽出した。有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール(33mL)、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(2.02g)を加え、0°Cにて2時間攪拌した。この反応液に、4M塩化水素酢酸エチル溶液(2.63mL)を加えて中和し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル(67mL)、水(67mL)を加えて抽出し、有機層を水(33mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(67mL)で抽出した。有機層をはじめの有機層と合わせ、この有機層を0.5%水酸化リチウム水溶液(67mL)で抽出した。さらに有機層を0.5%水酸化リチウム水溶液(33mL)で2回抽出し、抽出した水層を1M塩酸(0.80mL)で中和し、酢酸エチル(67mL)で抽出した。水層を再度酢酸エチル(34mL)で抽出した。抽出した有機層を合わせ、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロパノール(1.8mL)、水(1.8mL)に溶解させ、水(3.6mL)を加えて室温にて攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をイソプロパノール−水(1:3)の混合溶媒(1.8mL)で2回洗浄後、減圧乾燥して(1S)−1, 5−アンヒドロ−1−[5−(アズレン−2−イルメチル)−2−ヒドロキシフェニル]−D−グルシトール(1.43g, 収率69%, 純度93%(HPLC))を青色結晶として得た。

[0080] (実施例8)

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトールの合成

メチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルコピラノシド(4. 60g, 7. 73mmol)のアセトニトリル(46mL)溶液に水(0. 14g)、トリエチルシラン(3. 60g)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(5. 25g)を加え、-5°Cにて16時間攪拌した。この反応液にトルエン(69mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(69mL)を加えて抽出した。有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール(46mL)、28%ナトリウムメキシドのメタノール溶液(2. 98g)を加え、0°Cにて2時間攪拌した。この反応液に、4M塩化水素酢酸エチル溶液(3. 87mL)を加えて中和し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル(92mL)、水(92mL)を加えて抽出し、有機層を水(46mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(92mL)で抽出した。有機層をはじめの有機層と合わせ、この有機層を0. 5%水酸化リチウム水溶液(92mL)で抽出した。さらに有機層を0. 5%水酸化リチウム水溶液(46mL)で2回抽出し、抽出した水層を1M塩酸(2. 19mL)で中和し、酢酸エチル(92mL)で抽出した。水層を再度酢酸エチル(46mL)で抽出した。抽出した有機層を合わせ、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロパノール(3. 28mL)、水(3. 28mL)に溶解させ、水(6. 56mL)を加えて室温にて攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をイソプロパノール-水(1:3)の混合溶媒(1. 64mL)で4回洗浄後、減圧乾燥して(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトール(2. 12g, 収率69%, 純度94%(HPLC))を青色結晶として得た。

[0081] (実施例9)

(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトールの合成

メチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-C-[2-(アセチルオキシ)-5-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルコピラノシドとメチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフ

ェニル]-D-グルコピラノシドの39:48の混合物(24.77g, 38.91mmol(メチル2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-[2-(アセチルオキシ)-5-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルコピラノシドを基準として計算))のアセトニトリル(250mL)溶液に水(0.70g)、トリエチルシラン(18.12g)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(26.64g)を加え、-5°Cにて17時間攪拌した。この反応液にトルエン(380mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(380mL)を加えて抽出した。有機層を減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール(250mL)、28%ナトリウムメキシドのメタノール溶液(15.0g)を加え、0°Cにて1時間攪拌した。この反応液に、4M塩化水素酢酸エチル溶液(20.2g)を加えて中和し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル(500mL)、水(500mL)を加えて抽出し、有機層を水(250mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層をはじめの有機層と合わせ、この有機層を0.5%水酸化リチウム水溶液(500mL)で抽出した。さらに有機層を0.5%水酸化リチウム水溶液(250mL)で3回抽出し、抽出した水層を1M塩酸(73mL)で中和し、酢酸エチル(500mL)で抽出した。水層を再度酢酸エチル(250mL)で抽出した。抽出した有機層を合わせ、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロパノール(17mL)、水(17mL)に溶解させ、水(34mL)を加えて室温にて12時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶をイソプロパノール-水(1:3)の混合溶媒(6mL)で3回洗浄後、減圧乾燥して(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトール(7.40g, 収率48%, 純度97%(HPLC))を青色結晶として得た。

[0082] (本発明の第5工程における化合物(1)の合成収率)

本発明の第5工程は、還元及び脱保護工程であり、具体的には実施例7、8、9に記載されている。この第5工程に相当する従来技術における工程は、参考例5、6に記載された工程である。表1に示すように、本発明の第5工程における化合物(1)の合成収率は、48~69%であり、特許文献1(従来技術)の合成収率が11.5%であることに比べて、4倍以上に飛躍的に向上していることがわかる。

[0083] [表1]

還元および脱保護工程の収率	
本発明の第5工程	48～69%
特許文献1（従来技術）	11.5%

[0084]（本発明の第5工程における化合物(1)の合成収率の算出）

本発明の第5工程における化合物(1)の合成収率が48～69%であることは、本発明の実施例7における収率が69%、実施例8における収率が69%、実施例9における収率が48%であったことによる。また、特許文献1（従来技術）における化合物(1)の合成収率が11.5%であることは、参考例5における収率が37%、参考例6における収率が31%であったことから、それぞれの収率を掛け合わせることによって11.5%（具体的には、 $37 \times 0.31 = 11.5\%$ ）と算出された。

[0085] なお、特許文献1（従来技術）における場合、還元、脱保護工程を2工程で実施している。すなわち、還元反応を行い、一旦還元体を単離してから、脱保護工程を行っている。これに対し、本発明の第5工程の場合、還元及び脱保護工程を還元体を単離することなく連続して行うことができる。このため、高い操作性を実現することができる。とともに、製造期間の短縮化によって高い製造効率も達成することができる。

[0086]（本発明における化合物(1)の全合成収率）

表2に示すように、本発明における化合物(1)の全合成収率は、6.2～9.0%であり、特許文献1（従来技術）の全合成収率が1.4%であることに比べて、4.4～6.4倍と飛躍的に向上していることがわかる。

[0087] [表2]

化合物(1)の全合成収率	
本発明	6.2～9.0%
特許文献1（従来技術）	1.4%

[0088] なお、本発明及び特許文献1（従来技術）における化合物(1)の全合成収率は以下のようにして算出された。

[0089]（本発明における化合物(1)の全合成収率の算出）

本発明における化合物(1)の全合成収率（下限値）が6.2%であることは、本発明の実施例2における収率が100%、実施例3における収率が26%、実施例4における

収率が50%、実施例6における収率が100%、実施例9における収率が48%であったことをベースに算出された。すなわち、本発明における化合物(1)の全合成収率(下限値)は、各工程におけるそれぞれの収率を掛け合わせるによって算出された。具体的には、 $100 \times 0.26 \times 0.50 \times 1.00 \times 0.48 = 6.2\%$ と算出された。

[0090] また、本発明における化合物(1)の全合成収率(上限値)が9.0%であることは、本発明の実施例2における収率が100%、実施例3における収率が26%、実施例4における収率が50%、実施例6における収率が100%、実施例7における収率が69% (又は実施例8における収率が69%)であったことをベースに算出された。すなわち、本発明における化合物(1)の全合成収率(上限値)は、各工程におけるそれぞれの収率を掛け合わせるによって算出された。具体的には、 $100 \times 0.26 \times 0.50 \times 1.00 \times 0.69 = 9.0\%$ と算出された。

[0091] (特許文献1(従来技術)における化合物(1)の全合成収率の算出)

特許文献1(従来技術)における化合物(1)の全合成収率が1.4%であることは、参考例1における収率が79%、参考例2における収率が66%、参考例3における収率が61%、参考例4における収率が38%、参考例5における収率が37%、参考例6における収率が31%であったことをベースに算出された。すなわち、特許文献1(従来技術)における化合物(1)の全合成収率は、各工程におけるそれぞれの収率を掛け合わせるによって算出された。具体的には、 $79 \times 0.66 \times 0.61 \times 0.38 \times 0.37 \times 0.31 = 1.4\%$ と算出された。

[0092] 上記参考例化合物及び実施例化合物の、構造式及び物理化学的性状を、表3～5にまとめて示す。

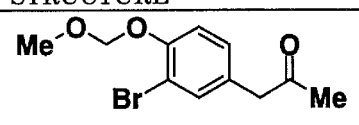
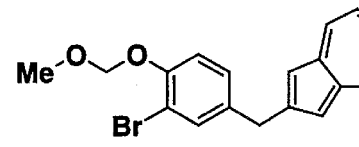
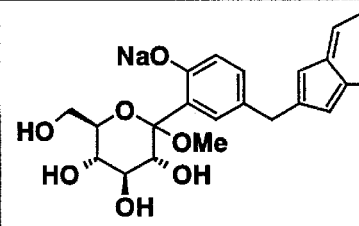
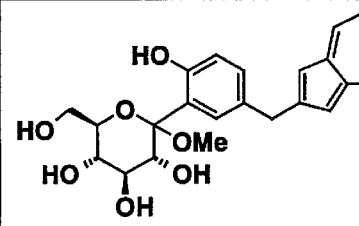
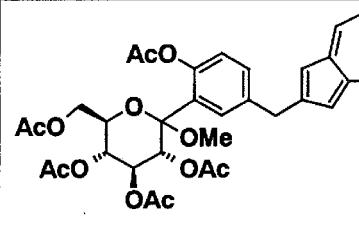
[0093] なお、表中の記号は以下の意味を有する。

Rf. : 参考例番号、Ex. : 実施例番号、STRUCTURE: 構造式、P: トリメチルシリル基又はその代替保護基、Me: メチル、Ac: アセチル基、Et: エチル基、Bn: ベンジル基、DATA: 物性データ、NMR: 核磁気共鳴スペクトル(TMS内部標準)、MS: 質量分析値

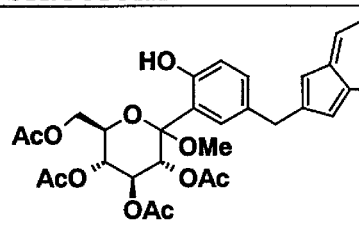
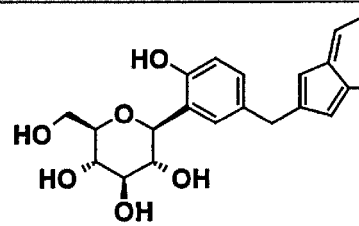
[0094] [表3]

Rf.	STRUCTURE	DATA
1, 7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.17 (3H, s), 3.61 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.31 (1H, d) FAB-MS(m/z): 230[M+H] ⁺
2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.88-7.67 (2H, dd), 7.32-7.48 (6H, m)
3		FAB-MS(m/z): 404[M+H] ⁺
4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.70-4.98 (19H, m), 6.89 (2H, d), 3.44 (3H, s), 7.08-7.63 (31H, m), 8.11 (2H, d)
5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.58-3.97 (7H, m), 4.29-4.99 (12H, m), 6.85-7.49 (33H, m), 8.08 (2H, d) FAB-MS(m/z): 848[M+H] ⁺
6		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 3.37-3.59 (4H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 4.56 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.02-7.16 (5H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 8.17 (2H, d) FAB-MS(m/z): 397[M+H] ⁺

[0095] [表4]

Ex.	STRUCTURE	DATA
1, 2		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.17 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.62 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.40 (1H, d)
3		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.51 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.06-7.17 (6H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 8.20 (2H, d)
4		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.09 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.63 (1H, ddd), 3.77-3.92 (3H, m), 4.21 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.08-7.12 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.15 (2H, d)
5		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.09 (3H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.63 (1H, ddd), 3.77-3.92 (3H, m), 4.21 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.08-7.12 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.15 (2H, d)
6		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.53 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.43 (1H, dd), 5.17 (1H, dt), 5.27 (1H, d), 5.53 (1H, t), 6.99 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.14 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.52 (1H, t), 8.18 (2H, d) FAB-MS(m/z):637[M+H] ⁺

[0096] [表5]

Ex.	STRUCTURE	DATA
6		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.67 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.09 (1H, dt), 4.19 (1H, dd), 4.24 (2H, s), 4.36 (1H, dd), 5.16 (1H, d), 5.29 (1H, t), 5.57 (1H, t), 6.84 (1H, d), 7.10-7.17 (5H, m), 7.50 (1H, t), 8.18 (2H, d) FAB-MS(m/z):595[M+H] ⁺
7, 8, 9		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.37-3.59 (4H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 4.56 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.02-7.16 (5H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 8.17 (2H, d) FAB-MS(m/z):397[M+H] ⁺

産業上の利用可能性

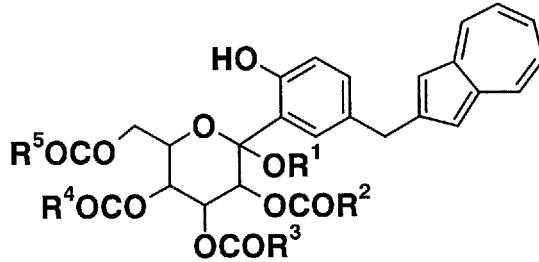
[0097] 本発明のアズレン誘導体の製造方法及び合成中間体を用いて製造された、アズレン誘導体及びその塩は、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用及び血糖降下作用を有するため、医薬、特に、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として、例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患及び肥満の治療、並びにこれらの予防に有効である。なお、本発明を用いて製造されたアズレン誘導体及びその塩が、顕著な Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用及び血糖降下作用を有することは、特許文献1における[薬理試験](試験例1及び試験例2)により確認されている。

請求の範囲

[1] 下記化学式(1):

[化1]

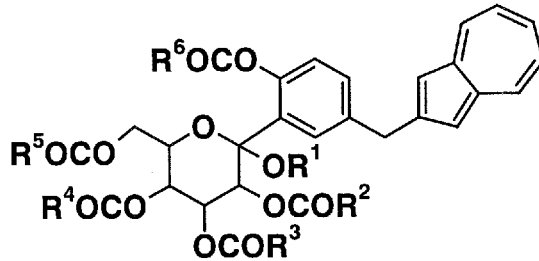
[化学式(1)]



(式中、 R^1 は、低級アルキル基を、 $R^2 \sim R^5$ は、同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(3)、若しくは、その塩から選ばれた少なくとも1種の化合物:又はそのモノアシル化化合物である下記化学式(2):

[化2]

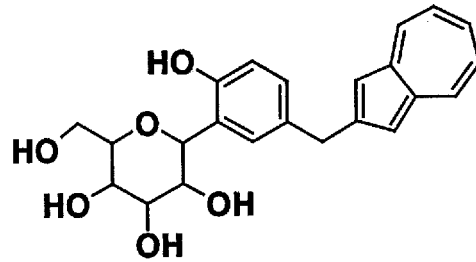
[化学式(2)]



(式中、 R^1 及び $R^2 \sim R^5$ は、前記と同義で、 R^6 は、 $R^2 \sim R^5$ と同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基である。)で表される化合物(2)から選ばれた少なくとも1種の化合物、又は、上記化合物(2)と上記化合物(3)の混合物、若しくは、上記化合物(2)と上記化合物(3)との塩の混合物を還元及び脱保護し、下記化合物(1)

[化3]

[化合物 (1)]

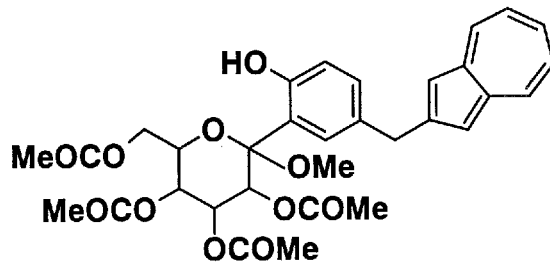


を得ることを特徴とするアズレン誘導体の製造方法。

- [2] 上記化学式(1)で表される化合物(3)が、 R^1 がメチルであり、 $R^2 \sim R^5$ が、メチルであり、下記構造式(1):

[化4]

[構造式 (1)]

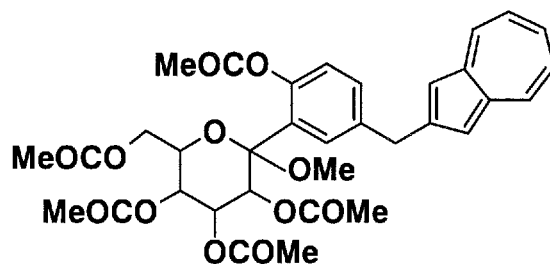


(上記式中、Meはメチルを示す。)で表されるものである、請求項1に記載のアズレン誘導体の製造方法。

- [3] 上記化学式(2)で表される化合物(2)が、 R^1 がメチルであり、 $R^2 \sim R^5$ 及び R^6 が、メチルであり、下記構造式(2):

[化5]

[構造式 (2)]



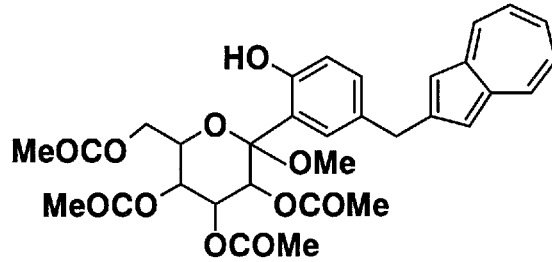
(上記式中、Meはメチルを示す。)で表されるものである、請求項1に記載のアズレン

誘導体の製造方法。

[4] 下記の構造式(1)：

[化6]

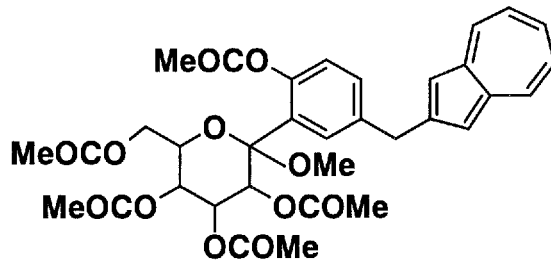
[構造式(1)]



(上記構造式(1)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物(3')、若しくは、下記の構造式(2)：

[化7]

[構造式(2)]

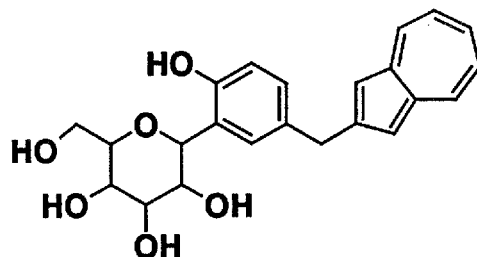


(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物(2')：

及び上記化合物(2')、若しくは、上記化合物(3')の塩から選ばれた少なくともいずれか1種の化合物、又は、上記化合物(2')と上記化合物(3')の混合物、若しくは、それらの塩の混合物を還元及び脱保護し、下記化合物(1)

[化8]

[化合物(1)]

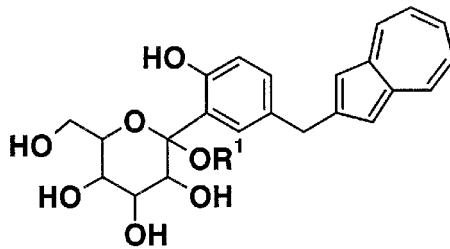


を得ることを特徴とするアズレン誘導体の製造方法。

[5] 下記化合物(4)：

[化9]

[化合物(4)]

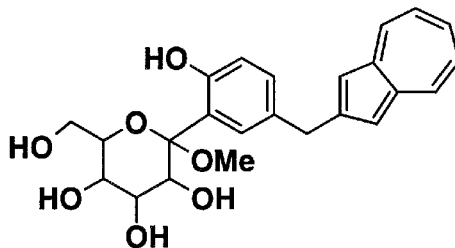


(上記化合物(4)中、R¹は低級アルキル基を示す。)又はその塩をアシル化剤で処理することにより、上記化学式(1)で表される化合物(3)及び/又は上記化学式(2)で表される化合物(2)を得ることを含む、請求項1~4のいずれか1項に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[6] 化合物(4)が、R¹がメチルである下記構造式(3)：

[化10]

[構造式(3)]

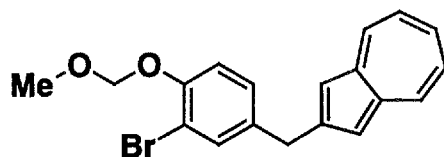


(上記構造式(3)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物であり、アシル化剤がアセチル化剤である請求項5に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[7] 上記化合物(4)として、下記化合物(5)：

[化11]

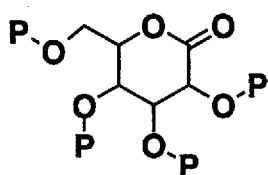
[化合物 (5)]



(上記化合物(5)中、Meはメチルを示す。)を下記化合物(6):

[化12]

[化合物 (6)]

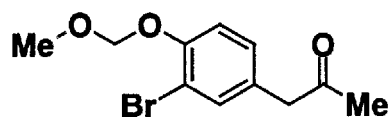


(上記化合物(6)中、Pはトリメチルシリル基又はその代替保護基を示す。)に付加させ、脱保護及び脱メチルグリコシル化することによって得られる化合物を用いる請求項1~6のいずれか1項に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[8] 前記化合物(5)として、下記化合物(7):

[化13]

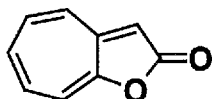
[化合物 (7)]



(上記化合物(7)中、Meはメチルを示す。)と下記化合物(8):

[化14]

[化合物 (8)]

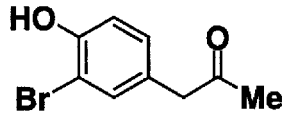


を反応させ、アズレン化することによって得られる化合物を用いる請求項7に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[9] 前記化合物(7)として、下記化合物(9)

[化15]

[化合物(9)]

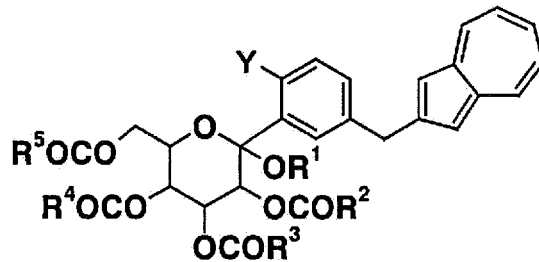


(上記化合物(9)中、Meはメチルを示す。)又はその塩をメキシメチル化することによって得られる化合物を用いる請求項8に記載のアズレン誘導体の製造方法。

[10] 下記一般式(1):

[化16]

[一般式(1)]



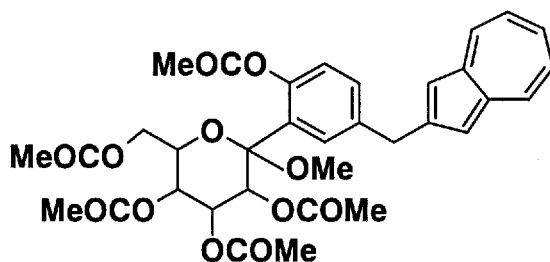
(式中、 R^1 は、低級アルキル基を、 $R^2 \sim R^5$ は、同一又は異なってもよく、低級アルキル基またはアリール基であり、 Y は $-OH$ 又は $-OCOR^6$ で、 R^6 は低級アルキル基またはアリール基である。)で示される化合物又はその塩。

[11] 上記一般式(1)中、 Y は $-OCOR^6$ で、かつ、 R^6 が、低級アルキル基またはアリール基である請求項10に記載の化合物又はその塩。

[12] 上記一般式(1)で表される化合物において、 R^1 は、メチルで、 $R^2 \sim R^5$ は、何れもメチルであり、かつ、 $-OCOR^6$ 中の R^6 もメチルである、下記構造式(2)

[化17]

[構造式 (2)]

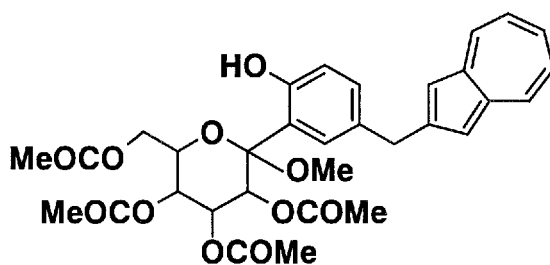


(上記構造式(2)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物である請求項11に記載の化合物。

- [13] 上記一般式(1)で表される化合物において、Yが-OHである請求項9に記載の化合物又はその塩。
- [14] 上記一般式(1)で表される化合物において、 R^1 は、メチルで、 $R^2 \sim R^5$ は、何れもメチルであり、下記構造式(1)

[化18]

[構造式 (1)]

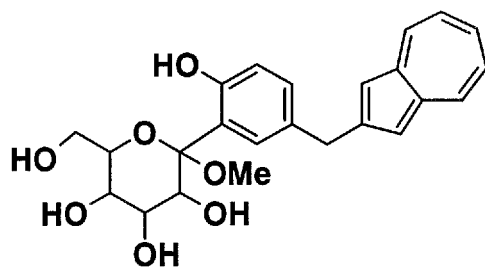


(上記構造式(1)中、Meはメチルを示す。)で表される化合物である請求項13に記載の化合物。

- [15] 下記構造式(3):

[化19]

[構造式 (3)]

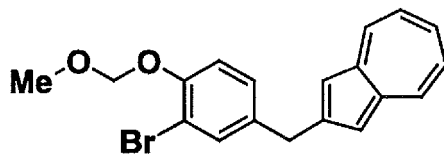


(上記構造式(3)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物又はその塩。

[16] 下記構造式(4):

[化20]

[構造式 (4)]

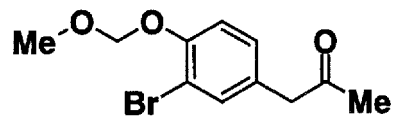


(上記構造式(4)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物。

[17] 下記構造式(5):

[化21]

[構造式 (5)]



(上記構造式(5)中、Meはメチルを示す。)で示される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D309/10 (2006.01), **C07H7/04** (2006.01), **C07H15/04** (2006.01),
C07C43/225 (2006.01), **C07C49/223** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D309/10 (2006.01), **C07H7/04** (2006.01), **C07H15/04** (2006.01),
C07C43/225 (2006.01), **C07C49/223** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOLKACHEV, O.N. et al., Synthetic studies in the curare alkaloid area. VII. Synthesis of 2-methoxy-4-(β -acylaminoethyl)-2'-alkoxy-5'-carbolkoxymethyldiphenyl ethers, Zhurnal Obshchei Khimii, 1961, 31, pages 1540 to 1545, particularly, page 1541	17
X A	WO 2004/013118 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 12 February, 2004 (12.02.04), Full text; particularly, referential example 68; page 9, reaction formula; Claim 1, R5-R7 & EP 1553094 A1	16 1-15

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>

Date of the actual completion of the international search 12 October, 2005 (12.10.05)	Date of mailing of the international search report 25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012577

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-511458 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 25 March, 2003 (25.03.03), Full text & WO 2001/027128 A1	1-15
P,X	JP 2004-359630 A (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 24 December, 2004 (24.12.04), Full text (Family: none)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012577

1) R6 in claim 1 is not defined, so that the invention of claim 1 is unclear.

2) As to the "reduction" step in claim 1, only reduction with triethylsilane (as the reducing agent) followed by deblocking is concretely disclosed in the description and supported by the description, though the reactivity significantly depends on the reduction conditions. Consequently, it cannot be said that the cases wherein other various reducing agents are used are fully disclosed in the description and supported thereby.

3) The compounds set forth in claim 7 cannot be specified because of the wording "protective groups substituting therefor". The invention of claim 7 is unclear.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl.⁷ C07D309/10 (2006.01), C07H7/04 (2006.01), C07H15/04 (2006.01), C07C43/225 (2006.01), C07C49/223 (2006.01)</p>															
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl.⁷ C07D309/10 (2006.01), C07H7/04 (2006.01), C07H15/04 (2006.01), C07C43/225 (2006.01), C07C49/223 (2006.01)</p>															
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2005年														
日本国実用新案登録公報	1996-2005年														
日本国登録実用新案公報	1994-2005年														
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>TOLKACHEV, O. N. et al., Synthetic studies in the curare alkaloid area. VII. Synthesis of 2-methoxy-4-(β-acylaminoethyl)-2'-alkoxy-5'-carbalkoxymethyldiphenyl ethers, Zhurnal Obshechi Khimii, 1961, 31, 1540-1545 特に 1541 頁</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004/013118 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2004.02.12 全</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>文、特に参考例 68, 9 頁反応式, 請求項 1 の R5-R7 & EP 1553094 A1</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	TOLKACHEV, O. N. et al., Synthetic studies in the curare alkaloid area. VII. Synthesis of 2-methoxy-4-(β-acylaminoethyl)-2'-alkoxy-5'-carbalkoxymethyldiphenyl ethers, Zhurnal Obshechi Khimii, 1961, 31, 1540-1545 特に 1541 頁	17	X	WO 2004/013118 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2004.02.12 全	16	A	文、特に参考例 68, 9 頁反応式, 請求項 1 の R5-R7 & EP 1553094 A1	1-15
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
X	TOLKACHEV, O. N. et al., Synthetic studies in the curare alkaloid area. VII. Synthesis of 2-methoxy-4-(β-acylaminoethyl)-2'-alkoxy-5'-carbalkoxymethyldiphenyl ethers, Zhurnal Obshechi Khimii, 1961, 31, 1540-1545 特に 1541 頁	17													
X	WO 2004/013118 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2004.02.12 全	16													
A	文、特に参考例 68, 9 頁反応式, 請求項 1 の R5-R7 & EP 1553094 A1	1-15													
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。													
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日 12.10.2005</p>		<p>国際調査報告の発送日 25.10.2005</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 淵野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>													
		4P	9048												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-511458 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 2003.03.25 全文 & WO 2001/027128 A1	1-15
P, X	JP 2004-359630 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 2004.12.24 全文 (ファミリー無し)	1-15

- 1) 請求項 1 の R6 の定義が記載されておらず、発明が不明確となっている。
- 2) 請求項 1 の「還元」工程に関し、還元条件により反応性は大きく異なると解されるどころ、本明細書に具体的に開示され、裏付けられているのは還元剤としてトリエチルシランを使用して還元及び脱保護を行う場合のみである。してみると、他の種々の還元剤を使用した場合については、明細書に十分に開示され、裏付けられているとはいえない。
- 3) 請求項 7 の「その代替保護基」なる記載からは化合物を特定できず、発明が不明確となっている。