

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7146067号
(P7146067)

(45)発行日 令和4年10月3日(2022.10.3)

(24)登録日 令和4年9月22日(2022.9.22)

(51)国際特許分類 F I
C 0 7 D 307/82 (2006.01) C 0 7 D 307/82

請求項の数 17 (全53頁)

(21)出願番号	特願2021-507818(P2021-507818)	(73)特許権者	513074792 デーウン ファーマシューティカル カンパニー リミテッド 大韓民国・キョンギ - ド・1 8 6 2 3・ファソン - シ・ヒャンナム - ウプ・ジャクゴンドン・4 - ギル・3 5 - 1 4
(86)(22)出願日	令和1年8月9日(2019.8.9)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(65)公表番号	特表2021-534174(P2021-534174 A)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(43)公表日	令和3年12月9日(2021.12.9)	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(86)国際出願番号	PCT/KR2019/010123	(72)発明者	チン・リ・イ 大韓民国・キョンギ - ド・1 6 4 5 9・スウォン - シ・グォンソン - グ・セリュ
(87)国際公開番号	WO2020/036382		最終頁に続く
(87)国際公開日	令和2年2月20日(2020.2.20)		
審査請求日	令和3年2月15日(2021.2.15)		
(31)優先権主張番号	10-2018-0094261		
(32)優先日	平成30年8月13日(2018.8.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		

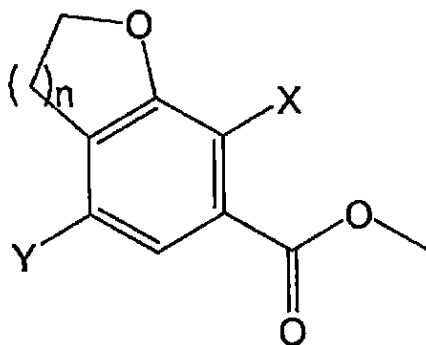
(54)【発明の名称】 S G L T 阻害剤の合成に有用な中間体の製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

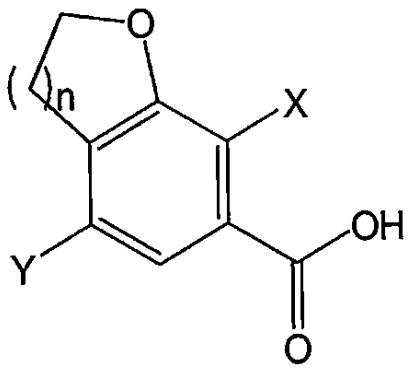
化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を取得し、
化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を取得し、
化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を取得し、
化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を取得することを含み、
化学式 4 の化合物と化学式 5 の化合物の反応は、 - 2 0 ~ - 1 0 で行われることを
特徴とする、化学式 7 の化合物の製造方法：

【化 1】



化学式 2

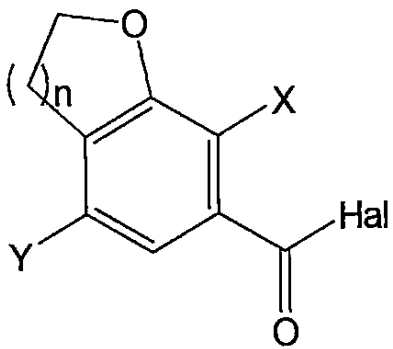
【化 2】



化学式 3

10

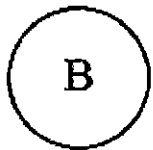
【化 3】



化学式 4

20

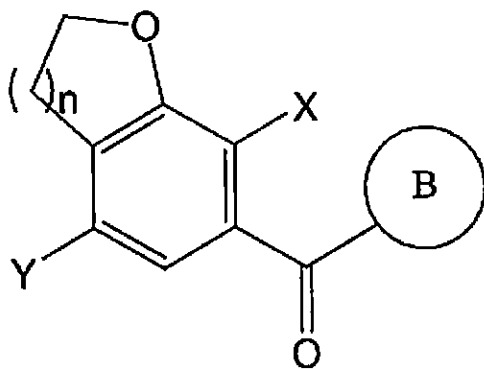
【化 4】



化学式 5

30

【化 5】

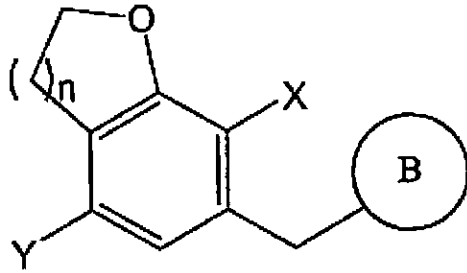


化学式 6

40

50

【化 6】



化学式 7

10

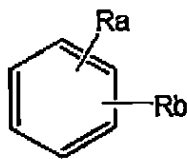
前記式で、

n は、1 又は 2 であり、

X、Y 及び H a 1 は、それぞれ独立的にハロゲンであり、

B は、

【化 7】

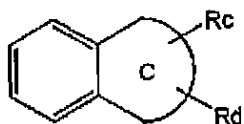


(B - 1)

20

又は

【化 8】



(B - 2)

30

であるが、

このとき、R a、R b、R c 及び R d は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキシ、C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ、C 2 - 7 アルケニル、C 2 - 7 アルキニル、C 1 - 7 アルコキシ、C 1 - 7 アルコキシ - C 1 - 7 アルキル、C 2 - 7 アルケニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 2 - 7 アルキニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 3 - 1 0 シクロアルキル、C 3 - 7 シクロアルキルチオ、C 5 - 1 0 シクロアルケニル、C 3 - 1 0 シクロアルキルオキシ、C 3 - 1 0 シクロアルキルオキシ - C 1 - 7 アルコキシ、フェニル - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7 アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルカノイル、C 1 - 7 アルカノイルアミノ、C 1 - 7 アルキルカルボニル、C 1 - 7 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルカルバモイル、C 1 - 7 アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7 アルキルスルフィニル、C 6 - 1 4 アリールスルファニル、C 6 - 1 4 アリールスルホニル、C 6 - 1 4 アリール、5 - 1 3 員ヘテロアリール、5 - 1 0 員ヘテロシクロアルキル、5 - 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルキル又は 5 - 1 0 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルコキシであり；

40

環 C は、C 3 - 1 0 シクロアルキル、C 5 - 1 0 シクロアルケニル、C 6 - 1 4 アリー

50

ル、5 - 13員ヘテロアリアル又は5 - 10員ヘテロシクロアルキルであり；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7アルキル、及びC 2 - 7アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4アルキル及びC 1 - 4アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

前記ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

10

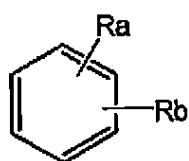
【請求項2】

nが1であり、

X、Y及びHalは、それぞれ独立的にハロゲンであり；

Bは、

【化9】



(B - 1)

20

であるが、

このとき、Ra及びRbは、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7アルキル、C 3 - 10シクロアルキル又はC 1 - 7アルコキシであることを特徴とする、請求項1に記載の化学式7の化合物の製造方法。

【請求項3】

nが1であり、

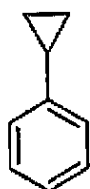
Xは、塩素であり、

Yは、臭素であり、

Halは、塩素であり、

Bは、

【化10】



40

であることを特徴とする、請求項1に記載の化学式7の化合物の製造方法。

【請求項4】

化学式6の化合物を脱酸素化させて化学式7の化合物を取得するステップは、0 ~ 25で行われることを特徴とする、請求項1に記載の化学式7の化合物の製造方法。

【請求項5】

化学式3の化合物を触媒中でオキサリルハライドと反応させて化学式4の化合物を取得することを特徴とする、請求項1に記載の化学式7の化合物の製造方法。

【請求項6】

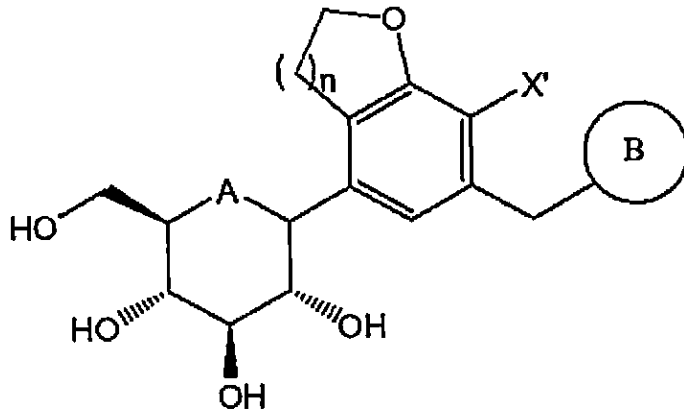
前記触媒は、化学式3の化合物1当量を基準として0.01当量~0.4当量で用いられることを特徴とする、請求項5に記載の化学式7の化合物の製造方法。

50

【請求項 7】

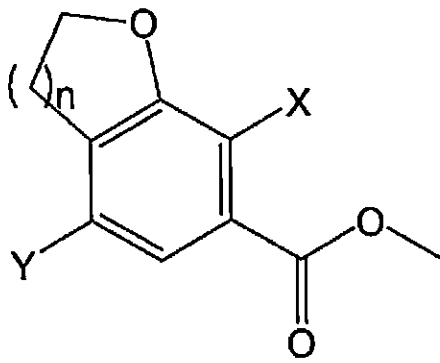
化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を取得し、
 化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を取得し、
 化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を取得し、
 化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を取得し、
 化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させることを含み、
 化学式 4 の化合物と化学式 5 の化合物の反応は、 - 2 0 ~ - 1 0 で行われることを
 特徴とする、化学式 1 a の化合物の製造方法：

【化 1 1】



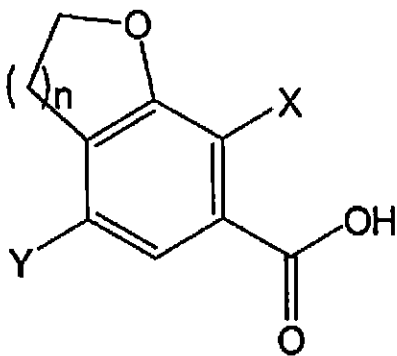
化学式 1 a

【化 1 2】



化学式 2

【化 1 3】



化学式 3

10

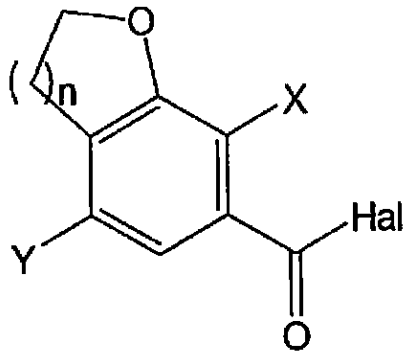
20

30

40

50

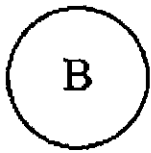
【化 1 4】



化学式 4

10

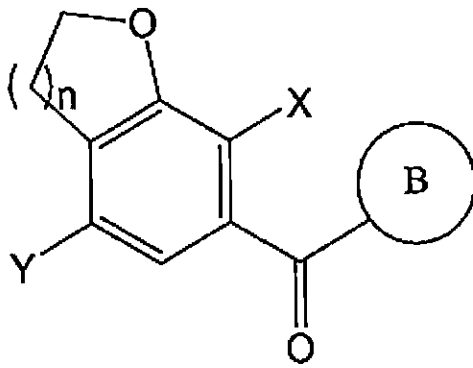
【化 1 5】



化学式 5

20

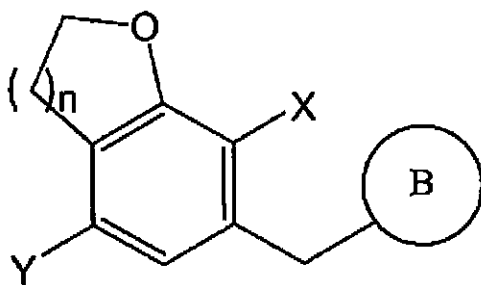
【化 1 6】



化学式 6

30

【化 1 7】

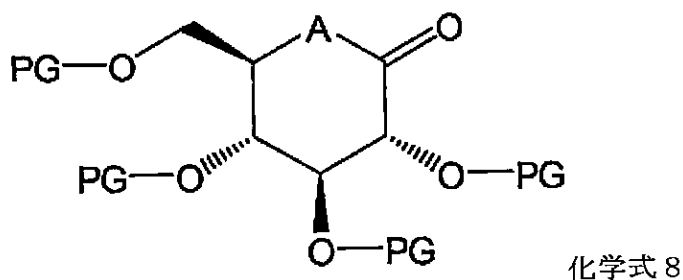


化学式 7

40

50

【化 18】



10

前記式で、

A は、酸素 (O) 又は硫黄 (S) であり ;

P G は、保護基であり、

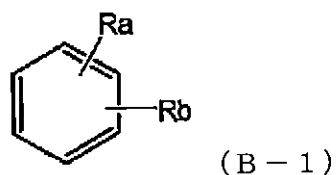
X ' は、ハロゲン又は C 1 - 7 アルキルであり ;

n は、1 又は 2 であり、

X、Y 及び H a l は、それぞれ独立的にハロゲンであり ;

B は、

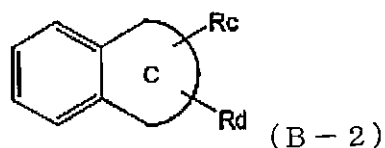
【化 19】



20

又は

【化 20】



30

であるが、

このとき、R a、R b、R c 及び R d は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキシ、C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ、C 2 - 7 アルケニル、C 2 - 7 アルキニル、C 1 - 7 アルコキシ、C 1 - 7 アルコキシ - C 1 - 7 アルキル、C 2 - 7 アルケニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 2 - 7 アルキニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキル、C 3 - 7 シクロアルキルチオ、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ - C 1 - 7 アルコキシ、フェニル - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7 アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルカノイル、C 1 - 7 アルカノイルアミノ、C 1 - 7 アルキルカルボニル、C 1 - 7 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルカルバモイル、C 1 - 7 アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7 アルキルスルフィニル、C 6 - 14 アリールスルファニル、C 6 - 14 アリールスルホニル、C 6 - 14 アリール、5 - 13 員ヘテロアリール、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルキル又は 5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C

40

50

1 - 7 アルコキシであり；

環 C は、C 3 - 1 0 シクロアルキル、C 5 - 1 0 シクロアルケニル、C 6 - 1 4 アリール、5 - 1 3 員ヘテロアリール又は 5 - 1 0 員ヘテロシクロアルキルであり；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7 アルキル及び C 2 - 7 アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4 アルキル及び C 1 - 4 アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に N、S 及び O からなる群より選択される 1 種以上のヘテロ原子を含有する。

【請求項 8】

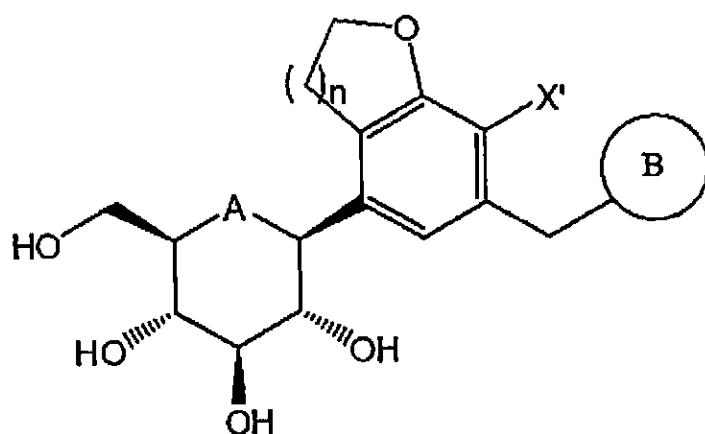
前記脱保護及び還元後にアルキル化反応をさらに含み、

前記 X' が C 1 - 7 アルキルであることを特徴とする、請求項 7 に記載の化学式 1 a の化合物の製造方法。

【請求項 9】

前記化学式 1 a の化合物は、下記化学式 1 a b の立体構造を有することを特徴とする、請求項 7 に記載の化学式 1 a の化合物の製造方法。

【化 2 1】



化学式 1 a b

前記式で、A、B、n 及び X' は、請求項 7 で定義した通りである。

【請求項 10】

化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と n - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム又は i - プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させて下記化学式 9 a の化合物を得るステップ；

前記化学式 9 a の化合物をメタノール存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて下記化学式 9 b の化合物を得るステップ；

前記化学式 9 b の化合物を還元させて下記化学式 9 c の化合物を得るステップ；及び前記化学式 9 c の化合物に保護基を導入し、再結晶化した後に脱保護させて下記化学式 9 f の化合物を取得するステップを含んで行われることを特徴とする、請求項 7 に記載の化学式 1 a の化合物の製造方法。

10

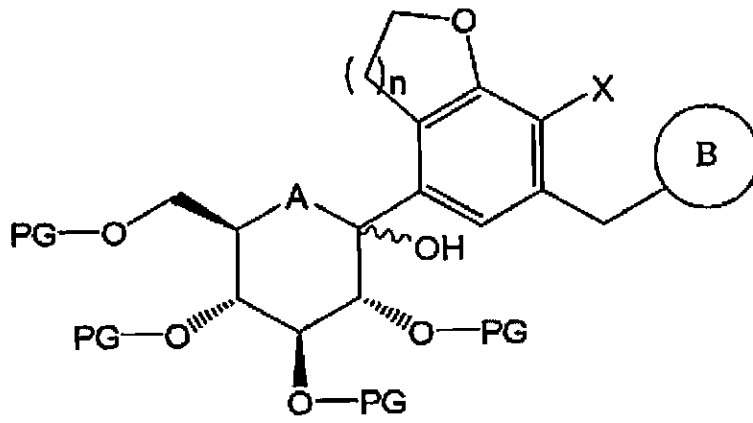
20

30

40

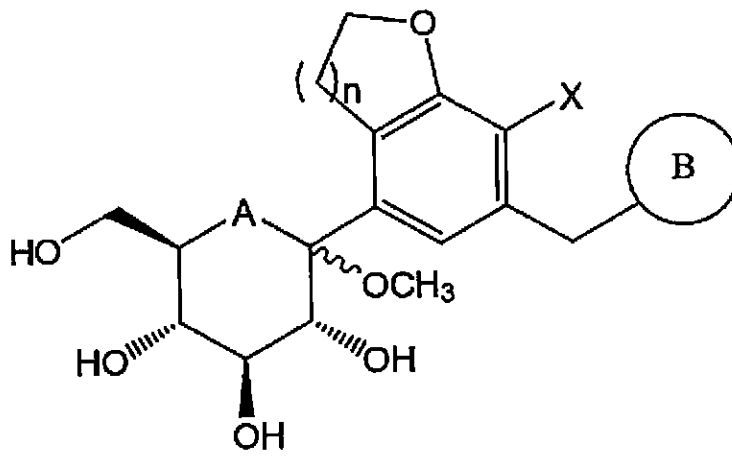
50

【化 2 2】



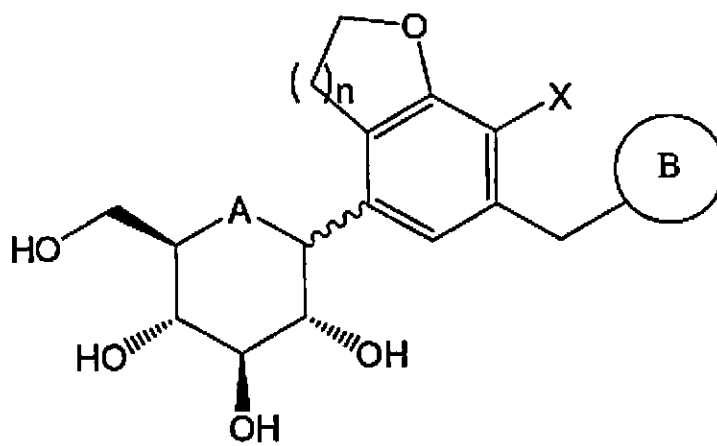
化学式 9 a

【化 2 3】



化学式 9 b

【化 2 4】



化学式 9 c

10

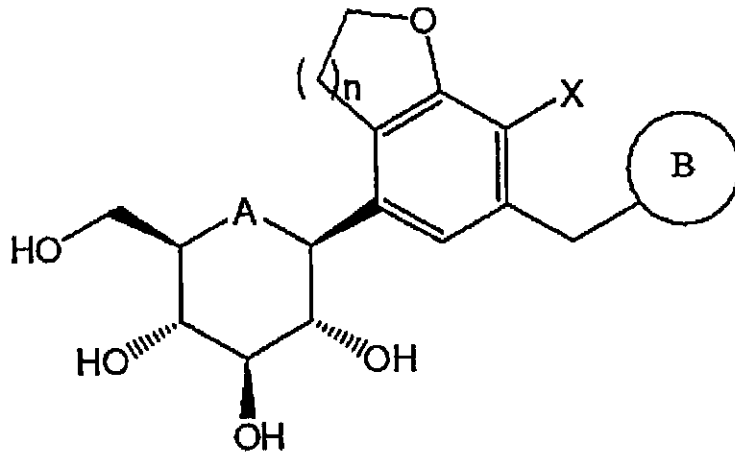
20

30

40

50

【化 2 5】



10

化学式 9 f

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、請求項1で定義した通りである。

【請求項 1 1】

化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、前記化学式7の化合物を前記化学式8の化合物とn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム又はi-プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させて、別途の精製なしにメタノールの存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて、下記化学式9bの化合物を得るステップ；

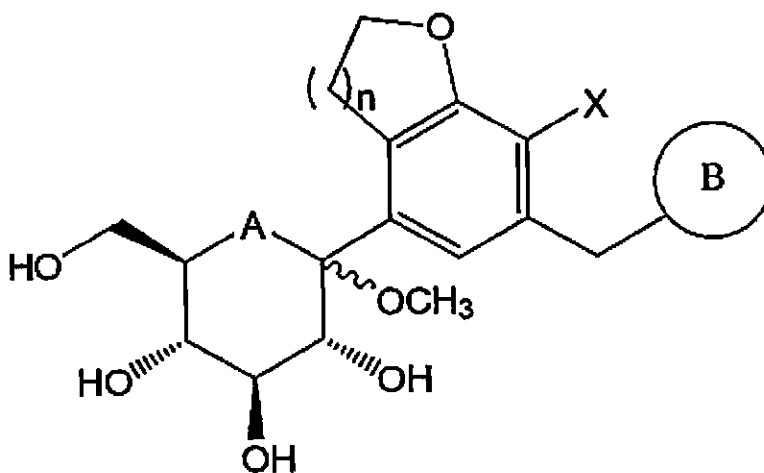
20

前記化学式9bの化合物を還元させて下記化学式9cの化合物を得るステップ；

前記化学式9cの化合物に保護基を導入し、再結晶化して化学式9eの化合物を分離するステップ；及び

前記化学式9eの化合物を脱保護させて下記化学式9fの化合物を得るステップを含んで行われることを特徴とする、請求項1に記載の化学式1aの化合物の製造方法。

【化 2 6】



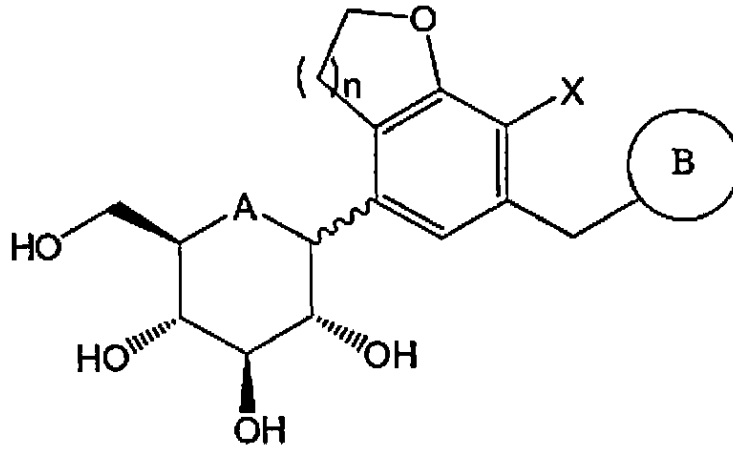
30

40

化学式 9 b

50

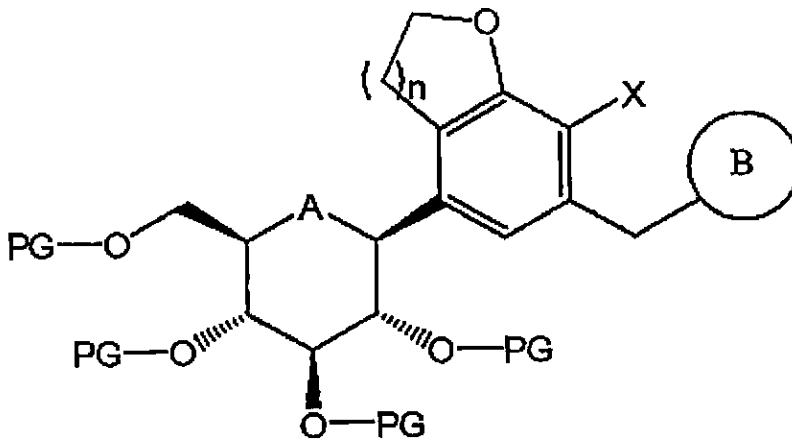
【化 2 7】



化学式 9 c

10

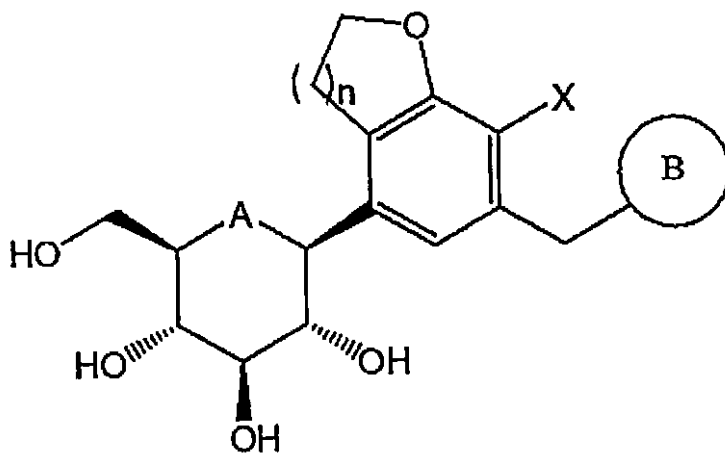
【化 2 8】



化学式 9 e

20

【化 2 9】



化学式 9 f

30

40

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、請求項1で定義した通りである。

【請求項 1 2】

化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、前記化学式 7 の化合物を前記化学式 8 の化合物と n - ブチルリチウム、sec - ブチル

50

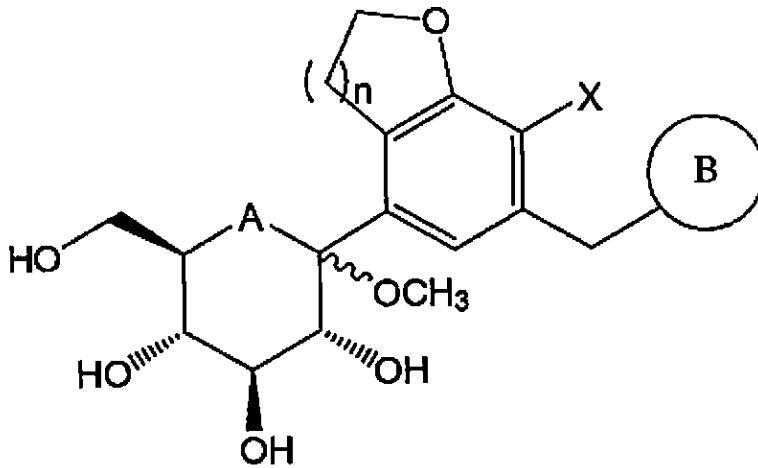
リチウム、*t*-ブチルリチウム又は*i*-プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させ、別途の精製なしにメタノール存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて、下記化学式 9 b の化合物を得るステップ；

前記化学式 9 b の化合物に保護基を導入して下記化学式 9 d の化合物を得るステップ；

前記化学式 9 d を還元させて再結晶化して下記化学式 9 e の化合物を分離するステップ；及び

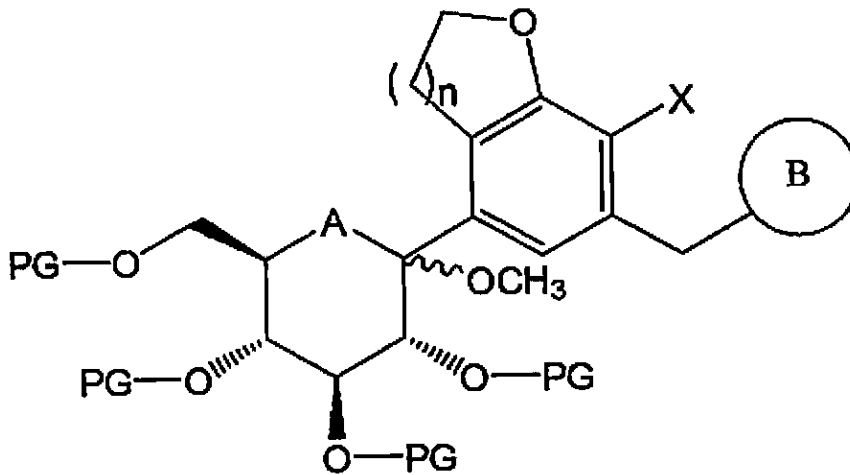
前記化学式 9 e の化合物を脱保護させて下記化学式 9 f の化合物を得るステップを含んで行われることを特徴とする、請求項 7 に記載の化学式 1 a の化合物の製造方法。

【化 3 0】



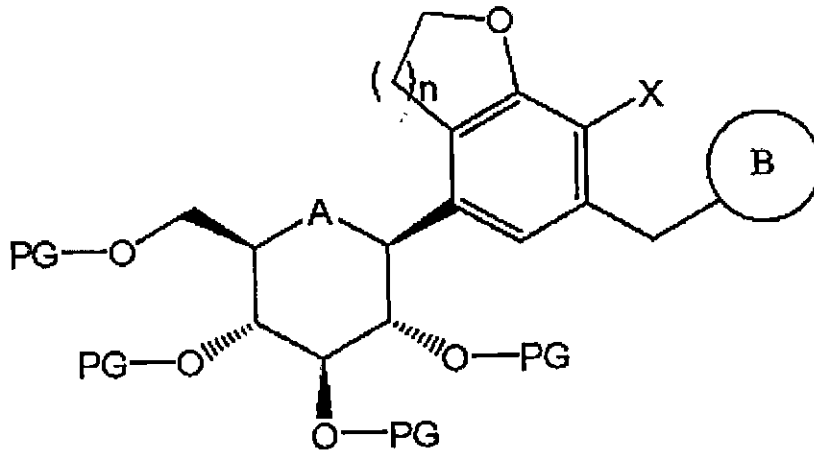
化学式 9 b

【化 3 1】



化学式 9 d

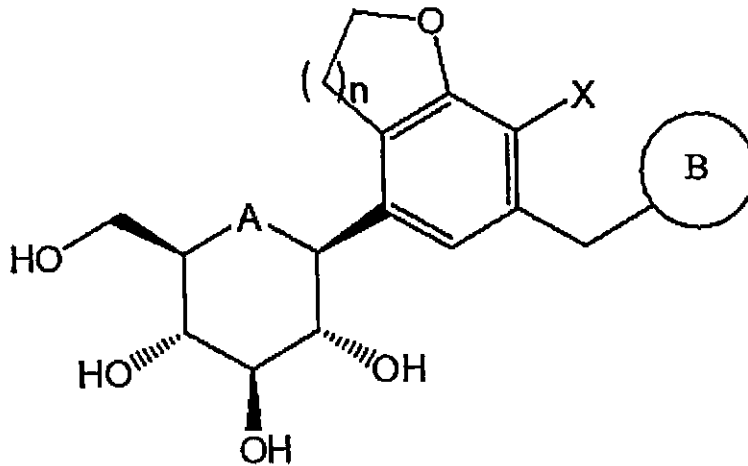
【化 3 2】



化学式 9 e

10

【化 3 3】



化学式 9 f

20

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、請求項7で定義した通りである。

【請求項 1 3】

前記化学式7の化合物1当量に対して、前記化学式8の化合物及びn-ブチルリチウムがそれぞれ1.5~2.5当量範囲で用いられることを特徴とする、請求項10~請求項12のうちいずれか一項に記載の化学式1aの化合物の製造方法。

【請求項 1 4】

前記再結晶化ステップは、アルコール、酢酸エチル又はジクロロメタンからなる群より選択される溶媒を用いて行われることを特徴とする、請求項10~請求項12のうちいずれか一項に記載の化学式1aの化合物の製造方法。

40

【請求項 1 5】

前記nが1であることを特徴とする、請求項7~請求項12のうちいずれか一項に記載の化学式1aの化合物の製造方法。

【請求項 1 6】

前記Aが酸素であり；

前記nが1であり；

前記Xがハロゲンであり；

前記Bがハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1-7アルキル、C3-10シクロアルキル及びC1-7アルコキシからなる群より選択された一つ又は二つの置換基に置換されるか非置換されたフェニルであることを特徴とする、請求項

50

7に記載の化学式 1 a の化合物の製造方法。

【請求項 1 7】

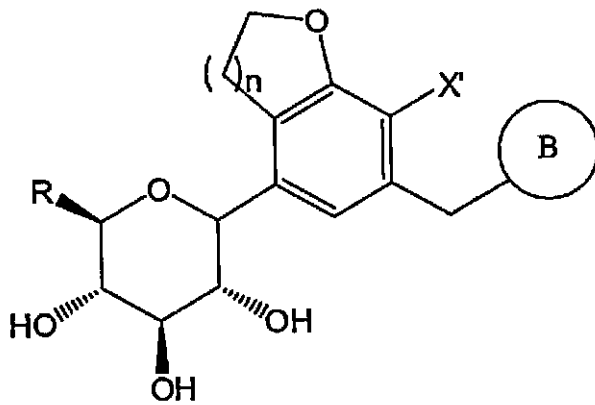
化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を取得し、
 化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を取得し、
 化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を取得し、
 化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を取得し、
 化学式 7 の化合物を化学式 9 の化合物と反応させた後、還元させ、化学式 1 0 の化合物
 を取得し、

化学物 1 0 の化合物のフラノース環を酸性条件でピラノース環に形成した後、保護基を
 導入して、化学式 1 1 の化合物を取得し、

前記化学式 1 1 の化合物をチオ尿素で処理し、C 1 - 7 アルキルハライドと反応させた
 後、還元させることを含み、

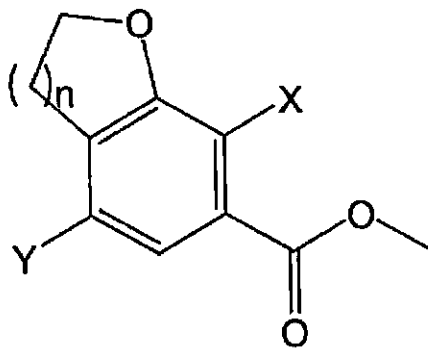
化学式 4 の化合物と化学式 5 の化合物の反応は、- 2 0 ~ - 1 0 で行われることを
 特徴とする、化学式 1 b の化合物の製造方法：

【化 3 4】



化学式 1 b

【化 3 5】



化学式 2

10

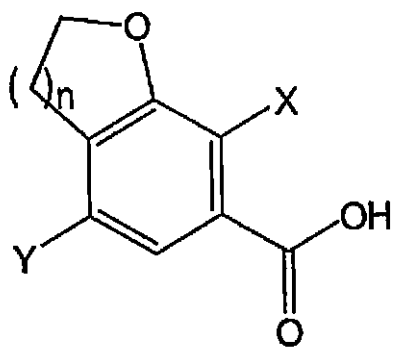
20

30

40

50

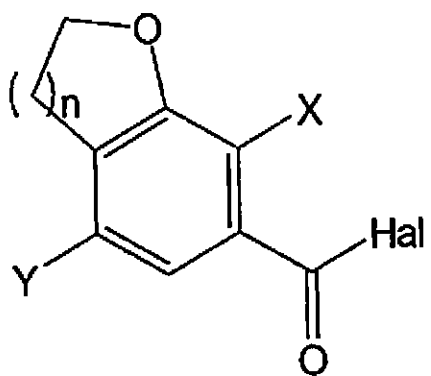
【化 3 6】



化学式 3

10

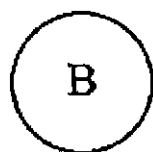
【化 3 7】



化学式 4

20

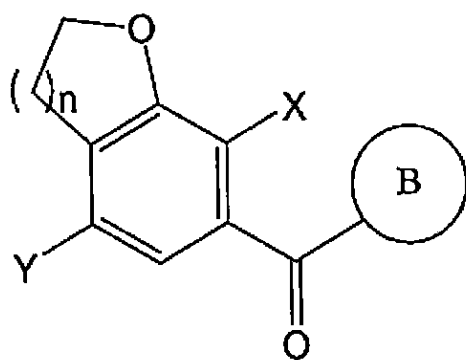
【化 3 8】



化学式 5

30

【化 3 9】

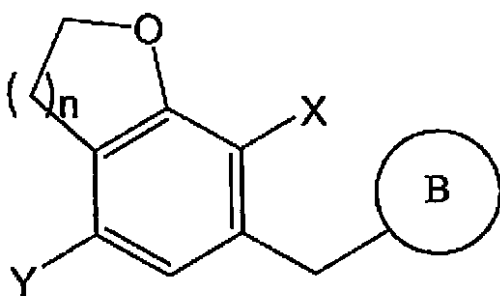


化学式 6

40

50

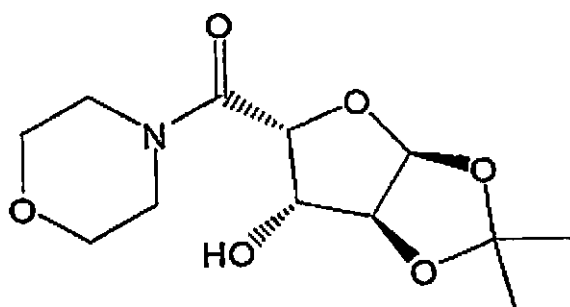
【化 4 0】



化学式 7

10

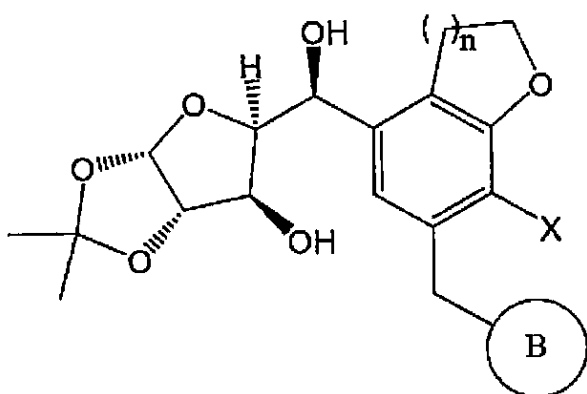
【化 4 1】



化学式 9

20

【化 4 2】



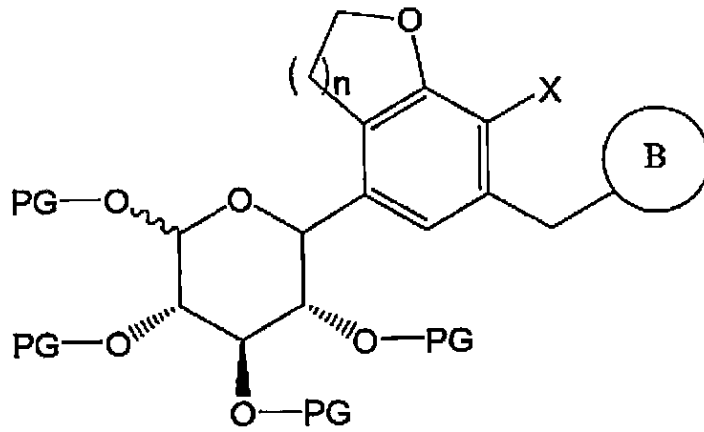
化学式 1 0

30

40

50

【化 4 3】



10

化学式 1 1

前記式で、

R は、C 1 - 7 アルキルチオであり；

P G は、保護基であり、

X ' は、ハロゲン又は C 1 - 7 アルキルであり；

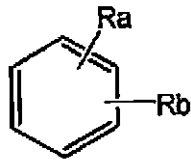
n は、1 又は 2 であり、

X、Y 及び H a l は、それぞれ独立的にハロゲンであり；

B は、

20

【化 4 4】

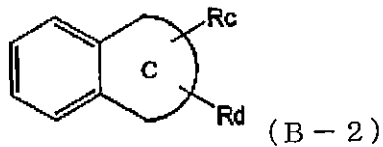


(B - 1)

30

又は

【化 4 5】



(B - 2)

であるが、

40

このとき、R a、R b、R c 及び R d は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキソ、C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ、C 2 - 7 アルケニル、C 2 - 7 アルキニル、C 1 - 7 アルコキシ、C 1 - 7 アルコキシ - C 1 - 7 アルキル、C 2 - 7 アルケニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 2 - 7 アルキニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキル、C 3 - 7 シクロアルキルチオ、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ - C 1 - 7 アルコキシ、フェニル - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7 アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルカノイル、C 1 - 7 アルカノイルアミノ、C 1 - 7 アルキルカルボニル、C 1

50

- 7アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7アルキルカルバモイル、C 1 - 7アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7アルキルスルフィニル、C 6 - 1 4アリアルスルファニル、C 6 - 1 4アリアルスルホニル、C 6 - 1 4アリアル、5 - 1 3員ヘテロアリアル、5 - 1 0員ヘテロシクロアルキル、5 - 1 0員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7アルキル又は5 - 1 0員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7アルコキシであり；

環Cは、C 3 - 1 0シクロアルキル、C 5 - 1 0シクロアルケニル、C 6 - 1 4アリアル、5 - 1 3員ヘテロアリアル又は5 - 1 0員ヘテロシクロアルキルであり；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7アルキル及びC 2 - 7アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

10

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4アルキル及びC 1 - 4アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

前記ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、SGLT阻害剤で用いられ得るジフェニルメタン誘導体の合成に有用な中間体の製造に関する。

【背景技術】

【0002】

ナトリウム - 依存性グルコース共輸送体 (SGLT) は、濃度勾配に逆らうグルコースの輸送と同時に濃度勾配によるNa⁺の輸送が起こるようにする。現在、2個の重要なSGLTイン型 (isof orm) がクローニングされ、SGLT1及びSGLT2として知られている。SGLT1は、腸、腎臓及び心臓に位置し、心臓のグルコースの輸送を調節する。SGLT1は、高親和性の低容量輸送体であるため、腎臓におけるグルコース再吸収の一部分のみを担当する。これと対照的に、SGLT2は、初期近位曲尿細管内の上皮細胞のアピカ (apica) ドメインに主に位置する低親和性の高容量輸送体である。健康な個体の場合、腎臓糸球体において濾過される血漿グルコースのうち99%以上が再吸収され、濾過された総グルコースの1%未満が尿で排出される。腎臓におけるグルコース再吸収の90%がSGLT2により促進され、残りの10%が後期近位直細管内のSGLT1により媒介されるものと推定される。SGLT2の遺伝的突然変異は、炭水化物の代謝に対して明確な悪影響はないが、突然変異によって140g/日程度の増加された腎臓のグルコース分泌を誘発する。ヒト突然変異研究によると、SGLT2は、大部分の腎臓におけるグルコース再吸収を担うものと推定されるため、治療研究の対象となってきた。

30

【0003】

大韓民国公開特許公報第2017-0142904号は、SGLT2に対する抑制活性を有するジフェニルメタン誘導体の製造方法を開示している。前記文献は、主要グループ別に個別的に合成した後にカップリングさせる収束的合成 (convergent synthesis) 方式でジフェニルメタン誘導体を製造するため、従来文献に開示された直線的合成 (linear synthesis) 方式に比べて合成経路が簡潔で収率を高めることができ、直線的合成経路が内在している危険要素を減らし得るという点を開示している。

40

【0004】

しかし、大韓民国公開特許公報第2017-0142904号によるジフェニルメタン誘導体の製造方法は、クロロクロム酸ピリジウム (Pyridinium chloro chromate、PCC) のような重金属を用いて安全性管理に負担を与え、グリニャ

50

ール試薬 (Grignard reagent) を別に製造する工程が必要なので、追加的
 工程による費用負担が発生するだけでなく、グリニャール試薬の製造工程から発生する
 類縁物質が最終産物に至るまで含まれるので、類縁物質の管理が必要である。また、中間
 体とグリニャール試薬との反応後に生成される産物に追加の類縁物質が含まれるので、こ
 のような類縁物質の再処理工程が必要であるという問題がある。

【0005】

したがって、既存工程の短所を克服するための新しい中間体の製造方法の開発が必要で
 ある。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【文献】大韓民国公開特許公報第2017-0142904号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、SGLT阻害剤で用いられ得るジフェニルメタン誘導体の合成に有用な中間体
 の改善された製造方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、SGLT阻害剤で用いられ得るジフェニルメタン誘導体の合成に有用な
 中間体の製造工程を改善した。

20

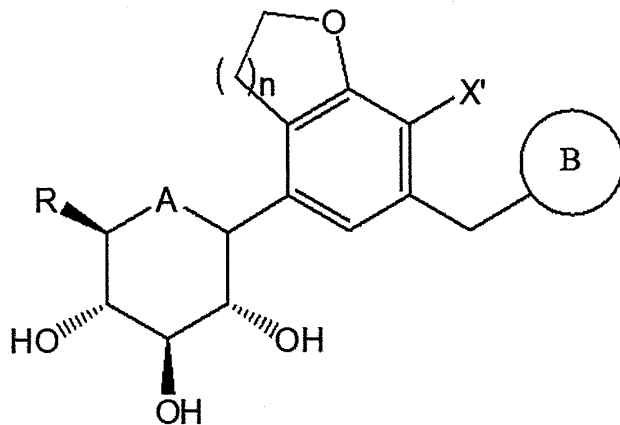
【0009】

具体的に、

【0010】

最終目的化合物であると同時にSGLT阻害剤で用いられる活性成分である化学式1の
 化合物は、次の通りである。

【化1】



30

化学式 1

40

【0011】

前記式で、

【0012】

Aは、酸素(O)又は硫黄(S)であり、

【0013】

Rは、ヒドロキシメチル又はC1-7アルキルチオであり、

【0014】

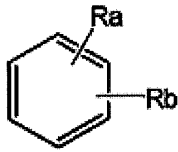
nは、1又は2であり、

【0015】

50

X' は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br又はI）又はC1 - 7アルキルであり、
【0016】

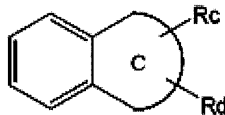
Bは、
【化2】



(B-1)

10

又は
【化3】



(B-2)

であるが、

【0017】

このとき、Ra、Rb、Rc及びRdは、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキシ、C1 - 7アルキル、C1 - 7アルキルチオ、C2 - 7アルケニル、C2 - 7アルキニル、C1 - 7アルコキシ、C1 - 7アルコキシ - C1 - 7アルキル、C2 - 7アルケニル - C1 - 7アルキルオキシ、C2 - 7アルキニル - C1 - 7アルキルオキシ、C3 - 10シクロアルキル、C3 - 7シクロアルキルチオ、C5 - 10シクロアルケニル、C3 - 10シクロアルキルオキシ、C3 - 10シクロアルキルオキシ - C1 - 7アルコキシ、フェニル - C1 - 7アルキル、C1 - 7アルキルチオ - フェニル、フェニル - C1 - 7アルコキシ、モノ - 又はジ - C1 - 7アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C1 - 7アルキルアミノ - C1 - 7アルキル、C1 - 7アルカノイル、C1 - 7アルカノイルアミノ、C1 - 7アルキルカルボニル、C1 - 7アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C1 - 7アルキルカルバモイル、C1 - 7アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C1 - 7アルキルスルフィニル、C6 - 14アリールスルファニル、C6 - 14アリールスルホニル、C6 - 14アリール、5 - 13員ヘテロアリール、5 - 10員ヘテロシクロアルキル、5 - 10員ヘテロシクロアルキル - C1 - 7アルキル又は5 - 10員ヘテロシクロアルキル - C1 - 7アルコキシであり；

【0018】

環Cは、C3 - 10シクロアルキル、C5 - 10シクロアルケニル、C6 - 14アリール、5 - 13員ヘテロアリール又は5 - 10員ヘテロシクロアルキルであり；

【0019】

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1 - 7アルキル及びC2 - 7アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0020】

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1 - 4アルキル及びC1 - 4アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0021】

20

30

40

50

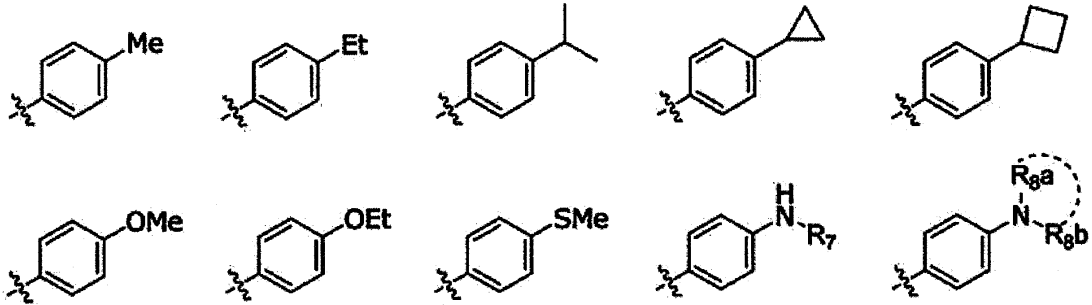
前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

【0022】

本発明の具体例で、前記環B-1は、下記からなる群より選択され得る：

【0023】

【化4】



【0024】

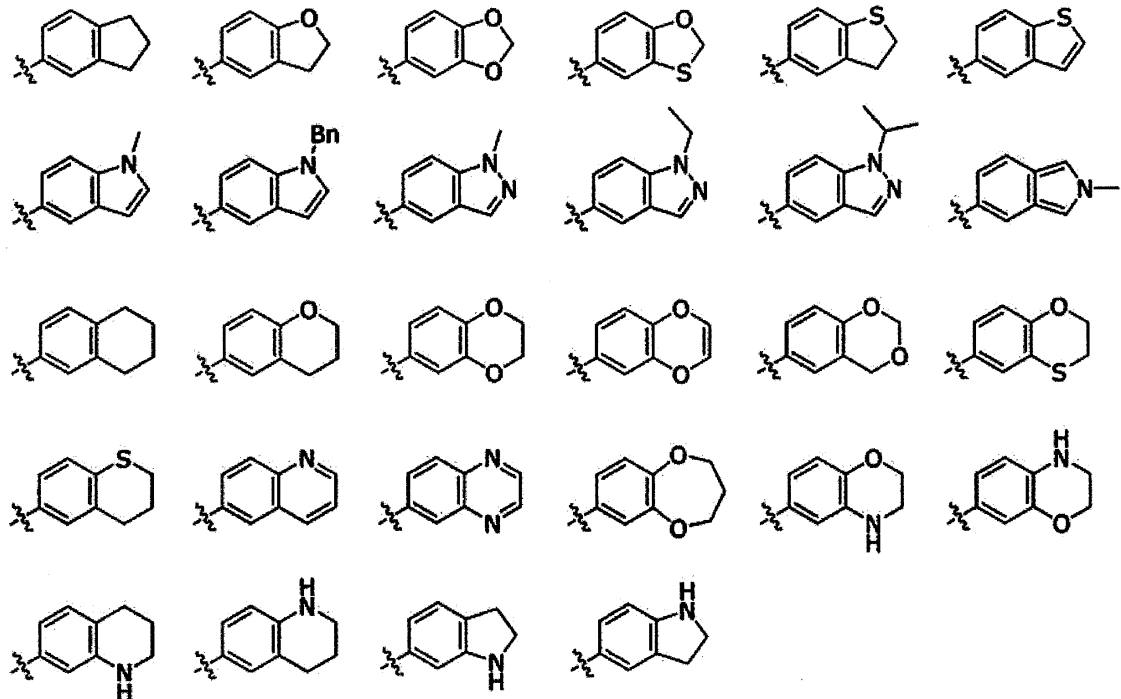
前記式で、R7は、水素又はC1-7アルキルであり；R8a及びR8bは、それぞれ独立的に、C1-7アルキルであるか、互いに連結されて5-10員ヘテロシクロアルキル（N、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有）を形成する。

【0025】

他の具体例で、前記環B-2は、下記からなる群より選択され得る：

【0026】

【化5】



【0027】

好ましくは、前記化学式1の化合物は、下記化学式1aの化合物又は下記化学式1bで表示される化合物であってもよい：

【0028】

10

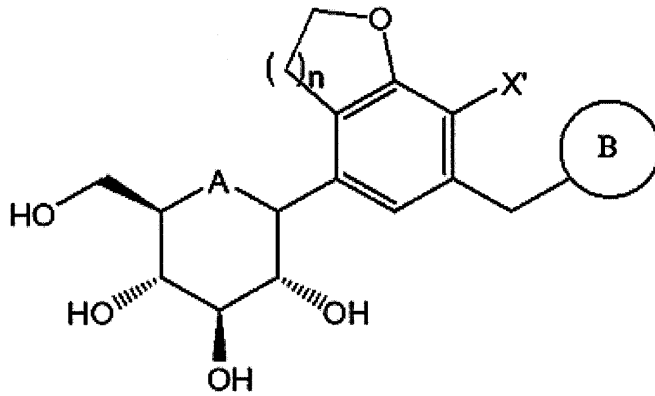
20

30

40

50

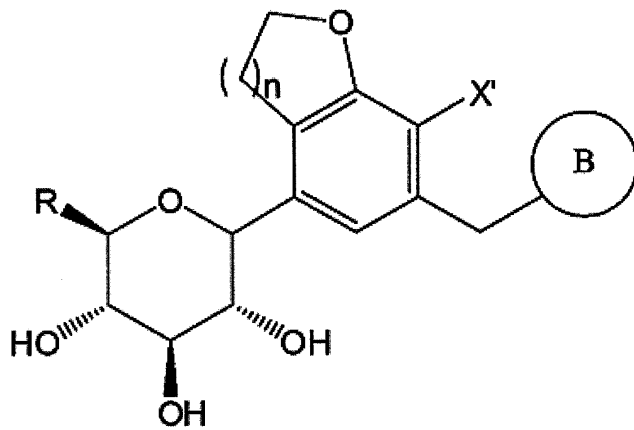
【化6】



化学式 1 a

10

【化7】



化学式 1 b

20

【0029】

前記式で、A、B、X'及びnは、前記化学式1で定義した通りであり、化学式1bで、Rは、C1-7アルキルチオである。

30

【0030】

前記化学式1aの化合物の好ましい一例によると、前記Aが酸素であり；前記nが1であり；前記X'がハロゲンであり；前記Bがハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1-7アルキル、C3-10シクロアルキル及びC1-7アルコキシからなる群より選択された一つ又は二つの置換基に置換されるか非置換されたフェニルであってもよい。

【0031】

また、前記化学式1a及び1bの化合物は、化学式8の化合物と化学式7の化合物(Y位置)の結合部位が - 形態、 - 形態又はこれらのラセミック形態の化合物であってもよい。

40

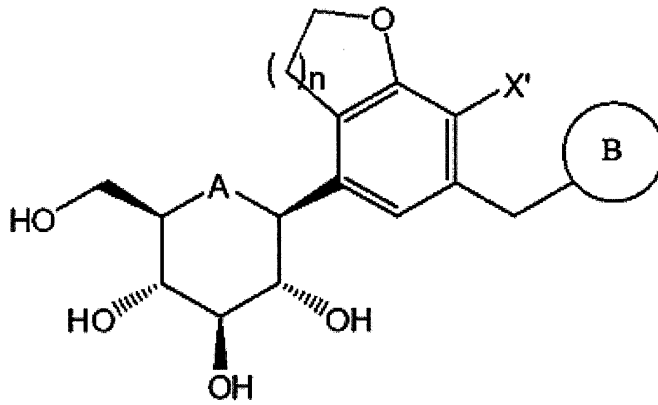
【0032】

例えば、前記化学式1aの化合物は、下記化学式1abの化合物であってもよい。

【0033】

50

【化 8】



化学式 1 a b

10

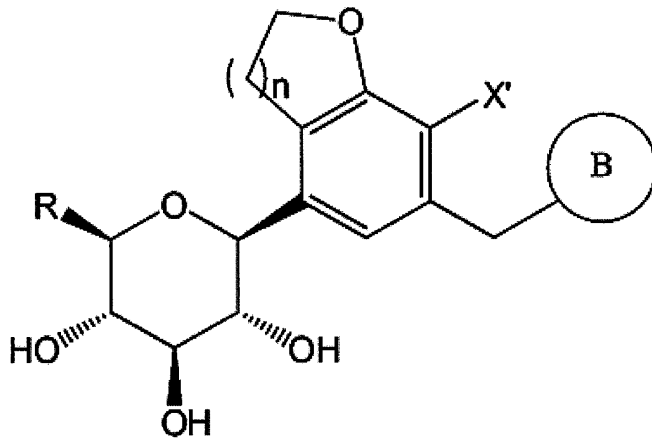
【 0 0 3 4】

前記式で、A、B、n及びX'は、前記定義した通りである。

【 0 0 3 5】

例えば、前記化学式 1 b の化合物は、下記化学式 1 b b の化合物であってもよい。

【化 9】



化学式 1 b b

30

【 0 0 3 6】

前記式で、R、B、n及びX'は、前記定義した通りである。

【 0 0 3 7】

本発明は、前記化学式 1 のジフェニルメタン誘導体の製造のために用いられる中間体である化学式 7 の化合物の製造方法を提供する。

40

【 0 0 3 8】

具体的に、本発明は、

【 0 0 3 9】

化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を取得し、

【 0 0 4 0】

化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を取得し、

【 0 0 4 1】

化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を取得し、

【 0 0 4 2】

化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を取得することを含む、

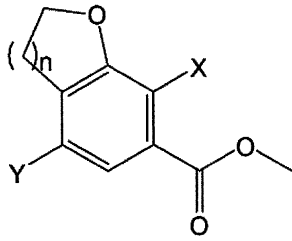
50

【 0 0 4 3 】

化学式 7 の化合物の製造方法を提供する：

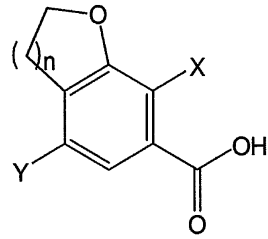
【 0 0 4 4 】

【 化 1 0 】

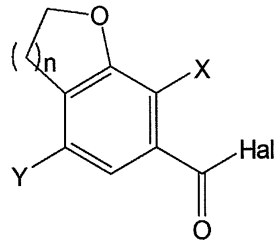


化学式 2

10

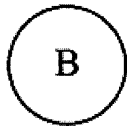


化学式 3



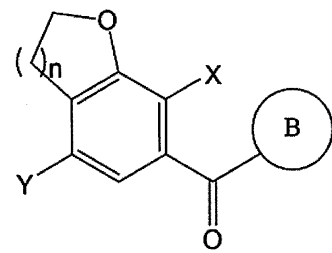
化学式 4

20

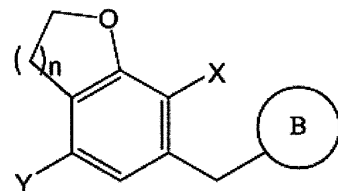


化学式 5

30



化学式 6



化学式 7

40

【 0 0 4 5 】

前記式で、

【 0 0 4 6 】

n は、1 又は 2 であり、

【 0 0 4 7 】

X、Y 及び H a l は、それぞれ独立的にハロゲンであり、

50

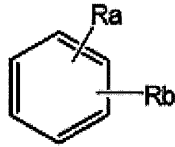
【0048】

X' は、ハロゲン又はC 1 - 7 アルキルであり、

【0049】

B は、

【化11】

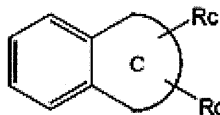


(B-1)

10

又は

【化12】



(B-2)

20

であるが、

【0050】

このとき、R a、R b、R c 及び R d は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキシ、C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ、C 2 - 7 アルケニル、C 2 - 7 アルキニル、C 1 - 7 アルコキシ、C 1 - 7 アルコキシ - C 1 - 7 アルキル、C 2 - 7 アルケニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 2 - 7 アルキニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキル、C 3 - 7 シクロアルキルチオ、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ - C 1 - 7 アルコキシ、フェニル - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7 アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルカノイル、C 1 - 7 アルカノイルアミノ、C 1 - 7 アルキルカルボニル、C 1 - 7 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルカルバモイル、C 1 - 7 アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7 アルキルスルフィニル、C 6 - 14 アリールスルファニル、C 6 - 14 アリールスルホニル、C 6 - 14 アリール、5 - 13 員ヘテロアリール、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルキル又は5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルコキシであり；

30

【0051】

環 C は、C 3 - 10 シクロアルキル、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 6 - 14 アリール、5 - 13 員ヘテロアリール又は5 - 10 員ヘテロシクロアルキルであり；

40

【0052】

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7 アルキル及びC 2 - 7 アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0053】

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4 アルキル及びC 1 - 4 アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

50

【0054】

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

【0055】

本明細書で「ハロゲン」とは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)又はヨウ素(I)を意味する。

【0056】

一具体例で、

【0057】

nが1であり、

10

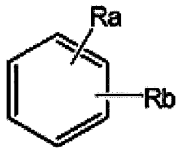
【0058】

X、Y及びHalは、それぞれ独立的にハロゲンであり；

【0059】

Bは、

【化13】



(B-1)

20

であるが、

【0060】

このとき、Ra及びRbは、それぞれ独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1-7アルキル、C3-10シクロアルキル又はC1-7アルコキシである化学式7の化合物の製造方法が提供される。

【0061】

より具体的な例で、

【0062】

nが1であり、

30

【0063】

Xは、塩素であり、

【0064】

Yは、臭素であり、

【0065】

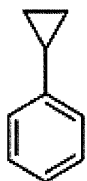
Halは、塩素であり、

【0066】

Bは、

【化14】

40



である

【0067】

50

化学式 7 の化合物の製造方法が提供される。

【 0 0 6 8 】

前記化学式 7 の化合物を製造するために出発物質として用いられる化学式 2 の化合物は、大韓民国公開特許公報第 2 0 1 7 - 0 1 4 2 9 0 4 号でその合成方法を詳しく開示している。

【 0 0 6 9 】

下では、化学式 2 の化合物から化学式 7 の化合物の合成過程をより詳しく説明する。

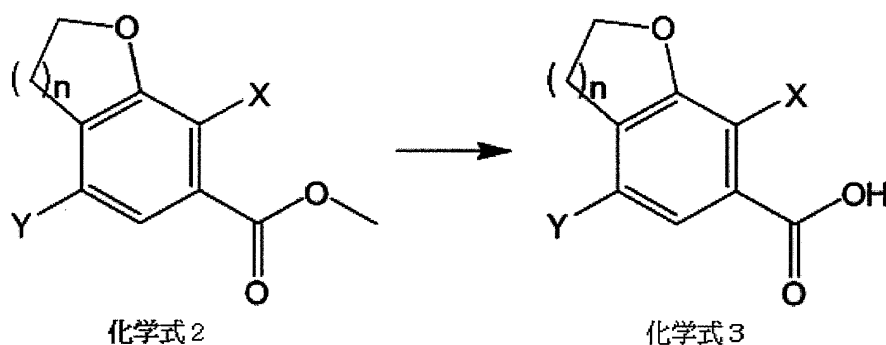
【 0 0 7 0 】

化学式 3 の化合物の合成

【 0 0 7 1 】

反応式 1

【 化 1 5 】



【 0 0 7 2 】

化学式 2 の化合物をカルボキシル化して化学式 3 の化合物を取得することができる。前記反応は、これに制限されるものではないが、塩基条件下で実行可能である。塩基は、好ましくは、無機塩基であってもよく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのような無機塩基を用いることができる。これに制限されるものではないが、化学式 2 の化合物 1 当量を基準として、塩基は 2 ~ 4 当量を用いることができる。また、前記反応に用いられる溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、C 1 - 1 2 アルコール、テトラヒドロフラン (T H F)、ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、ジメチルホルムアミド (D M F) などを用いることができる。溶媒は、5 ~ 1 5 v / w % の濃度で使用可能である。一方、前記反応時の温度条件は特に制限されず、例えば、前記反応は、1 5 ~ 3 0 で実行可能である。反応時間は、1 ~ 3 時間、例えば、2 時間の間行うことができる。

【 0 0 7 3 】

化学式 4 の化合物の合成

【 0 0 7 4 】

反応式 2

10

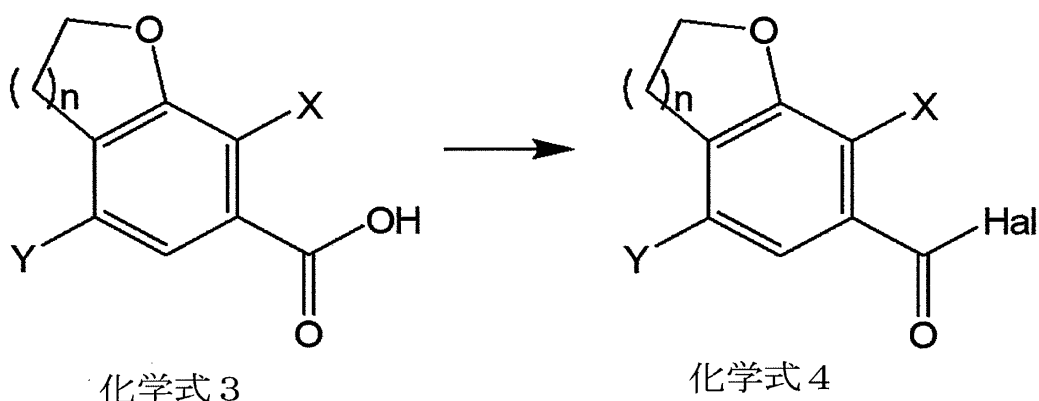
20

30

40

50

【化16】



10

【0075】

化学式3の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式4の化合物を取得することができる。生成された化学式4の化合物は、追加の精製過程なしに次の反応に用いられる。

【0076】

前記反応には、触媒を用いることができ、触媒は、化学式3の化合物1当量を基準として、0.01当量～0.4当量で用いられる。使用可能な触媒は、これに制限されるものではないが、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-N-フェニル-アセトアミド(N-methyl-N-phenyl-acetamide)、N-メチル-N-フェニル-ホルムアミド(N-methyl-N-phenyl-formamide)などが挙げられる。

20

【0077】

オキサリルハライドは、化学式3の化合物1当量を基準として、0.5～1.5当量を用いることができる。

【0078】

反応溶媒としては、これに制限されるものではないが、非プロトン性溶媒(aprotic solvent)を用いることができる。例えば、ジクロロメタン(dichloromethane)、ジクロロエタン(dichloroethane)、クロロホルム(CHCl_3)、四塩化炭素(CCl_4)、トルエン、ヘキサン、エーテルが非プロトン性溶媒に含まれる。

30

【0079】

前記反応の条件は、これに制限されるものではないが、好ましくは、窒素雰囲気下で行われ得る。また、反応温度は、これに制限されるものではないが、0～30℃で実行可能である。前記反応は、30分～2時間の間行われ得る。例えば、室温の攪拌下で前記反応を行うことができる。反応後、-20℃～-10℃で冷却し得る。

【0080】

化学式6の化合物の合成

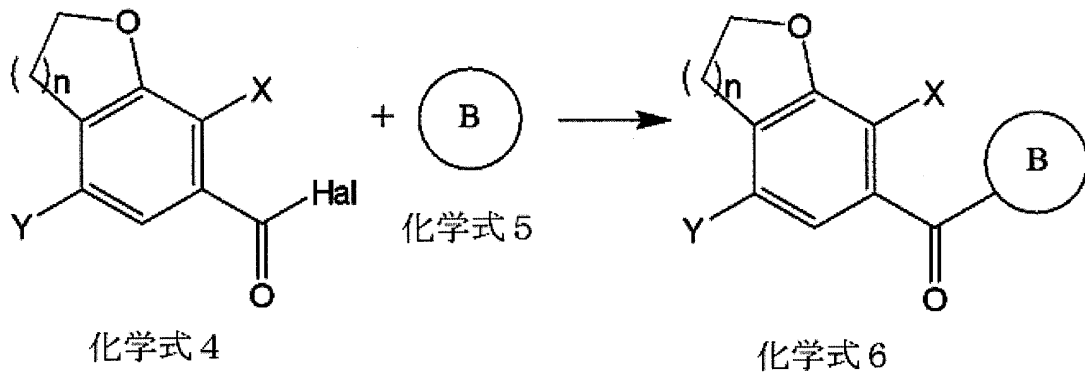
40

【0081】

反応式3

50

【化17】



10

【0082】

化学式4の化合物を化学式5の化合物と反応させて化学式6の化合物を製造する。

【0083】

例えば、前記化学式4の化合物に化学式5の化合物を投入して攪拌し、反応混合物に触媒を投入して攪拌して、化学式6の化合物を製造する。

【0084】

前記反応で用いられる溶媒の種類は特に制限されないが、非プロント性溶媒 (aprotic solvent) を用いることができる。例えば、ジクロロメタン (dichloromethane)、ジクロロエタン (dichloroethane)、クロロホルム (CHCl₃)、四塩化炭素 (CCl₄)、トルエン、ヘキサン、エーテルが非プロント性溶媒に含まれる。

20

【0085】

前記触媒化合物としては、ルイス酸、例えば、AlCl₃、FeCl₃、ZnCl₂、AlBr₃、AlI₃、PPA (phenylphosphonic acid) などを用いることができるが、これに制限されるものではない。前記触媒は、化学式4の化合物1当量に対して、0.5 ~ 1.5当量の範囲、例えば、1.2当量で用いられる。

30

【0086】

これに制限されるものではないが、好ましくは、化学式4の化合物と化学式5の化合物の反応は、-20 ~ -10で行われ得る。前記温度で行われるとき、収率と純度の側面から有利である。

【0087】

化学式5の化合物は、合成するか又は市販中のものを用いることができる。これに制限されるものではないが、化学式4の化合物1当量に対して、化学式5の化合物は、1.5 ~ 2.5当量の範囲、例えば、2当量で反応させ得る。

【0088】

反応式3の過程は、グリニャール試薬を使用せずに化学式6の化合物を合成することができるので、従来技術に比べてグリニャール試薬の製造工程に所要される時間及びコストを節減し、グリニャール試薬の合成過程から発生するベンゼンハライド系列の類縁物質の発生を基本的に防止できる。

40

【0089】

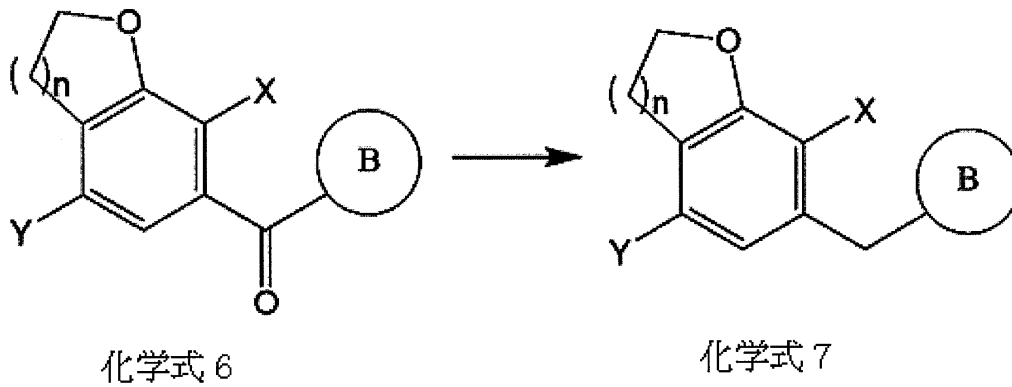
化学式7の化合物の合成

【0090】

反応式4

50

【化 1 8】



10

【0091】

化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を取得する。このとき、還元剤としては、トリエチルシラン、トリスプロピルシラン、*t*-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウムなどが可能であり、前記酸としては、ボロントリフルオライドジエチルエーテル、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、塩化アルミニウム、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などが可能である。前記還元剤は、2 ~ 5 当量範囲、より好ましくは、約 3 当量で用いられ得、前記酸は、1.5 ~ 3 当量、より好ましくは、約 2 当量で用いられ得る。このときの反応は、0 ~ 250 範囲の温度で 2 ~ 5 時間の間行われ得る。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリルなどの単一溶媒、又はジクロロメタン / アセトニトリル (1 : 1)、1, 2 - ジクロロエタン / アセトニトリル (1 : 1) などの混合溶媒が用いられ得る。

20

【0092】

例えば、化学式 6 (1.0 eq) の化合物をアセトニトリル、ジクロロメタン (1 : 1、20 v / w)、三フッ化ホウ素エーテラート ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) (2.5 eq)、トリエチルシラン (Et_3SiH) (3 eq)、25 条件下で反応させると、化学式 7 の化合物を得ることができる。

30

【0093】

化学式 6 の化合物を脱酸素化させる工程は、ヒドロキシ基を除去する既存工程 (大韓民国公開特許公報第 2017 - 0142904 号の化学式 6 a の化合物からヒドロキシ基を除去して化学式 6 の化合物を取得するステップ) と比較して、類縁物質の生成がほとんどないため、既存工程で類縁物質を含んだ反応産物の再処理が不要になる。

【0094】

このように、上述した本発明による化学式 7 の化合物の合成方法は、既存に比べて合成工程を減らすことができ、グリニャール試薬の合成によって追加工程が必要であり且つ類縁物質の管理が必要な問題点を解消した。また、反応式 4 の脱酸素化工程は、類縁物質の生成が最小化されるので、反応産物の再処理が不要になって工程を簡素化させ得る。

40

【0095】

このように合成された化学式 7 の化合物は、化学式 1 の化合物の製造のために用いられ得る。

【0096】

本発明は、

【0097】

化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を取得し、

【0098】

化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を取得し、

50

【 0 0 9 9 】

化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を収得し、

【 0 1 0 0 】

化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を収得し、

【 0 1 0 1 】

化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させることを含む、

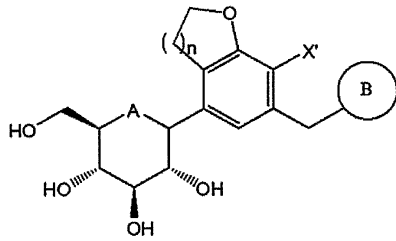
【 0 1 0 2 】

化学式 1 a の化合物の製造方法を提供する：

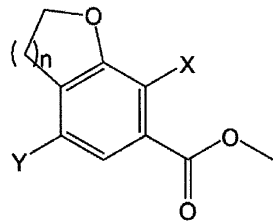
【 0 1 0 3 】

【 化 1 9 】

10

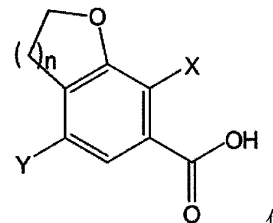


化学式 1 a



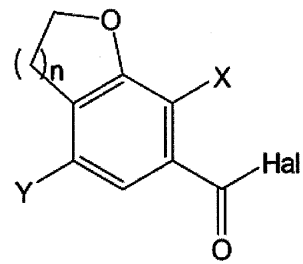
化学式 2

20

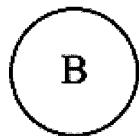


化学式 3

30

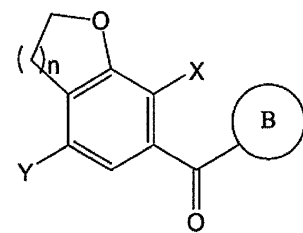


化学式 4



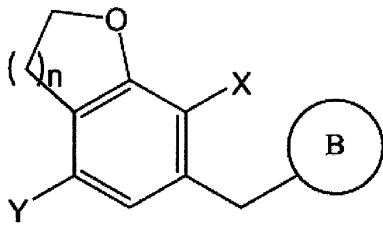
化学式 5

40

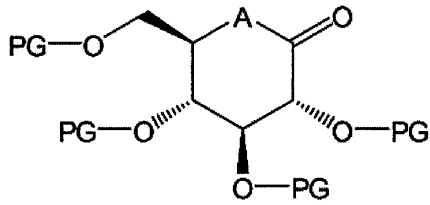


化学式 6

50



化学式 7



化学式 8

【0104】

前記式で、

【0105】

A は、酸素 (O) 又は硫黄 (S) であり；

【0106】

PG は、保護基であり、

【0107】

X' は、ハロゲン又は C1 - 7 アルキルであり；

【0108】

n は、1 又は 2 であり、

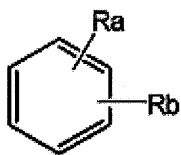
【0109】

X、Y 及び Hal は、それぞれ独立的にハロゲンであり；

【0110】

B は、

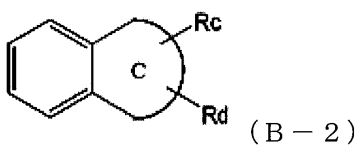
【化20】



(B-1)

又は

【化21】



(B-2)

であるが、

【0111】

このとき、Ra、Rb、Rc 及び Rd は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキシ、C 1 - 7アルキル、C 1 - 7アルキルチオ、C 2 - 7アルケニル、C 2 - 7アルキニル、C 1 - 7アルコキシ、C 1 - 7アルコキシ - C 1 - 7アルキル、C 2 - 7アルケニル - C 1 - 7アルキルオキシ、C 2 - 7アルキニル - C 1 - 7アルキルオキシ、C 3 - 10シクロアルキル、C 3 - 7シクロアルキルチオ、C 5 - 10シクロアルケニル、C 3 - 10シクロアルキルオキシ、C 3 - 10シクロアルキルオキシ - C 1 - 7アルコキシ、フェニル - C 1 - 7アルキル、C 1 - 7アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7アルキルアミノ - C 1 - 7アルキル、C 1 - 7アルカノイル、C 1 - 7アルカノイルアミノ、C 1 - 7アルキルカルボニル、C 1 - 7アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7アルキルカルバモイル、C 1 - 7アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7アルキルスルフィニル、C 6 - 14アリアルスルファニル、C 6 - 14アリアルスルホニル、C 6 - 14アリアル、5 - 13員ヘテロアリアル、5 - 10員ヘテロシクロアルキル、5 - 10員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7アルキル又は5 - 10員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7アルコキシであり；

10

【0112】

環Cは、C 3 - 10シクロアルキル、C 5 - 10シクロアルケニル、C 6 - 14アリアル、5 - 13員ヘテロアリアル又は5 - 10員ヘテロシクロアルキルであり；

【0113】

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7アルキル及びC 2 - 7アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

20

【0114】

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4アルキル及びC 1 - 4アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0115】

前記ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

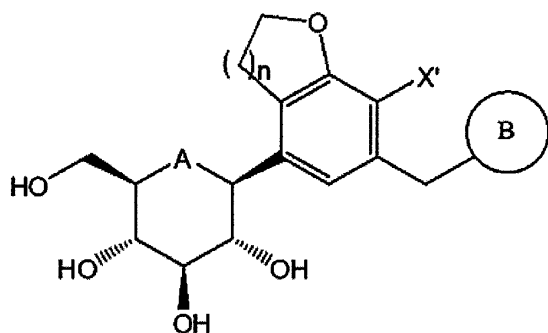
30

【0116】

本発明の一具体例で、前記化学式1 aの化合物は、下記化学式1 a bの立体構造を有するものであってもよい。

【0117】

【化22】



40

化学式 1 a b

【0118】

前記式で、A、B、n及びX'は、前記定義した通りである。

【0119】

50

化学式 7 の化合物から化学式 1 の化合物の製造に対しては、大韓民国公開特許公報第 2 0 1 7 - 0 1 4 2 9 0 4 号で詳細に説明している。

【 0 1 2 0 】

以下、化学式 7 の化合物から化学式 1 a の化合物及び化学式 1 b の化合物を製造する過程に対して説明する。

【 0 1 2 1 】

化学式 1 a の化合物の合成

【 0 1 2 2 】

化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させた後、脱保護及び還元させる過程を経て化学式 1 a の化合物を製造することができる。

【 0 1 2 3 】

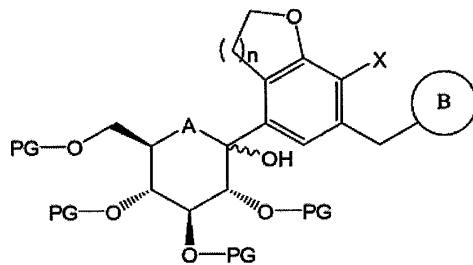
前記化学式 7 の化合物と前記化学式 8 の化合物の反応は、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、*i*-プロピルマグネシウムクロリド (*i*-PrMgCl) などの存在下で行われ得る。

【 0 1 2 4 】

前記化学式 7 の化合物を前記化学式 8 の化合物と反応させて、下記化学式 9 a の化合物を収得することができる：

【 0 1 2 5 】

【 化 2 3 】



化学式 9 a

【 0 1 2 6 】

前記式で、A は、酸素又は硫黄であり；*n* は、1 又は 2 であり；X は、ハロゲンであり；PG は、保護基であり；B は、前記化学式 1 で定義した通りである。

【 0 1 2 7 】

前記保護基は、例えば、トリメチルシリル基 (TMS)、ベンジル基又はアセチル基であってよい。

【 0 1 2 8 】

その後、前記化学式 9 a の化合物を脱保護して前記化学式 1 a の化合物を収得することができる。

【 0 1 2 9 】

例えば、前記保護基がトリメチルシリル基 (TMS) である場合、前記化学式 7 a の化合物にメタンスルホン酸 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) 又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) を加えて脱保護を行い、前記化学式 1 a の化合物を収得することができる。

【 0 1 3 0 】

また、前記脱保護以後に還元を追加で行って前記化学式 1 a の化合物を収得してもよい。このとき、溶媒としてジクロロメタン (CH_2Cl_2) 及びアセトニトリル (CH_3CN) を組み合わせて用いると良い。

【 0 1 3 1 】

以上のステップを経て収得した化学式 1 a の化合物は、化学式 8 の化合物と化学式 7 の化合物 (Y 位置) の結合部位が - 形態と - 形態が混合された化合物であってよい。

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

したがって、このうち希望する - 又は - 形態のみを取得するために追加的な分離を行うことができる。すなわち、前記脱保護及び還元以後、又は前記脱保護及び還元過程に、化学式 8 の化合物と化学式 7 の化合物 (Y 位置) の結合部位が - 形態である化合物のみを分離することを追加で行うことができる。

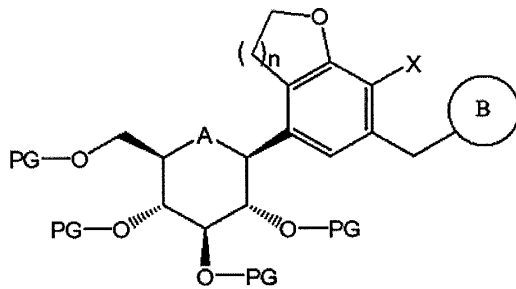
【 0 1 3 3 】

例えば、前記脱保護及び還元の結果得た化合物に保護基を導入した後、アルコール、酢酸エチル又はジクロロメタン中で加熱して生成される沈殿物を分離した後に脱保護させ、化学式 8 の化合物と化学式 7 の化合物 (Y 位置) の結合部位が - 形態である化合物のみを取得することができる。

【 0 1 3 4 】

具体的に、前記脱保護及び還元の結果得た化合物でヒドロキシ基をアセチル基などで保護させた後、C 1 - 6 アルコール溶媒 (メタノール、エタノール又はイソプロパノールなど) 中で加熱及び攪拌させて生成される沈殿物を分離することで、 - 形態の下記化学式 9 e の化合物のみを得ることができる：

【 化 2 4 】



化学式 9 e

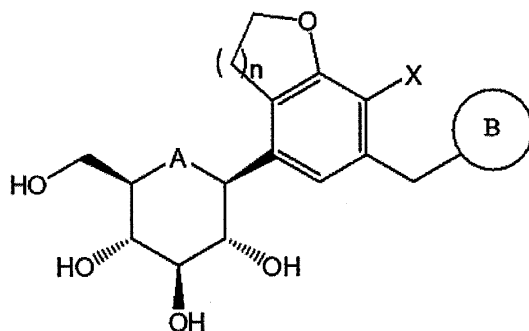
【 0 1 3 5 】

前記式で、A は、酸素又は硫黄であり；n は、1 又は 2 であり；X は、ハロゲンであり；P G は、保護基であり；B は、前記化学式 1 で定義した通りである。

【 0 1 3 6 】

その後、前記化学式 9 e の化合物を脱保護させて、化学式 9 f の化合物 (- 形態) を最終的に取得することができ、その後、選択的にアルキル化反応を進行して下記化学式 9 g の化合物を得ることができる。

【 化 2 5 】



化学式 9 f

10

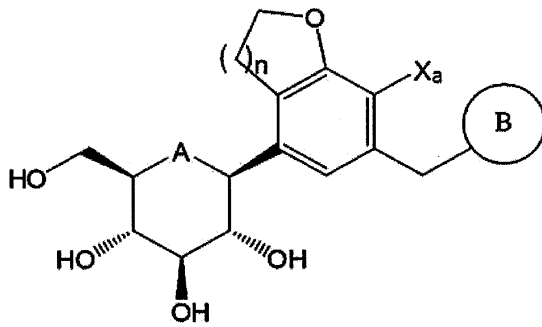
20

30

40

50

【化 2 6】



化学式 9 g

10

【0 1 3 7】

前記式で、A、B、n及びX'は、前記化学式1で定義した通りであり、Xaは、C1-7アルキルである。

【0 1 3 8】

本発明の一具体例によると、

【0 1 3 9】

化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、

【0 1 4 0】

化学式7の化合物を化学式8の化合物とn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム又はi-プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させて下記化学式9aの化合物を得るステップ；

20

【0 1 4 1】

前記化学式9aの化合物をメタノール存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて下記化学式9bの化合物を得るステップ；

【0 1 4 2】

前記化学式9bの化合物を還元させて下記化学式9cの化合物を得るステップ；及び

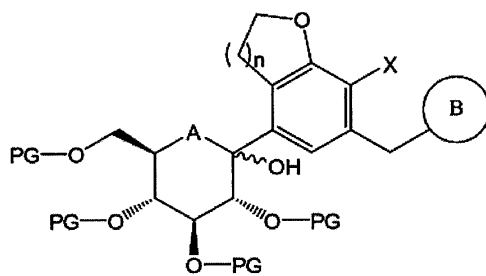
【0 1 4 3】

前記化学式9cの化合物に保護基を導入し、再結晶化した後に脱保護させ、下記化学式9fの化合物を取得するステップ（例えば、化学式9cの化合物に保護基を導入した後、アルコール、酢酸エチル又はジクロロメタン中で加熱して生成される沈殿物を分離して脱保護させ、下記化学式9fの化合物を取得するステップ）を含んで行われ得る。

30

【0 1 4 4】

【化 2 7】

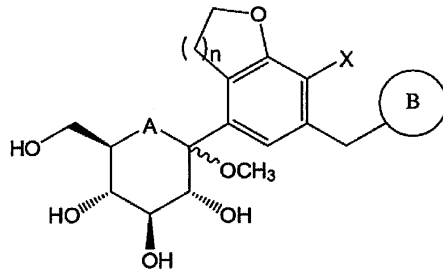


化学式 9 a

40

50

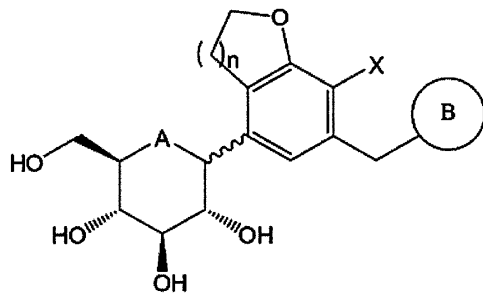
【化 2 8】



化学式 9 b

10

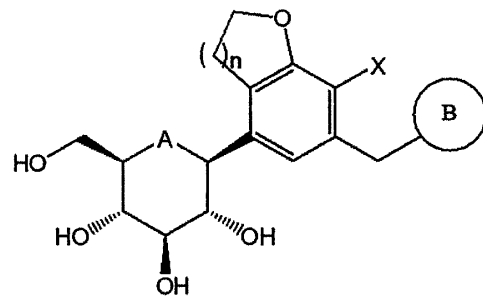
【化 2 9】



化学式 9 c

20

【化 3 0】



化学式 9 f

30

【0 1 4 5】

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、前記化学式1aで定義した通りである。

【0 1 4 6】

例えば、前記再結晶化ステップは、アルコール（例えば、C1 - 6アルコール）、酢酸エチル又はジクロロメタンからなる群より選択される溶媒を用いて行われ得る。

40

【0 1 4 7】

化学式7の化合物と化学式8の化合物反応後には、蒸発、抽出、乾燥、濾過などを追加で経て前記化学式9aの化合物を得た後、次のステップに用いることが好ましい。

【0 1 4 8】

化学式9aの化合物から化学式9bの化合物を得る過程で用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、塩化水素ガスなどが可能である。

【0 1 4 9】

本発明の他の具体例では、

50

【 0 1 5 0 】

化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、

【 0 1 5 1 】

前記化学式 7 の化合物を前記化学式 8 の化合物と n - ブチルリチウム、 sec - ブチルリチウム、 t - ブチルリチウム又は i - プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させ、別途の精製なしにメタノールの存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて、下記化学式 9 b の化合物を得るステップ；

【 0 1 5 2 】

前記化学式 9 b の化合物を還元させて下記化学式 9 c の化合物を得るステップ；

【 0 1 5 3 】

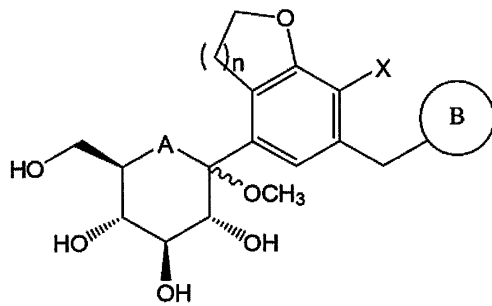
前記化学式 9 c の化合物に保護基を導入して再結晶化して化学式 9 e の化合物を分離するステップ；及び

【 0 1 5 4 】

前記化学式 9 e の化合物を脱保護させて下記化学式 9 f の化合物を得るステップを含んで行われ得る。

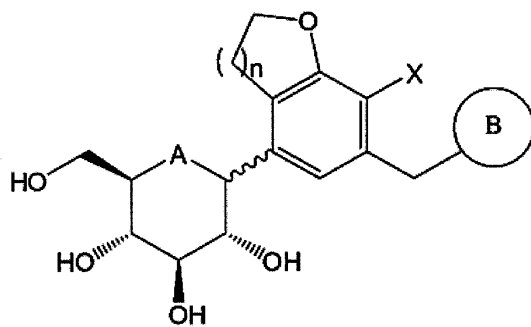
【 0 1 5 5 】

【 化 3 1 】



化学式 9 b

【 化 3 2 】



化学式 9 c

10

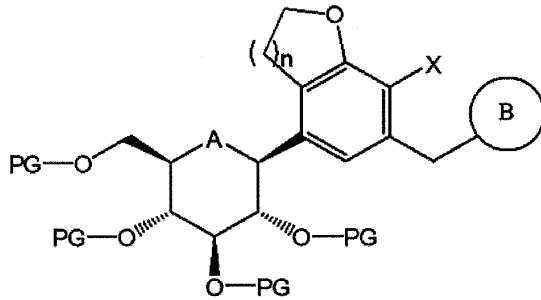
20

30

40

50

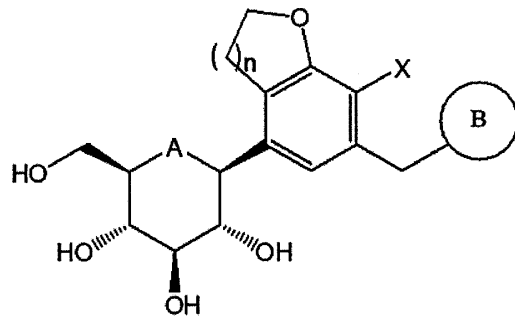
【化 3 3】



化学式 9 e

10

【化 3 4】



化学式 9 f

20

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、前記化学式1aで定義した通りである。

【0156】

例えば、前記再結晶化ステップは、アルコール（例えば、C1-6アルコール）、酢酸エチル又はジクロロメタンからなる群より選択される溶媒を用いて行われ得る。

【0157】

前記化学式7の化合物と前記化学式8の化合物の反応ステップで、まず、結合反応が行われ、このとき、前記化学式7の化合物1当量に対して、前記化学式8の化合物及び前記反応試薬（すなわち、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム又はi-プロピルマグネシウムクロリド）がそれぞれ1.5~2.5当量範囲、より好ましくは、1.7~2.3当量範囲、特に、約2.0当量で反応に用いられ得る。このときの反応は、-80~-10範囲、より好ましくは、-70~-60範囲の温度で、1~12時間又は1~3時間の間行われ得る。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン又はエーテルの単一溶媒や、テトラヒドロフラン/トルエン（1:1）混合溶媒などが用いられ得る。

30

【0158】

また、結合反応後には、脱保護及びメチル化反応が酸条件で行われる。このとき、用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩化水素ガスなどが挙げられ、前記化学式6の化合物1当量に対して、2~5当量範囲、より好ましくは、3当量の酸が用いられ得る。このときの反応は、0~40範囲、より好ましくは、20~30範囲の温度で、6~24時間又は6~12時間の間行われ得る。また、反応溶媒としては、メタノールなどが用いられ得る。

40

【0159】

その後、化学式9bの化合物を還元させて化学式9cの化合物を得るステップでは、還元剤と酸を用いて還元反応を行うことができる。前記還元剤としては、トリエチルシラン

50

、トリイソブピルシラン、*t*-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウムなどが可能であり、前記酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、塩化アルミニウム、トリフルオロ

【0160】

酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などが可能である。前記還元剤は、2～5当量範囲、より好ましくは、約3当量で用いられ得、前記酸は、1.5～3当量、より好ましくは、約2当量で用いられ得る。このときの反応は、-50～0範囲、より好ましくは、-20～-10範囲の温度で、2～12時間又は2～5時間の間行われ得る。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリルなどの単一溶媒、又はジクロロメタン/アセトニトリル(1:1)、1,2-ジクロロエタン/アセトニトリル(1:1)などの混合溶媒が用いられ得る。

10

【0161】

次に、化学式9cの化合物に保護基を導入して化学式9eの化合物(-形態)のみを分離して脱保護させるステップが行われる。このとき、アセチル化剤及び塩基を用いた反応が行われ得る。前記アセチル化剤としては、塩化アセチル、臭化アセチル、無水酢酸などが挙げられ、前記塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。前記アセチル化剤は、4～12当量、より好ましくは、8当量範囲で用いられ得、前記塩基は、1～4当量範囲、より好ましくは、約1.5当量で用いられ得る。このときの反応は、0～50範囲、より好ましくは、20～30範囲の温度で、1～12時間又は1～3時間の間行われ得る。また、反応溶媒としては、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチル酢酸アミド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムなどが用いられ得る。その後、脱保護反応が行われ、このとき、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの試薬を2～12当量、より好ましくは、約5当量範囲で用いることができる。このときの反応は、0～50範囲、より好ましくは、20～30範囲の温度で、1～12時間又は1～3時間の間行われ得る。反応溶媒としては、メタノール/水(1:1～3:1)、ジクロロメタン/メタノール(1:1～1:2)、ジクロロメタン/エタノール(1:1～1:2)、テトラヒドロフラン/メタノール(1:1～1:2)、テトラヒドロフラン/エタノール(1:1～1:2)、テトラヒドロフラン/メタノール/水(1:1:3～2:1:3)、テトラヒドロフラン/エタノール/水(1:1:3～2:1:3)などが用いられ得る。

20

30

【0162】

また他の具体例によると、

【0163】

化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップは、

【0164】

前記化学式7の化合物を前記化学式8の化合物と*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム又は*i*-プロピルマグネシウムクロリドの存在下で反応させ、別途の精製なしにメタノール存在下の酸条件で脱保護及びメチル化反応させて、下記化学式9bの化合物を得るステップ；

40

【0165】

前記化学式9bの化合物に保護基を導入して下記化学式9dの化合物を得るステップ；

【0166】

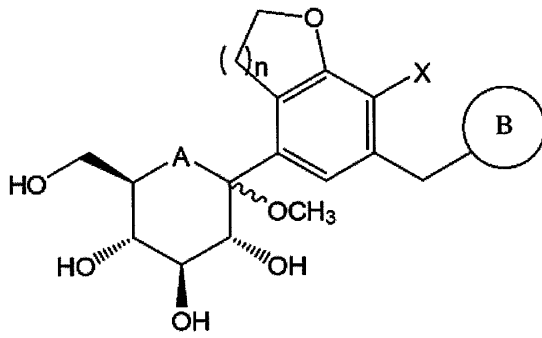
前記化学式9dを還元させて再結晶化して下記化学式9eの化合物を分離するステップ；及び

【0167】

前記化学式9eの化合物を脱保護させて下記化学式9fの化合物を得るステップを含んで行われ得る。

50

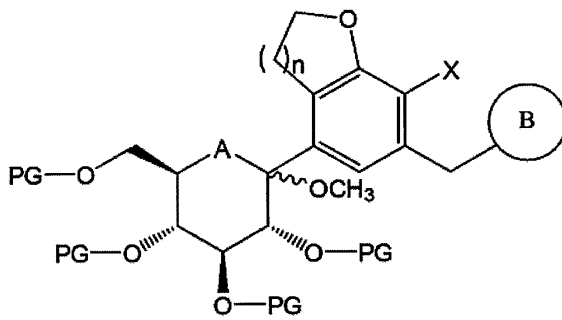
【化 3 5】



化学式 9 b

10

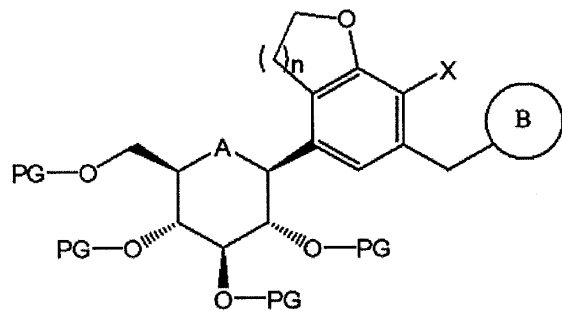
【化 3 6】



化学式 9 d

20

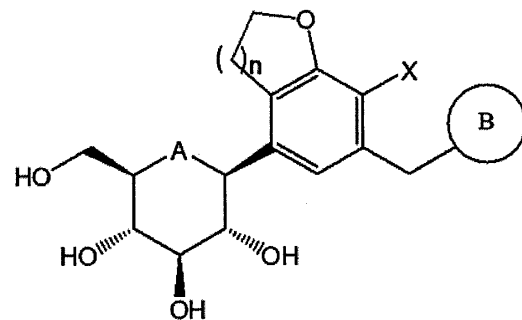
【化 3 7】



化学式 9 e

30

【化 3 8】



化学式 9 f

40

【 0 1 6 8 】

前記式で、PGは、保護基であり；A、B、n及びXは、前記化学式1aで定義した通

50

りである。

【0169】

例えば、前記再結晶化ステップは、アルコール（例えば、C1-6アルコール）酢酸エチル又はジクロロメタンからなる群より選択される溶媒を用いて行われ得る。

【0170】

前記化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて化学式9bの化合物を得るステップでは、結合反応、脱保護及びメチル化が行われ、このときの好ましい当量比、反応温度と溶媒などの条件は、前記具体例で例示した通りである。

【0171】

化学式9bの化合物に保護基を導入して下記化学式9dの化合物を得るステップでは、化学式9bの化合物に保護基が導入され、このとき、アセチル化剤及び塩基を用いた反応が行われ得、好ましいアセチル化剤の種類、塩基の種類、当量比、反応温度と溶媒などの条件は、前記具体例で例示した通りである。

10

【0172】

化学式9dを還元させて再結晶化して下記化学式9eの化合物（ α -形態）のみを分離し、前記化学式9eの化合物を脱保護させて化学式9fの化合物を得るステップでは、まず、還元反応が行われ、このとき、還元剤と酸が用いられ得、好ましい還元剤の種類、酸の種類、当量比、反応温度と溶媒などの条件は、前記具体例で例示した通りである。

【0173】

還元反応後に脱保護反応が行われ、このときの好ましい試薬の種類、当量比、反応温度と溶媒などの条件は、前記具体例で例示した通りである。

20

【0174】

前記好ましい例示から分かるように、前記化学式9bの化合物を得る過程は、二つのステップで進行されてもよく、またはin-situ反応により一つのステップで行われることで最終収率を一層向上させ得る。また、in-situ反応により一つのステップで実行するときに、前記化学式9bの化合物を含有する未精製の濃縮残渣を得るか、又は結晶化を通じて前記化学式9bの化合物を固形分で収得して次のステップで用いることができ、後者の場合、反応副産物の除去を通じた品質向上及び水分含量の制御がより容易である。

【0175】

また、前記化学式9bの化合物の合成後の精製過程を経て次のステップで用いることができ、例えば、(i)前記化学式9bの化合物を合成した後にトルエンなどの有機溶媒との共沸混合物(azotropic mixture)を形成し、濃縮過程を繰り返して残留水分を除去した後得た残渣を次のステップで用いるか、又は(ii)前記化学式9bの化合物を合成した後に結晶化を行い、真空乾燥を通じて残留水分を除去して固形分を得た後に次のステップで用いることができる。

30

【0176】

また、本発明は、化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップ以後に、アルキル化反応をさらに含むことができる。

【0177】

その結果、前記化学式1で、X'は、C1-7アルキルであってもよい。

40

【0178】

例えば、化学式7の化合物を化学式8の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップ以後の生成物をメチル硼酸と反応させて、X'がメチルである化学式1の化合物(化学式1aの化合物)を得ることができる。

【0179】

また、本発明による化学式1aの化合物は、結晶形、無定形で又はこれらの混合物で製造され得るが、結晶形であるものが安定性及び非吸湿性の面から優れており製剤化に容易である物理化学的特性を有する点で好ましい。

【0180】

50

したがって、本発明による化学式 1 a の化合物の製造方法は、化学式 7 の化合物を化学式 8 の化合物と反応させて脱保護及び還元させるステップ以後に、多様な溶媒を用いた結晶化ステップを含むことができ、多様な結晶形の生成が可能である。大韓民国公開特許公報第 2017-0142904 号で多様な結晶形化合物とその生成方法を詳しく開示している。

【0181】

一例として、前記結晶化に用いられる溶媒は、トルエン；酢酸エチル；ジクロロメタン；アセトン；アセトニトリル；2-プロパノール、テトラヒドロフラン；n-ヘキサン及びこれらの混合物（例えば、テトラヒドロフラン及びジクロロメタンの混合物、テトラヒドロフラン及びn-ヘキサンの混合物）からなる群より選択される溶媒を用いて行われ得る。

10

【0182】

他の例として、前記結晶化に用いられる溶媒は、メタノール及び蒸溜水の混合物；メタノール及びn-ヘキサンの混合物；及びメタノール、ジクロロメタン及びn-ヘキサンの混合物のうちから選択され得る。

【0183】

また他の例として、前記結晶化に用いられる溶媒は、エタノール、蒸溜水及びn-ヘキサンの混合物；及びテトラヒドロフラン及びトルエンの混合物のうちから選択され得る。

【0184】

また他の例として、前記結晶化に用いられる溶媒は、エタノール及びn-ヘキサンの混合物であってもよい。

20

【0185】

好ましい一例として、前記結晶化に用いられる溶媒は、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフランとジクロロメタンの混合物、及びテトラヒドロフランとn-ヘキサンの混合物からなる群より選択され得る。

【0186】

また、本発明は、下記ステップを含む化学式 1 b の化合物（化学式 1 で、R = C₁₋₇アルキルチオ、A = 酸素）の製造方法を提供する。

【0187】

化学式 2 の化合物をカルボキシル化させて化学式 3 の化合物を収得し、

30

【0188】

化学式 3 の化合物をオキサリルハライドと反応させて化学式 4 の化合物を収得し、

【0189】

化学式 4 の化合物を化学式 5 の化合物と反応させて化学式 6 の化合物を収得し、

【0190】

化学式 6 の化合物を脱酸素化させて化学式 7 の化合物を収得し、

【0191】

化学式 7 の化合物を化学式 9 の化合物と反応させた後、還元させ、化学式 10 の化合物を収得し、

【0192】

化学式 10 の化合物のフラノース環を酸性条件でピラノース環に形成した後、保護基を導入して、化学式 11 の化合物を収得し、

40

【0193】

前記化学式 11 の化合物をチオ尿素で処理し、C₁₋₇アルキルハライドと反応させた後、還元させることを含む、

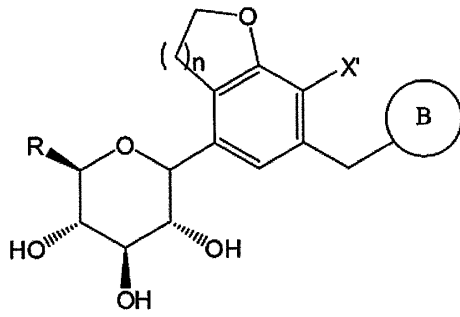
【0194】

化学式 1 b の化合物の製造方法。

【0195】

50

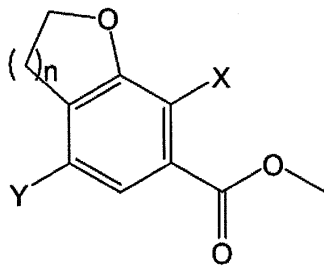
【化 3 9】



化学式 1 b

10

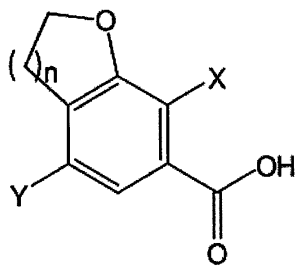
【化 4 0】



化学式 2

20

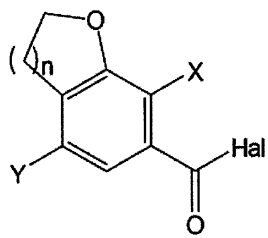
【化 4 1】



化学式 3

30

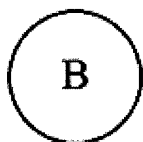
【化 4 2】



化学式 4

40

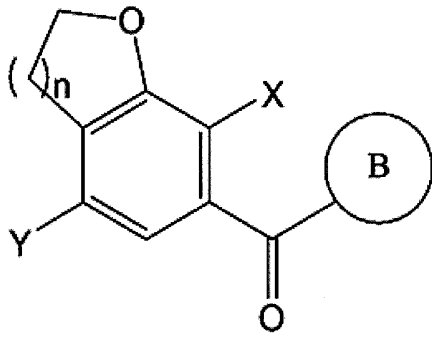
【化 4 3】



化学式 5

50

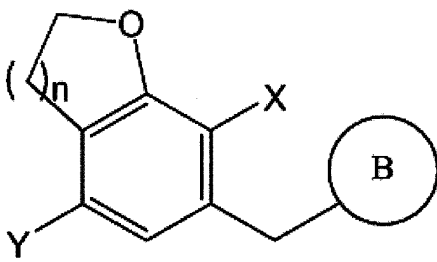
【化 4 4】



化学式 6

10

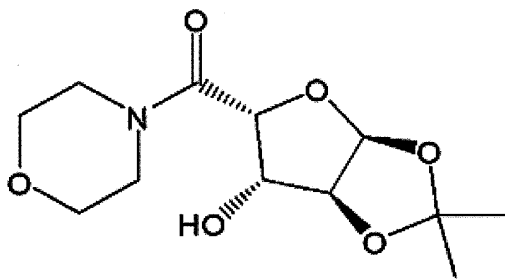
【化 4 5】



化学式 7

20

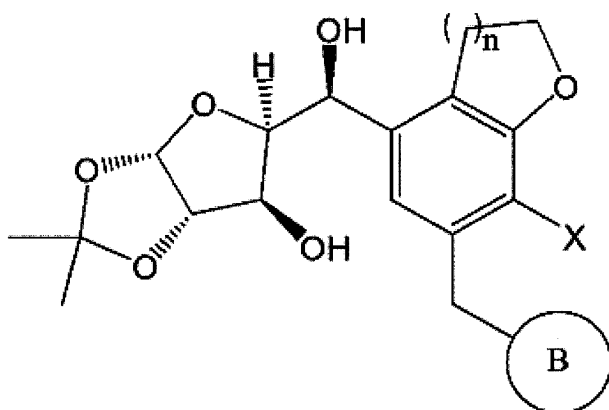
【化 4 6】



化学式 9

30

【化 4 7】

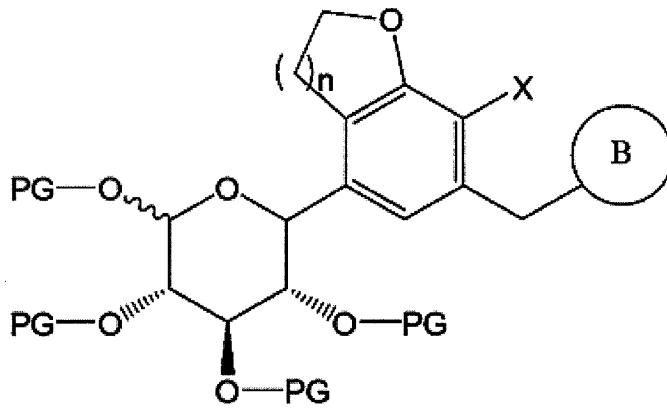


化学式 10

40

50

【化 4 8】



10

化学式 1 1

【0 1 9 6】

前記式で、

【0 1 9 7】

A は、酸素 (O) 又は硫黄 (S) であり；

【0 1 9 8】

R は、C 1 - 7 アルキルチオであり；

20

【0 1 9 9】

P G は、保護基であり、

【0 2 0 0】

X ' は、ハロゲン又は C 1 - 7 アルキルであり；

【0 2 0 1】

n は、1 又は 2 であり、

【0 2 0 2】

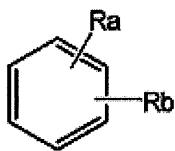
X、Y 及び H a 1 は、それぞれ独立的にハロゲンであり；

【0 2 0 3】

B は、

30

【化 4 9】

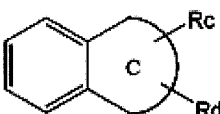


(B-1)

又は

【化 5 0】

40



(B-2)

であるが、

【0 2 0 4】

このとき、R a、R b、R c 及び R d は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、オキソ、C 1 - 7 アルキル、

50

C 1 - 7 アルキルチオ、C 2 - 7 アルケニル、C 2 - 7 アルキニル、C 1 - 7 アルコキシ、C 1 - 7 アルコキシ - C 1 - 7 アルキル、C 2 - 7 アルケニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 2 - 7 アルキニル - C 1 - 7 アルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキル、C 3 - 7 シクロアルキルチオ、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ、C 3 - 10 シクロアルキルオキシ - C 1 - 7 アルコキシ、フェニル - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルチオ - フェニル、フェニル - C 1 - 7 アルコキシ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルアミノ - C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルカノイル、C 1 - 7 アルカノイルアミノ、C 1 - 7 アルキルカルボニル、C 1 - 7 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - 又はジ - C 1 - 7 アルキルカルバモイル、C 1 - 7 アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、C 1 - 7 アルキルスルフィニル、C 6 - 14 アリールスルファニル、C 6 - 14 アリールスルホニル、C 6 - 14 アリール、5 - 13 員ヘテロアリール、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル、5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルキル又は5 - 10 員ヘテロシクロアルキル - C 1 - 7 アルコキシであり；

【0205】

環Cは、C 3 - 10 シクロアルキル、C 5 - 10 シクロアルケニル、C 6 - 14 アリール、5 - 13 員ヘテロアリール又は5 - 10 員ヘテロシクロアルキルであり；

【0206】

前記アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 7 アルキル及びC 2 - 7 アルキニルからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0207】

前記シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的に、非置換されるか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C 1 - 4 アルキル及びC 1 - 4 アルコキシからなる群より選択された一つ以上の置換基を有し；

【0208】

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立的にN、S及びOからなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を含有する。

【0209】

化学式1bの化合物の製造方法で、化学式2の化合物から化学式7の化合物を製造するステップは、上述した化学式1aの化合物の製造方法と同一に行うことができる。

【0210】

下では、化学式7の化合物から化学式1bの化合物を収得するまでの過程を説明する。

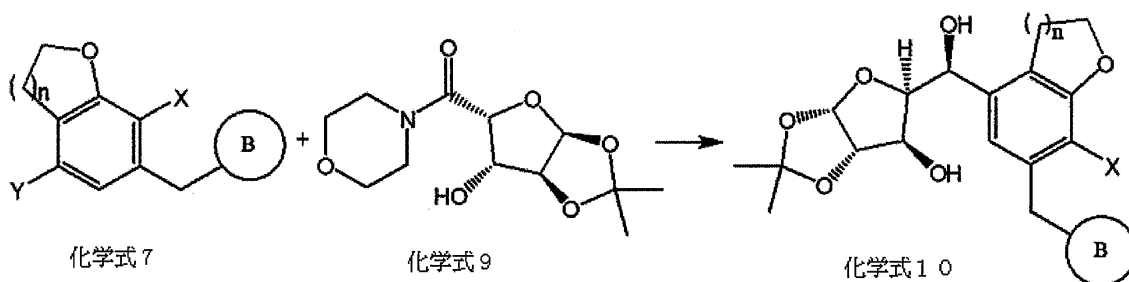
【0211】

化学式10の化合物の製造

【0212】

反応式5

【化51】



【0213】

化学式 7 の化合物を化学式 9 の化合物と反応させた後、還元させ、化学式 10 の化合物を収得する。

【0214】

化学式 9 の化合物は、公知された方法、例えば、WO 2009 / 014970 号に開示された方法によって製造され得る。

【0215】

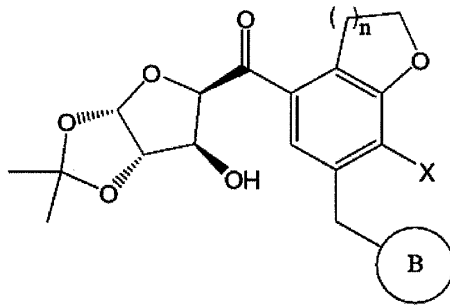
具体的に、前記化学式 9 の化合物は、L - キシロースから出発して WO 2009 / 014970 号に開示された方法によって製造され得る。

【0216】

一例によると、前記化学式 7 の化合物を前記化学式 9 の化合物と反応させ、下記化学式 10 a の化合物を収得することができる。

【0217】

【化 5 2】



化学式 10 a

10

20

【0218】

前記式で、B、n 及び X は、前記化学式 1 で定義した通りである。

【0219】

その後、前記化学式 10 a の化合物を還元させて前記化学式 10 の化合物を得ることができる。

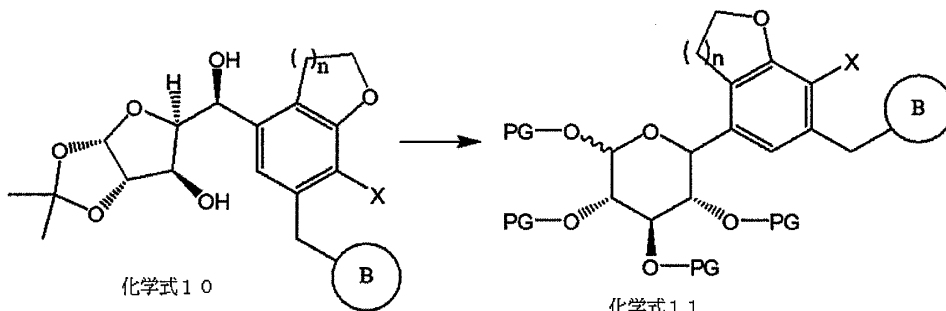
【0220】

化学式 11 の化合物の製造

【0221】

反応式 6

【化 5 3】



化学式 10

化学式 11

30

40

【0222】

化学式 10 の化合物のフラノース環を酸性条件でピラノース環に形成した後、保護基を導入して、化学式 11 の化合物を収得する。本ステップを通じて、グルコースグループを成すピラノース環を完成することができる。

【0223】

50

前記保護基は、例えば、アセチル基であってもよい。

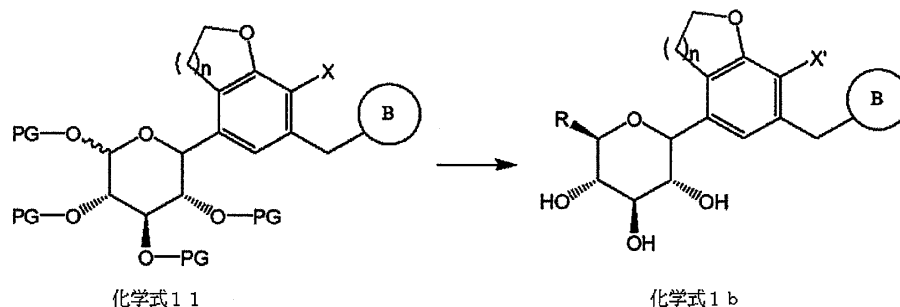
【 0 2 2 4 】

化学式 1 2 の化合物の製造

【 0 2 2 5 】

反応式 7

【 化 5 4 】



10

【 0 2 2 6 】

化学式 1 1 の化合物をチオ尿酸で処理し、C 1 - 7 アルキルハライドと反応させた後還元させる。

20

【 0 2 2 7 】

本ステップを通じて、最終化合物（化学式 1 b の化合物）にアルキルチオ基が導入され得る。前記 C 1 - 7 アルキルハライドは、例えば、C 1 - 7 アルキルアイオダイドであってもよい。

【 0 2 2 8 】

また、前記ステップ以後に、アルキル化反応をさらに含むことができ、その結果、X ' が C 1 - 7 アルキルである化学式 1 b の化合物を得ることができる。

【 0 2 2 9 】

本発明のまた他の様態によると、上述した製造方法によって製造された化合物の結晶形が提供される。

30

【 発明の効果 】

【 0 2 3 0 】

本発明による化学式 7 の化合物の合成方法は、グリニャール試薬の合成によって追加工程が必要であり且つ類縁物質の管理が必要であった既存合成工程の問題点を解消した。また、類縁物質の生成の最小化を通じて反応産物の再処理が不要になって工程を簡素化させ得、これを通じて、ジフェニルメタン誘導体の生産収率を極大化させ得る。

【 発明を実施するための形態 】

【 実施例 】

【 0 2 3 1 】

以下、本発明を実施例を通じてより具体的に説明する。ただし、下記実施例は、本発明を例示するためのものに過ぎず、本発明の範囲がこれら実施例によって限定されるものではない。

40

【 0 2 3 2 】

以下の実施例に記載された略語の意味は下の通りである。

【 0 2 3 3 】

- DMF : N , N - ジメチルホルムアミド

【 0 2 3 4 】

- EtOH : エタノール

【 0 2 3 5 】

- Et₃SiH : トリエチルシラン

50

【 0 2 3 6 】

- MC : ジクロロメタン

【 0 2 3 7 】

- MC / AN : ジクロロメタン及びアセトニトリル

【 0 2 3 8 】

- NaOH : 水酸化ナトリウム

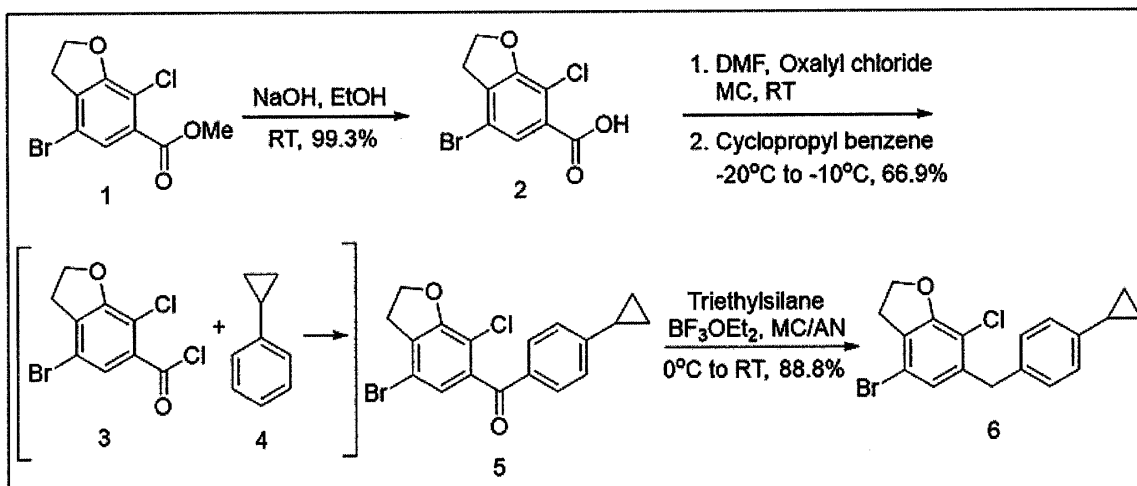
【 0 2 3 9 】

- RT又はrt : 室温

【 0 2 4 0 】

反応模式図

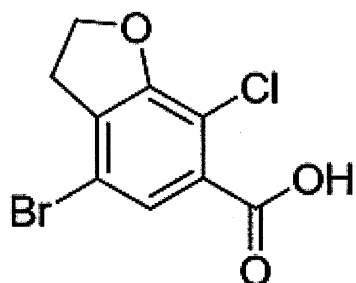
【化55】



【 0 2 4 1 】

ステップ1: 4 - bromo - 7 - chloro - 2 , 3 - dihydrobenzofuran - 6 - carboxylic acid (化合物2)

【化56】



【 0 2 4 2 】

室温でエタノール(200 mL)中のメチル4-ブromo-7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸(化合物1)(20.0 g、68.6 mmol)の混合物に4 N水酸化ナトリウム(51.4 mL、205.8 mmol)を投入した。混合物を室温で2時間の間攪拌し、反応完結をTLCで確認した後、反応液に1 N-HClを加えて(酸性pH~1.0)反応を終決させ、酢酸エチルEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過及び真空濃縮して、表題化合物2(18.3 g、44.4 mmol、96.3%)を白色固体として収得した。生成物は、追加精製せずに次のステップですぐ用いた。

10

20

30

40

50

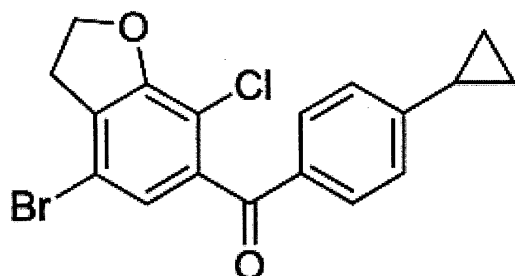
【0243】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.69 (s, 1H), 4.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H); LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 277$.

【0244】

ステップ2: (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)(4-cyclopropylphenyl)methanone (化合物5)

【化57】



10

【0245】

室温及び窒素雰囲気下でジクロロメタン (30 mL) 中の化合物2 (1.00 g, 3.60 mmol) 溶液に DMF (0.01 mL, 0.13 mmol) を投入した後、 $(\text{COCl})_2$ (0.34 mL, 3.96 mmol) を滴下した。室温で1時間の間攪拌した後、-15℃まで冷却した。その後、反応混合物にシクロプロピルベンゼン (化合物4) (0.91 mL, 7.20 mmol) を投入して5分間攪拌し、反応混合物に AlCl_3 (0.58 g, 4.32 mmol) を投入し、同一温度で60分間攪拌した。その後、反応完了を TLC で確認した後、反応溶液に NaHCO_3 水溶液を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで抽出した。抽出して得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後真空濃縮させた。濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物5 (1.18 g, 86.7%) を白色固体として収得した。

20

30

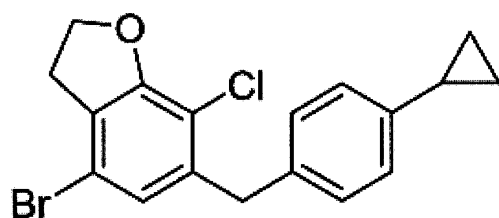
【0246】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.78 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.10 - 1.07 (m, 2H), 0.82 - 0.81 (m, 2H); LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 377$.

【0247】

ステップ3: 4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (化合物6)

【化58】



40

【0248】

50

- 15 でジクロロメタン (9.7 mL) 及びアセトニトリル (9.7 mL) 混合物中の (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl) (4-cyclopropylphenyl) methanone (化合物 5) (0.97 g, 2.57 mmol) 溶液に Et_3SiH (1.2 mL, 7.71 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.79 mL, 6.42 mmol) を順に投入した。反応混合物を室温に加温した後、4 時間の間攪拌した。反応完結を TLC で確認した後、反応溶液に飽和された NaHCO_3 水溶液 (40 mL) を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで抽出した。抽出により得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空濃縮させた。濃縮残渣は、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 6 (0.84 g, 89.9%) を灰白色固体として収得した。

10

【0249】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H)、6.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H)、6.80 (s, 1H)、4.70 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H)、3.97 (s, 2H)、3.26 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H)、1.88 - 1.84 (m, 1H)、0.95 - 0.90 (m, 2H)、0.68 - 0.64 (m, 2H); LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 363$.

20

30

40

50

フロントページの続き

- 口・60・109 - 1002

(72)発明者 ヒ・キュン・ユン

大韓民国・チュンチョンブク - ド・28774・チョンジュ - シ・サンダン - グ・ヨンアム - 口・
35・208 - 1102

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2014 - 515396 (JP, A)

国際公開第2017 / 217792 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 307 / 82

C07D 407 / 04

CAplus / REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)