

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年9月23日(23.09.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/187569 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 311/62 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/011133

(22) 国際出願日: 2021年3月18日(18.03.2021)

(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 2020-048171 2020年3月18日(18.03.2020) JP

(71) 出願人: 花王株式会社(KAO CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場
町一丁目14番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 岩下 真純 (IWASHITA, Masazumi);
〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 塩
井 隆太 (SHIOI, Ryuta); 〒3213497 栃木県芳賀
郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究
所内 Tochigi (JP). 橋爪 浩二郎 (HASHIZUME,
Kohjiro); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽

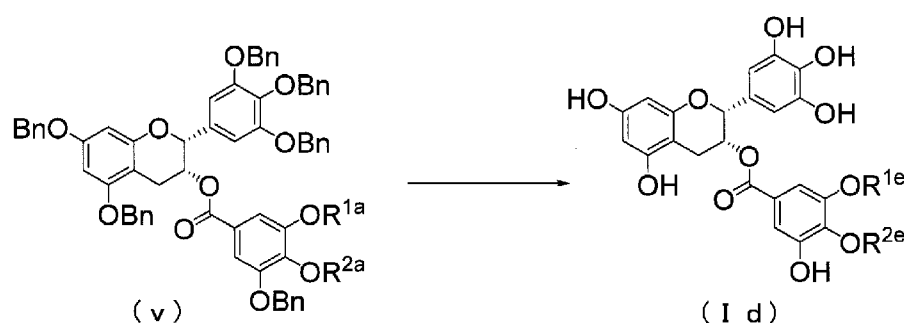
2606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).
舞原文女 (MAIHARA, Ayame); 〒3213497 栃木
県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内 Tochigi (JP). 林 あかね (HAYASHI,
Akane); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽
2606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).
寺坂 慎平 (TERASAKA, Shimpei); 〒3213497 栃
木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内 Tochigi (JP). 額田 祐子 (NUKADA,
Yuuko); 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2
606 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務
所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA
PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区
日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴
人形町ビル 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, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, KE, KG, KH,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING EPIGALLOCATECHIN GALLATE CONJUGATE

(54) 発明の名称: エピガロカテキンガレート抱合体の製造方法



(57) Abstract: Provided are: a method for producing an epigallocatechin gallate conjugate; and said epigallocatechin gallate conjugate and a production intermediate thereof. This method for producing an epigallocatechin gallate conjugate represented by general formula (Id) comprises a step for reacting 2,2,2-trichloroethoxy-sulfonyl-1,2-dimethylimidazolium triflate with benzylated epigallocatechin gallate represented by general formula (v), or a step for reacting a glucuronic acid donor with the benzylated epigallocatechin gallate. [In the formulae, one among R^{1a} and R^{2a} represents a benzyl group and the other represents a hydrogen atom, and R^{1e} and R^{2e} correspond to R^{1a} and R^{2a}, respectively, one among R^{1e} and R^{2e} represents a hydrogen atom, and the other represents -SO₃M (where M represents a hydrogen atom, an alkali metal atom, an alkaline earth metal atom, or ammonium) or a glucuronosyl group.]

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：エピガロカテキングレート抱合体の製造方法、並びに当該エピガロカテキングレート抱合体及びその製造中間体を提供する。下記一般式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキングレートに2，2，2-トリクロロエトキシースルフルー1，2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートと反応させる工程、又はグルクロン酸供与体を反応させる工程を含む、一般式（1d）で表されるエピガロカテキングレート抱合体の製造方法。〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示し、 R^{1e} 及び R^{2e} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）又はグルクロノシル基を示す。〕

明 細 書

発明の名称： エピガロカテキンガレート抱合体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明はエピガロカテキンガレート抱合体の製造方法、並びに当該エピガロカテキンガレート抱合体及びその製造中間体に関する。

背景技術

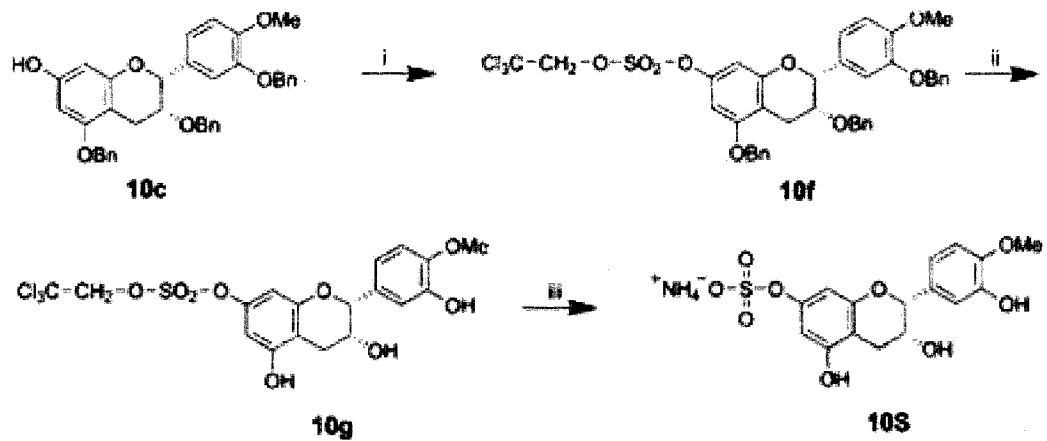
[0002] エピガロカテキンガレートは、茶葉に含まれるカテキン類の代表格であり、コレステロール上昇抑制作用、体脂肪燃焼作用等、様々な優れた生理活性機能を有することが知られている。

[0003] 体内に吸収されたカテキン類は、遊離の状態の他、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、メチル抱合体等の抱合体として存在することが知られている。したがって、斯かる抱合体の体内動態や生物学的活性を検証することはカテキン類の有用性を探る上でも重要である。

[0004] 例えば、非特許文献1には、エピカテキンやメチルエピカテキンのグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体について、生物学的分析のための標準品として、或いはその生物学的又は薬理学的効果を検証するために、これらを化学合成したことが報告されている。すなわち、下記式で示されるように、所定の水酸基をベンジル基で保護したフェノール化合物10cに、 Et_3N 及びDMA Pの存在下、クロロ硫酸2, 2, 2-トリクロロエチル (TCE) エステル ($\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$) を用いてTCE基で保護された硫酸化物10fを製造し(工程i)、接触水素化分解による脱ベンジル化(工程ii)、さらにZn-アンモニウムホルメートを用いてTCE基を脱離すること(工程iii)により、4'-O-メチルエピカテキン-7-硫酸アンモニウム塩10Sを製造することが開示されている。

[0005]

[化1]



[0006] しかしながら、エピガロカテキングレートの抱合体については、化合物群としてそれが存在し得ることが推測はされているものの合成例はなく、化合物の同定すらなされていない。

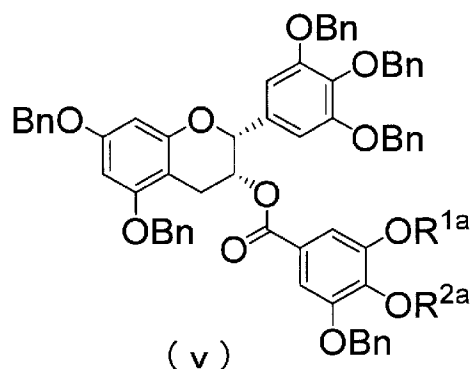
[非特許文献1] J. Nat. Prod., 2013, 76, 157-169

発明の概要

[0007] 本発明は、以下の1)～6)に係るものである。

1) 下記一般式(v)：

[0008] [化2]

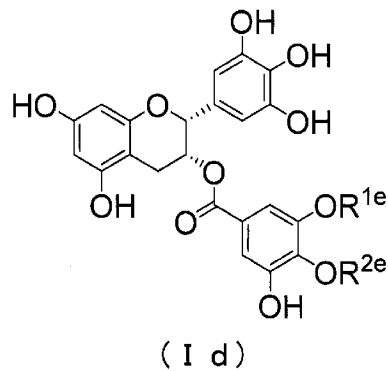


[式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。]

で表されるベンジル化エピガロカテキングレートに2, 2, 2-トリクロロエトキシースルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレート

応させる工程、又はグルクロン酸供与体を反応させる工程を含む、一般式（
I d）：

[0009] [化3]



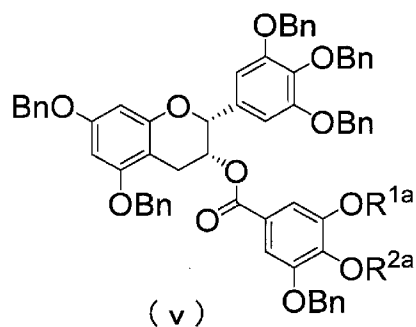
〔式中、 R^{1e} 及び R^{2e} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）又はグルクロノシル基を示す。

〕

で表されるエピガロカテキングレート抱合体の製造方法。

2) 下記一般式（v）：

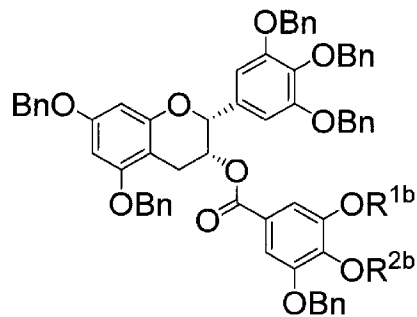
[0010] [化4]



〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキングレートに2, 2, 2-トリクロロエトキシースルフィルー1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートと反応させる、下記一般式（I a）：

[0011] [化5]



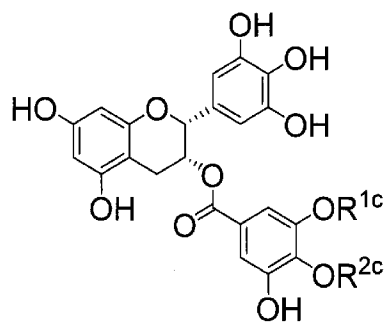
(I a)

〔式中、 R^{1b} 及び R^{2b} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方がベンジル基で他方が $-\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$ を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートTCE硫酸化物の製造方法。

3) 2) で得られた、一般式 (I a) で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートTCE硫酸化物を、水素化触媒存在下で加水素分解する、一般式 (I b) :

[0012] [化6]



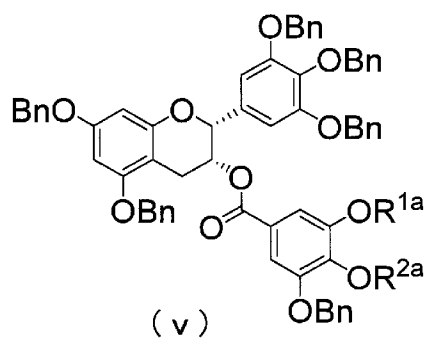
(I b)

〔式中、 R^{1c} 及び R^{2c} はそれぞれ R^{1b} 及び R^{2b} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-\text{SO}_3\text{M}$ (ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す) を示す。〕

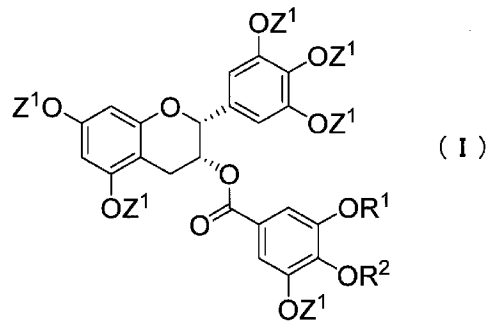
で表されるエピガロカテキンガレート硫酸化物の製造方法。

4) 下記一般式 (v) :

[0013] [化7]



[化9]

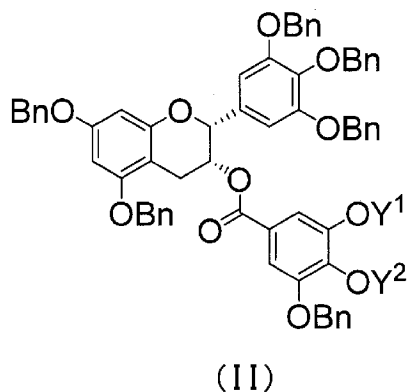


〔式中、 Z^1 は水素原子又はベンジル基を示し、 Z^1 がベンジル基である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方がベンジル基で他方が $-SO_3CH_2CCl_3$ を示し、 Z^1 が水素原子である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。〕

で表されるエピガロカテキングレート硫酸化物又はその誘導体。

6) 下記一般式 (I I) :

[0016] [化10]



〔式中、 Y^1 及び Y^2 はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基又は水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキングレート又はそのアリル化物。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]ヒト血漿サンプル中のEGCg及び4''-硫酸化EGCgの定量結果。

[図2]ラット血漿サンプル中のEGCgおよび3''-硫酸化EGCgの定量結

果。

発明の詳細な説明

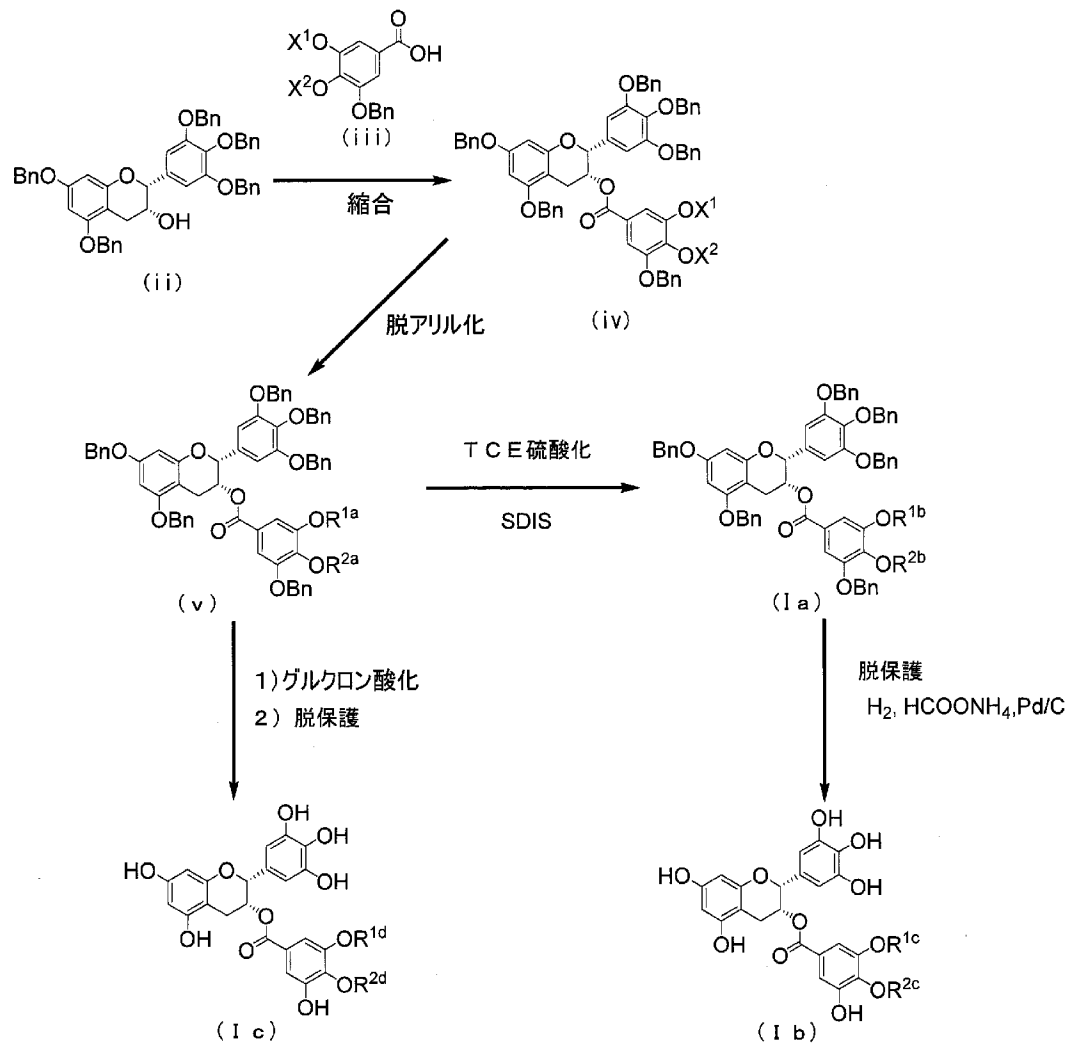
[0018] 本発明は、エピガロカテキンガレート抱合体の製造方法、並びに当該エピガロカテキンガレート抱合体及びその製造中間体を提供することに関する。

[0019] 本発明者らは、エピガロカテキンガレートの抱合体を化学合成すべく検討したところ、下記反応式に示すように、ベンジル化エピガロカテキン (i i) にベンジル化没食子酸アリルエーテルを縮合させて得られるアリル化エピガロカテキンガレート化合物 (i v) を介して製造される所定の水酸基をベンジル基 (B n) で保護したベンジル化エピガロカテキンガレート (v) から、エピガロカテキンガレート抱合体 (硫酸化物 (I b)、グルクロン酸化物 (I c)) が収率良く得られることを見出した。

また、硫酸抱合体については、非特許文献 1 に開示されている、硫酸化試薬としてクロロ硫酸 T C E エステル ($\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$) を用いる方法ではガレート部の水酸基は硫酸化できず、2, 2, 2-トリクロロエトキシスルフルー 1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレート (S D I S) を用いることによって、ベンジル化エピガロカテキンガレート (v) から T C E 硫酸化物 (I a) を高収率で得ることができ、当該 T C E 硫酸化物を水素化触媒存在下で加水素分解反応に付すことにより、一段階でエピガロカテキンガレート硫酸化物 (I b) に変換できることを見出した。

[0020]

[化11]



[0021] 〔式中、X¹及びX²はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基を示し、R^{1a}及びR^{2a}はそれぞれX¹及びX²に対応し、R^{1a}及びR^{2a}はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示し、R^{1b}及びR^{2b}はそれぞれR^{1a}及びR^{2a}に対応し、いずれか一方がベンジル基で他方が-SO₃CH₂CCl₃を示し、R^{1c}及びR^{2c}はそれぞれR^{1b}及びR^{2b}に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が-SO₃M（ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示し、R^{1d}及びR^{2d}はそれぞれR^{1a}及びR^{2a}に対応し、いずれか一方が水素原子で他方がグルクロノシル基を示す。〕

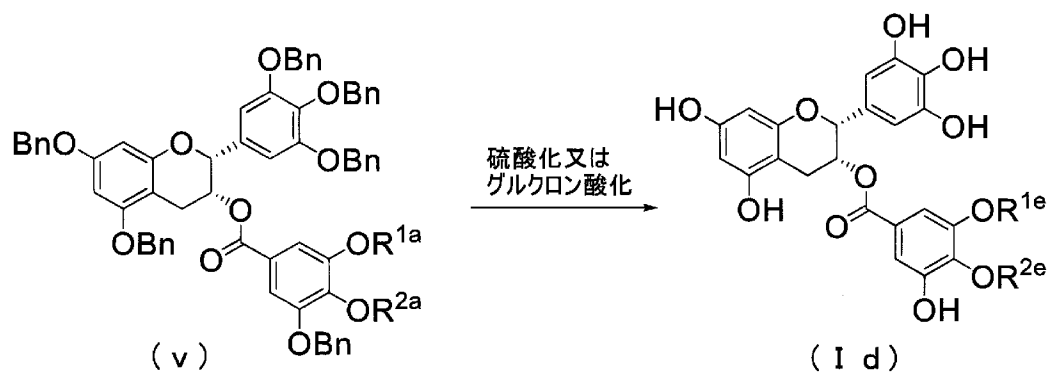
[0022] 本発明によれば、エピガロカテキンガレート抱合体を効率よく化学合成で

きる。エピガロカテキングレート硫酸化物及びグルクロン酸化物は、体内で形成されるエピガロカテキングレート抱合体の体内動態を追跡するための標品となり得る。

[0023] 本発明において、「エピガロカテキングレート抱合体」とは、エピガロカテキングレートの生体内代謝物であり、エピガロカテキングレートに水溶性分子が導入された化合物を意味する。具体的には、エピガロカテキングレートのガレート部位に硫酸が導入された硫酸化物とグルクロン酸が導入されたグルクロン酸化物が包含される。

[0024] 本発明のエピガロカテキングレート抱合体の製造方法は、以下に示すように、一般式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキングレートを、硫酸化又はグルクロン酸化反応に付すものである。

[0025] [化12]

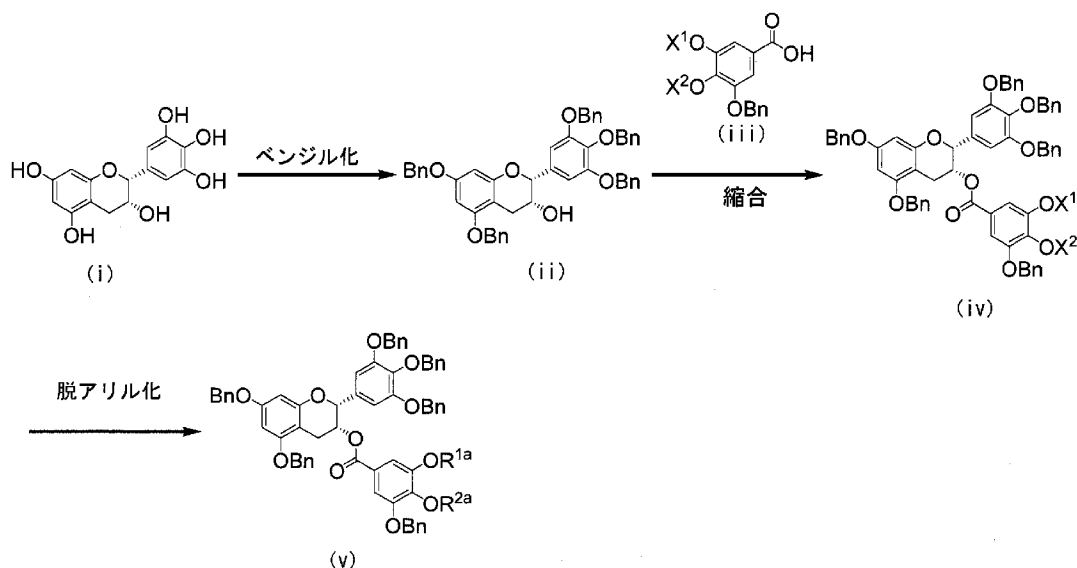


[0026] [式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示し、 R^{1e} 及び R^{2e} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）又はグルクロノシル基を示す。]

[0027] 本発明において、式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキングレートは、下記反応式に示すように、例えば、式（i）で表されるエピガロカテキンのフェノール性水酸基をベンジル化して式（ii）で表されるベンジル化エピガロカテキンとし、これに式（iii）で表されるベンジル化没食子酸アリルエーテルを縮合させて式（iv）で表されるアリル化エピガロカテ

キングレート化合物とし、次いでアリル基を脱離することにより製造できる。

[0028] [化13]



[0029] [式中、X¹及びX²はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基を示し、R^{1a}及びR^{2a}はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。]

[0030] <ベンジル化>

式(i)で表されるエピガロカテキン中のフェノール性水酸基のベンジル化は、公知の方法に従って又は準じて行うことができる。

すなわち、エピガロカテキンを塩基の存在下でハロゲン化ベンジルと反応させることにより行うことができる。

[0031] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、非プロトン性極性溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられ、より好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドである。

[0032] 塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、アルカリ金属水酸化

物、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属低級 (C_{1-4}) アルコキシド、アルカリ金属水素化物 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等) 等が挙げられる。有機塩基としては、トリアルキルアミン (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等)、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) 等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。好ましくはアルカリ金属水素化物であり、より好ましくは水素化ナトリウムである。

[0033] 塩基の使用量は、エピガロカテキン1当量に対して、通常4～6当量、好ましくは4.5～5.5当量、さらに好ましくは4.75～5.4当量、さらに好ましくは5.0～5.3当量である。

[0034] ハロゲン化ベンジルとしては、例えば塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル等が挙げられる。これらは、1種単独で又は2種以上混合して使用される。これらの中でも、臭化ベンジルが好ましい。

ハロゲン化ベンジルの使用量は、エピガロカテキン1当量に対して、通常4～20当量、好ましくは4.5～16当量、さらに好ましくは4.75～15当量、さらに好ましくは5.0～13.5当量である。

[0035] 反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは-50～20℃、さらに好ましくは-40～10℃、さらに好ましくは-30～5℃、さらに好ましくは-20～-5℃程度の温度条件下、6～24時間反応させるのがよい。

[0036] <縮合反応>

得られたベンジル化エピガロカテキン (i i) に、水酸基をベンジル基で保護したアリルエーテル没食子酸エステル (i i i) を添加して、縮合反応

に供する。

縮合反応は、適宜な溶媒及び縮合剤の存在下で通常の方法により行うことができる。

[0037] 溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン等の塩素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルである。

[0038] 縮合剤としては、N, N-ジエチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 [WSCl · HCl]、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボイミド化合物が挙げられ、好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 [WSCl · HCl] である。

[0039] アリルエーテル没食子酸エステル (i i i) の使用量は、式 (i i) で表されるベンジル化エピガロカテキン1当量に対して、通常1～5当量、好ましくは1.25～4.5当量、さらに好ましくは1.35～4.25当量、さらに好ましくは1.5～3当量である。

[0040] 縮合剤の使用量は、式 (i i) で表されるベンジル化エピガロカテキン1当量に対して、通常1～5当量、好ましくは1.25～4.5当量、さらに好ましくは1.5～4.25当量、さらに好ましくは2～4.1当量である。

[0041] 反応は必要に応じ、反応促進剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾール [HOBt] などを、酸受容体としてN, N-ジイソプロピルエチルアミン [DIPA] などを用いて進行させてもよい。

反応は通常、室温下、又は冷却若しくは加熱下で、好ましくは24～27℃の条件下、2～18時間行われる。

[0042] <脱アリル化>

式 (i v) で表されるアリル化エピガロカテキングレート化合物のアリル基の脱離は、例えば、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム等のパラジウム触媒存在下、ギ酸又はそのアンモニウム塩等の水素源やモルホリン等の求核試薬を用いることにより行うことができる。

触媒の使用量は、式 (i v) で表される化合物 1 当量に対して好ましくは 0.01 ~ 1 当量、さらに好ましくは 0.02 ~ 0.8 当量、さらに好ましくは 0.05 ~ 0.66 当量、さらに 0.1 ~ 0.5 当量が好ましく、水素源やモルホリン等の求核試薬の使用量は、式 (i v) で表される化合物 1 当量に対して 0.1 ~ 5 当量が好ましく、さらには 0.25 ~ 4 当量が好ましく、さらには 0.5 ~ 3 当量が好ましく、1 ~ 2 当量がさらに好ましい。

この工程で使用する溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランや 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が例示される。

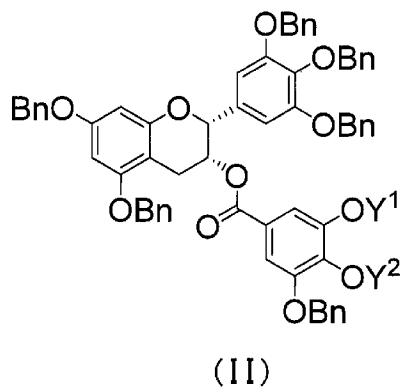
[0043] 反応は、式 (i v) で表されるアリル化エピガロカテキングレート化合物と触媒を溶媒中で攪拌し、これに水素源やモルホリン等の求核試薬を加えることにより行われるが、反応温度は 24 ~ 27℃であることが好ましく、また、反応時間は 1 ~ 12 時間が好ましい。

[0044] 尚、アリルエーテル没食子酸エステル (i i i) は、後述する参考例 1 及び 2 に示すように、没食子酸エステルから、公知のフェノール性水酸基のベンジル化及びアリル化反応を組み合わせるにより、製造できる。

[0045] 上記式 (i v) 及び (v) で表される化合物は、いずれも新規化合物である。したがって、本発明においては、下記一般式 (I I) で表されるベンジル化エピガロカテキングレート又はそのアリル化物もまた提供される。式 (I I) で表される化合物は、本発明のエピガロカテキングレート抱合体を合成するための製造中間として有用である。

[0046]

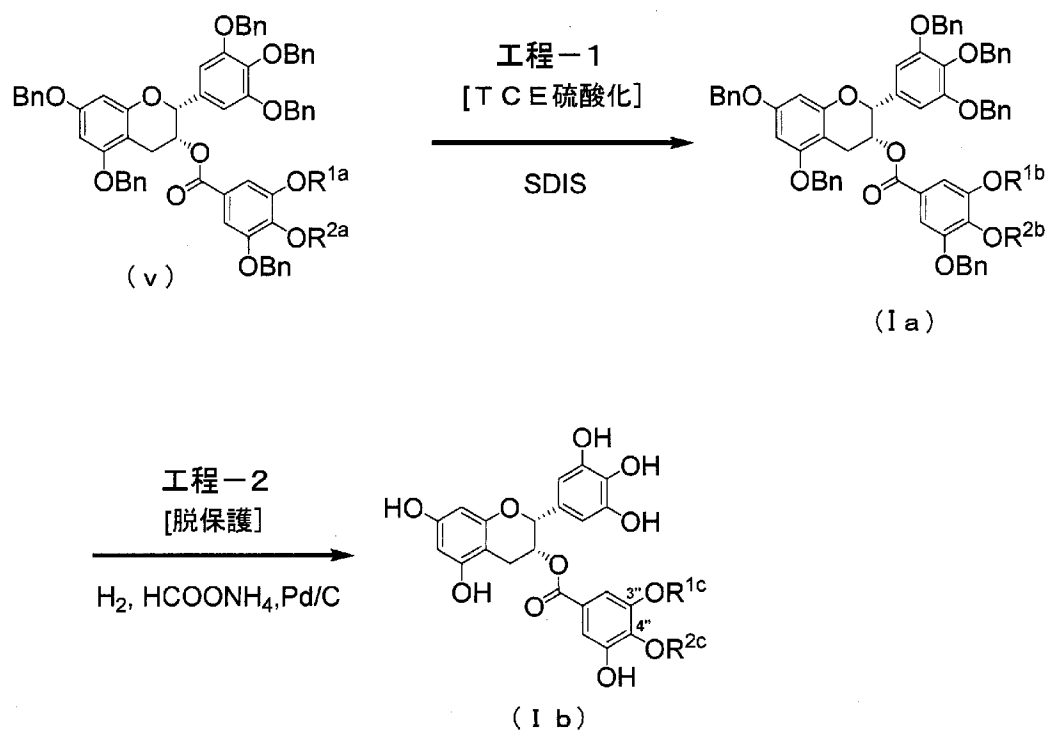
[化14]



[0047] [式中、 Y^1 及び Y^2 はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基又は水素原子を示す。]

[0048] 本発明のエピガロカテキングレートの硫酸化物又はその誘導体は、式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキングレートより以下の工程により製造することができる。

[0049] [化15]



[0050] [式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示し

、 R^{1b} 及び R^{2b} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方がベンジル基で他方が $-\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$ を示し、 R^{1c} 及び R^{2c} はそれぞれ R^{1b} 及び R^{2b} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-\text{SO}_3\text{M}$ （ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。]

[0051] 1) 工程－1

所定の水酸基をベンジル基で保護した式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキンガラートの3”位又は4”位の水酸基をTCE硫酸化する反応である。ここで用いられるTCE硫酸化試薬としては、2, 2, 2-トリクロロエトキシスルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレート（2,2,2-trichloroethoxy-sulfonyl-1,2-dimethylimidazolium triflate; SDIS）が用いられる。

SDISは、J. Org. Chem. 2009、74、6479.に記載の方法に従って製造することができる。すなわち、2, 2, 2-トリクロロエタノールと塩化スルフリルから2, 2, 2-トリクロロエチルクロロサルフェート（ $\text{TCE}-\text{OSO}_2\text{Cl}$ ）を得、これに2-メチルイミダゾールを反応させて2, 2, 2-トリクロロエチルイミダゾールサルフェート（ $\text{TCE}-\text{OSO}_2\text{Im}$ ）とし、次いでトリフルオロメタンスルホン酸メチルを反応させることによりSDISを製造することができる（参考例3）。

[0052] 式（v）で表される化合物とSDISとの反応は、エーテル系、塩素系、非プロトン性又はその混合溶媒中、塩基の存在下、式（v）で表される化合物とSDISを攪拌することにより行われる。

[0053] SDISの使用量は、式（v）で表される化合物1当量に対して、通常1～5当量、好ましくは1.1～4当量、さらに好ましくは1.25～3.5当量、さらに好ましくは1.5～3当量である。

[0054] エーテル系溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）、ジエチルエーテル等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。

塩素系溶媒としては、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタン（塩化メチレン）、クロロホルム等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。

非プロトン性溶媒としては、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルが挙げられる。

上記溶媒中、より好ましくは塩素系溶媒であり、その中でもジクロロメタンを使用することがさらに好ましい。

[0055] 塩基としては、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、イミダゾール、キノリン、ピコリン、1-メチルイミダゾール、1,2-ジメチルイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン（DBU）等の3級アミンが挙げられ、好ましくは1,2-ジメチルイミダゾールが挙げられる。

塩基の使用量は、式（v）で表される化合物1当量に対して、通常1～5当量、好ましくは1.25～4当量、さらに好ましくは1.5～3.5当量、より好ましくは2～3当量である。

[0056] 反応温度は、通常23～27℃程度であり、反応時間は、通常1～12時間程度である。

[0057] 2）工程-2

当該工程は、式（I a）で表されるベンジル化エピガロカテキンガラートTCE硫酸化物から、保護基を外す脱保護工程である。

すなわち、式（I a）で表されるベンジル化エピガロカテキンガラートTCE硫酸化物を、水素化触媒存在下で加水素分解することにより、ベンジル基とTCE基を、同時に脱離させて、式（I b）で表されるエピガロカテキンガラート硫酸化物を得ることができる。

[0058] 反応は、水素の存在下において、適当な溶媒中、水素化触媒の存在下で式（I a）で表されるベンジル化エピガロカテキンガレート T C E 硫酸化物を撹拌することにより行われる。

溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ギ酸、酢酸等の酸性溶媒及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0059] 水素化触媒としては、水酸化パラジウム（P d（O H）₂／C）、パラジウム炭素（P d／C）等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等の水素担持金属触媒等が挙げられる。

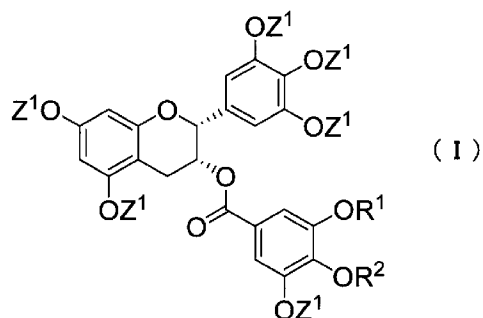
[0060] 水素化触媒の使用量は、式（I a）で表されるベンジル化エピガロカテキンガレート T C E 硫酸化物の仕込質量に対して、通常 1 ～ 3 0 0 質量%、好ましくは 2 ～ 2 5 0 質量%、さらに好ましくは 3 ～ 2 0 0 質量%、さらに好ましくは 4 ～ 1 5 0 質量%、さらに好ましくは 5 ～ 1 0 0 質量%である。

[0061] 反応温度は、通常 2 3 ～ 2 7 ℃程度であり、反応時間は、通常 6 ～ 2 4 時間程度である。

[0062] 上記式（I a）及び式（I b）で表される化合物は、いずれも新規化合物である。

したがって、本発明においては、下記一般式（I）で表されるエピガロカテキンガレート硫酸化物又はその誘導体もまた提供される。

[0063] [化16]



[0064] [式中、Z¹は水素原子又はベンジル基を示し、Z¹がベンジル基である場合、R¹及びR²はいずれか一方がベンジル基で他方が－S O₃ C H₂ C C l₃を示

し、 Z^1 が水素原子である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。）

[0065] 式（Ⅰ）中、 R^1 及び R^2 のいずれか一方がベンジル基で他方が $-SO_3CH_2CCl_3$ 、又は R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子で他方は $-SO_3M$ であるが、 R^1 がベンジル基又は水素原子で、 R^2 が $-SO_3CH_2CCl_3$ 又は $-SO_3M$ であるのが好ましい。

また、 M で示されるアルカリ金属原子としてはカリウム、ナトリウムが挙げられるがナトリウムが好ましい。また、 M で示されるアルカリ土類金属原子としてはマグネシウム、カルシウム等が挙げられ、より好ましくはナトリウムである。

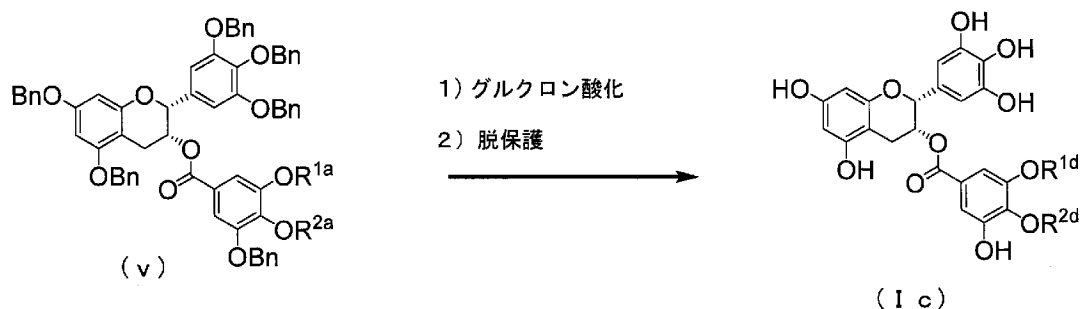
[0066] 式（Ⅰ）中、 Z^1 が水素原子であり、 R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ である化合物はエピガロカテキングレート硫酸化物であり、後述する試験例に示すように、体内で形成されるエピガロカテキングレート硫酸抱合体の体内動態を追跡するための標品となり得、また、*in vivo*試験において、生体内で生成される生理活性物質の標品として有用である。

また、 Z^1 がベンジル基であり、 R^1 及び R^2 のいずれか一方がベンジル基で他方が $-SO_3CH_2CCl_3$ （2，2，2-トリクロロエチル基（TCE）で保護された硫酸基）である化合物（ベンジル化エピガロカテキングレートTCE硫酸化物）は、脱離容易な保護基を有する当該エピガロカテキングレート硫酸物の誘導体であり、1工程でエピガロカテキングレート硫酸物へ誘導できるエピガロカテキングレート硫酸物の製造中間体（製造前駆体）として有用である。

[0067] 本発明のエピガロカテキングレートのグルクロン酸化物は、式（v）で表されるベンジル化エピガロカテキングレートより以下の工程により製造することができる。

[0068]

[化17]



[0069] 〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示し、 R^{1d} 及び R^{2d} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方がグルクロノシル基を示す。〕

[0070] グルクロン酸化に用いられるグルクロン酸供与体としては、2, 3, 4-トリ- O -アセチル- α -D-メチルグルクロノピラノシル-1-(N-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミダート、2, 3, 4-トリ- O -アセチル- α -D-メチルグルコピラノシル-1-(N-4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミダート、2, 3, 4-トリ- O -アセチル- α -D-メチルグルクロノピラノシル-1- O -(2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート)、アセトブromo- α -D-グルクロン酸メチルエステル等のグルクロン酸のエステル誘導体が挙げられ、2, 3, 4-トリ- O -アセチル-1- O -(トリクロロアセトイミドイル)- α -D-グルクロン酸メチルを用いるのが好ましい。

[0071] 式(v)で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートとグルクロン酸供与体との反応は、エーテル系、塩素系、非プロトン性又はその混合溶媒中、ルイス酸の存在下、両者を混合、撹拌することにより行われる。

[0072] グルクロン酸供与体の使用量は、式(v)で表される化合物1当量に対して、通常1~10当量、好ましくは3~8当量、さらに好ましくは4~6当量、さらに好ましくは4.8~5.2当量である。

[0073] エーテル系溶媒、塩素系溶媒、非プロトン性溶媒としては、前述したものと同様のものが挙げられ、好ましくは塩素系溶媒であり、ジクロロメタンを

使用することがより好ましい。

- [0074] ルイス酸としては、塩化アルミニウム (III)、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化ニッケル (II) (6水和物)、塩化スズ (IV) (5水和物)、塩化チタン (IV)、塩化亜鉛、トリフルオロボラン-エーテル錯体が挙げられ、好ましくはトリフルオロボラン-エーテル錯体が挙げられる。

ルイス酸の使用量は、式 (v) で表される化合物 1 当量に対して、通常 1 ~ 10 当量、好ましくは 3 ~ 8 当量、さらに好ましくは 4 ~ 6 当量、より好ましくは 4.8 ~ 5.2 当量である。

- [0075] 反応温度は、通常 0 ~ 40 °C 程度、好ましくは 15 ~ 25 °C であり、反応時間は、通常 12 ~ 24 時間程度である。

- [0076] 斯くして得られる式 (v) で表されるベンジル化エピガロカテキンガラートとグルクロン酸供与体との反応生成物について、続いてグルクロン酸供与体由来するエステル残基の脱離及びベンジル基の脱離 (脱保護) を行うことにより、グルクロン酸化物 (1c) を得ることができる。

エステル残基の脱離は加水分解反応によって行うことができ、例えば酸又は塩基の存在下、反応生成物と水とを適宜溶媒中で接触させることにより実施することができる。使用可能な酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸の如き無機酸や、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウムの如き金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩、更には酢酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、例えば、エタノール、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの水混和性有機溶媒が水とともに用いられる。

反応は、通常、約 0 ~ 100 °C、好ましくは室温 ~ 50 °C で、0.5 ~ 3 時間、好ましくは 0.5 ~ 2 時間行われる。

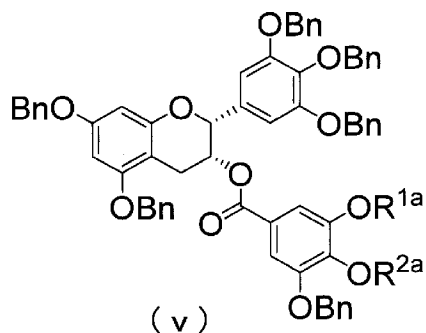
- [0077] ベンジル基の脱離は、前述した水素化触媒存在下で加水素分解することにより行うことができる。

[0078] 斯くして得られるエピガロカテキングレートグルクロン酸化物は、体内で形成されるエピガロカテキングレートグルクロン酸抱合体の体内動態を追跡するための標品となり得、また、*in vitro* 試験において、生体内で生成される生理活性物質の標品として有用である。

[0079] 上述した実施形態に関し、本発明においては更に以下の態様が開示される。

<1>下記一般式 (v) :

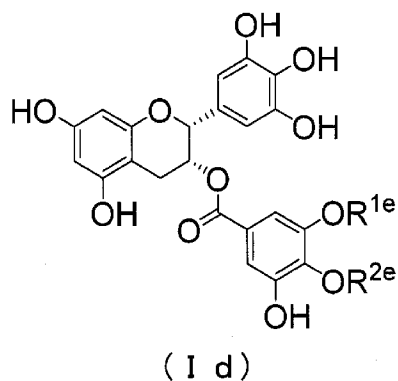
[0080] [化18]



[式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。]

で表されるベンジル化エピガロカテキングレートに2, 2, 2-トリクロロエトキシースルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートを反応させる工程、又はグルクロン酸供与体を反応させる工程を含む、一般式 (I d) :

[0081] [化19]



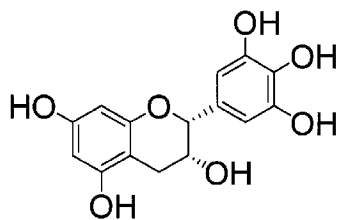
[式中、 R^{1e} 及び R^{2e} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）又はグルクロノシル基を示す。

]

で表されるエピガロカテキングレート抱合体の製造方法。

<2>式(v)で表されるベンジル化エピガロカテキングレートが、下記式(i)：

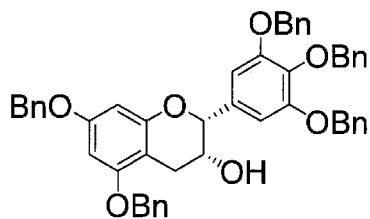
[0082] [化20]



(i)

で表されるエピガロカテキンのフェノール性水酸基をベンジル化して、下記式(ii)：

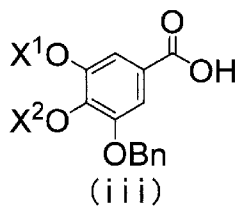
[0083] [化21]



(ii)

で表されるベンジル化エピガロカテキンとし、これに下記式(iii)：

[0084] [化22]

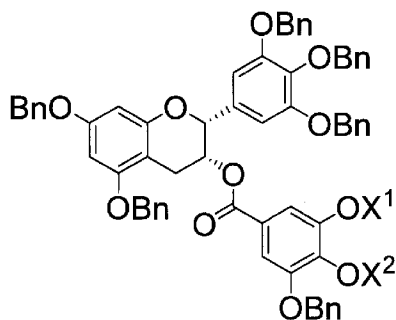


(iii)

〔式中、 X^1 及び X^2 はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基を示す。〕

で表されるベンジル化没食子酸アリルエーテルを縮合させて、下記式（i v）：

[0085] [化23]



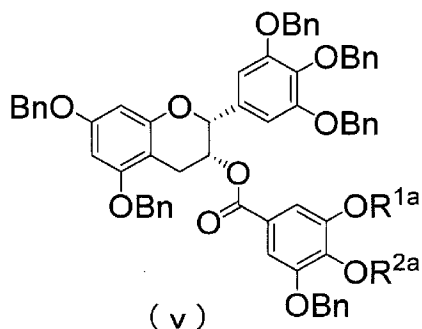
(iv)

〔式中、 X^1 及び X^2 はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基を示す。〕

で表されるアリル化エピガロカテキンガレート化合物とし、次いでアリル基を脱離することにより製造される、＜1＞のエピガロカテキンガレート抱合体の製造方法。

[0086] <3>下記一般式 (v) :

[化24]

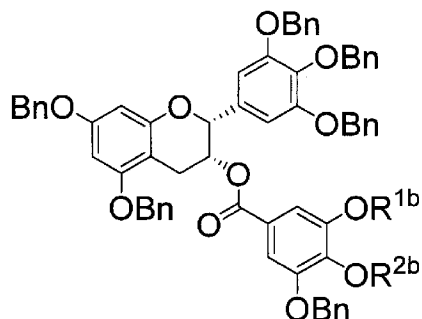


(v)

〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキングレートに2, 2, 2-トリクロロエトキシースルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートを反応させる、下記一般式 (I a) :

[0087] [化25]



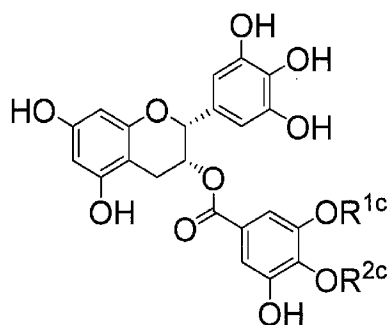
(I a)

[式中、R^{1b}及びR^{2b}はそれぞれR^{1a}及びR^{2a}に対応し、いずれか一方がベンジル基で他方が-SO₃CH₂CCl₃を示す。]

で表されるベンジル化エピガロカテキングレートTCE硫酸化物の製造方法。

<4><3>で得られた、一般式 (I a) で表されるベンジル化エピガロカテキングレートTCE硫酸化物を、水素化触媒存在下で加水素分解する、一般式 (I b) :

[0088] [化26]



(I b)

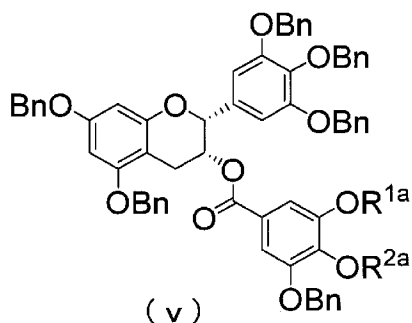
[式中、R^{1c}及びR^{2c}はそれぞれR^{1b}及びR^{2b}に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が-SO₃M (ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アル

カリ土類金属原子又はアンモニウムを示す)を示す。]

で表されるエピガロカテキンガレート硫酸化物の製造方法。

<5>下記一般式 (v) :

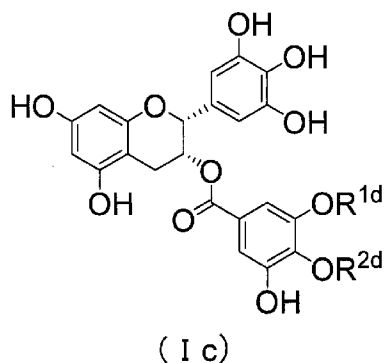
[0089] [化27]



〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートにグルクロン酸供与体を反応させ、次いで、脱保護反応に付す、一般式 (1c) :

[0090] [化28]



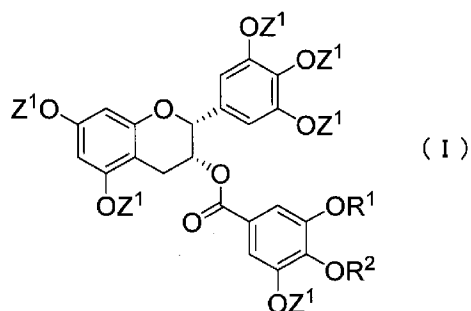
〔式中、 R^{1d} 及び R^{2d} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方がグルクロノシル基を示す。〕

で表されるエピガロカテキンガレートグルクロン酸化物の製造方法。

<6>下記一般式（１）：

[0091]

[化29]

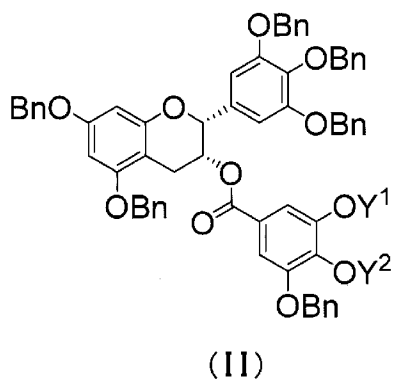


[0092] [式中、 Z^1 は水素原子又はベンジル基を示し、 Z^1 がベンジル基である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方がベンジル基で他方が $-\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$ を示し、 Z^1 が水素原子である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方が水素原子で他方が $-\text{SO}_3\text{M}$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。]

で表されるエピガロカテキングレート硫酸化物又はその誘導体。

<7>下記一般式 (I I) :

[0093] [化30]



[式中、 Y^1 及び Y^2 はいずれか一方がベンジル基で他方がアリル基又は水素原子を示す。]

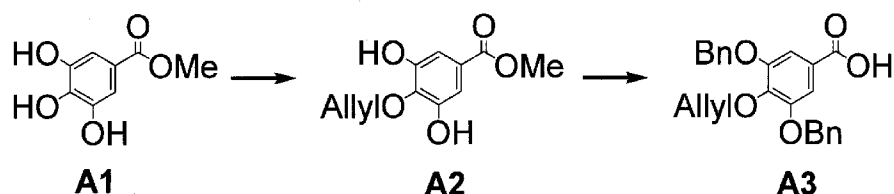
で表されるベンジル化エピガロカテキングレート又はそのアリル化物。

実施例

[0094] 参考例 1 化合物 A 2 の製造

以下の工程により、没食子酸エステルから化合物 A 3 を合成した。

[0095] [化31]



[0096] (1) Methyl 4-(allyloxy)-3,5-dihydroxybenzoate (化合物A2) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに没食子酸メチル (化合物A1) (1.00 g、5.43 mmol) を加えた後、アセトニトリル (50 mL) を加え攪拌し、淡黄な溶液を得た。続いて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.07 mL、5.97 mmol) と臭化アリル (2.31 mL、27 mmol)、ヨウ化アリル (触媒量) を氷浴での冷却下で順次加えた。その後室温まで昇温し、48～72時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル (100 mL) により希釈し、氷浴での冷却下 1 mol/L 塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1、v/v)) により精製し、目的化合物A2を得た。

[0097] 化合物A2 : 白色固体 (収率 : 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz、acetone- d_6) δ 7.08 (s、2H)、6.06–6.13 (m、1H)、5.29 (ddt、 $J=17$ 、1.6、1.6 Hz、1H)、5.29 (ddt、 $J=10$ 、1.8、1.2 Hz、1H)、5.15 (ddd、 $J=6$ 、1.5、1.2 Hz、1H)、3.80 (s、3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz、 CDCl_3) δ 166.88、151.37、138.64、135.26、126.38、118.44、109.69、73.89、52.15。

[0098] (2) 4-(Allyloxy)-3,5-bis(benzyloxy)benzoic acid (化合物A3) の製造

アルゴン雰囲気下、200 mL 丸底フラスコに化合物A2 (4.90 g、22 mmol) とテトラブチルアンモニウムヨード (8.00 g、22 mmol) を加えた後、テトラヒドロフラン (50 mL) を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、60%水素化ナトリウム (水素化ナトリウムとして 1.68 g、66 mmol) と臭化ベンジル (13 mL、109 mmol) を氷浴での冷却下で順次加えた。その後50℃まで加温し、8時間攪拌した。この時、エタノール (32 mL) と水 (16 mL)、7 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (16 mL) を加え、引き続き60℃まで加温し、18時間攪拌した。攪拌後、氷浴での冷却下 1 mol/L 塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留で得られる白色個体を濾過、水で洗浄、アセトンで溶出し、濾液をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣より、白色固体として化合物A3 (6.90 g、17 mmol、収率81%) を得た。

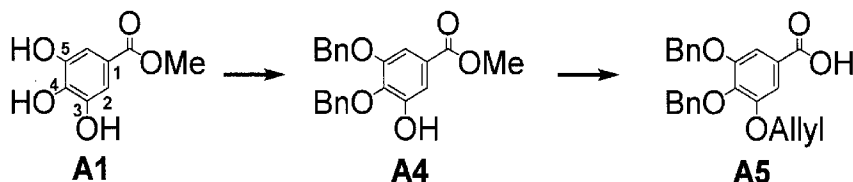
[0099] 化合物A3 :

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz、DMSO- d_6) δ 7.46–7.47 (m、4 H)、7.39–7.41 (m、4 H)、7.32–7.36 (m、4 H)、5.95–6.01 (m、1 H)、5.28 (ddt、 $J=17$ 、1.7、1.7 Hz、1 H)、5.17 (s、4 H)、5.14 (ddt、 $J=10$ 、1.2 Hz、1 H)、4.54 (ddd、 $J=5.6$ 、1.2 Hz、1 H)。

[0100] 参考例2 化合物A5の製造

以下の工程により、没食子酸エステルから化合物A5を合成した。

[0101] [化32]



[0102] (1) Methyl 4, 5-bis(benzyloxy)-3-hydroxybenzoate (化合物A4) の製造

アルゴン雰囲気下、500 mL 丸底フラスコに没食子酸メチル (化合物A1) (5 g、27 mmol) を加えた後、アセトニトリル (250 mL) を加え攪拌し、淡黄な溶液を得た。続いて、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (9.5 mL、57 mmol) と臭化ベンジル (13 mL、114 mmol) を氷浴での冷却下で順次加えた。その後室温まで昇温し、96時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル (250 mL) により希釈し、氷浴での冷却下 1 mol/L 塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v)) により精製し、白いアモルファスとして化合物A4 (4.8 g、13 mmol、49%) を得た。

[0103] 化合物A4:

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, acetone- d_6) δ 7.54–7.56 (m, 2H)、7.34–7.44 (m, 5H)、7.28–7.30 (m, 4H)、7.20 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)、5.22 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)。

[0104] (2) 3-(Allyloxy)-4, 5-bis(benzyloxy) benzoic acid (化合物A5) の製造

アルゴン雰囲気下、200 mL 丸底フラスコに化合物A4 (260 mg、0.71 mmol) とテトラブチルアンモニウムヨード (230 mg、0.71 mmol) を加えた後、テトラヒドロフラン (20 mL) を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、60%水素化ナトリウム (81 mg、2.1 mmol) と臭化アリル (121 μL 、1.4 mmol) を氷浴での冷却下で順次加えた。その後50℃まで加温し、9時間攪拌した。この時、エタノール (20 mL) と水 (13 mL)、7 mol/L 水酸化ナトリウム水溶

液（7 mL）を加え、引き続き60℃まで加温し、9時間攪拌した。攪拌後、氷浴での冷却下1 mol/L塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留で得られる白色個体を濾過、水で洗浄、アセトンで溶出し、濾液をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣より、白色固体として化合物A5（383 mg、0.53 mmol、収率76%）を得た。

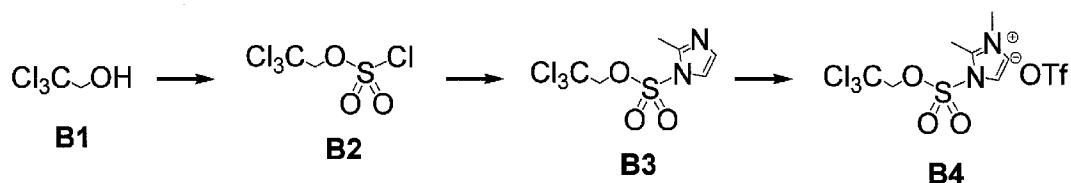
[0105] 化合物A5：

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ 7.18–7.43 (m、1.2 H)、5.99–6.05 (m、1 H)、5.36 (ddt、 $J=17$ 、1.8 Hz、1 H)、5.10 (ddt、 $J=6.6$ 、1.5 Hz、1 H)、5.11 (s、2 H)、5.02 (s、2 H)、4.56 (ddd、 $J=17$ 、1.8 Hz、1 H)。

[0106] 参考例3 2, 2, 2-トリクロロエトキシスルフルル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレート（化合物B4）の製造

以下の工程により、2, 2, 2-トリクロロエタノールから化合物B4を合成した。

[0107] [化33]



[0108] (1) 2, 2, 2-Trichloroethyl sulfurochloride（化合物B2）の製造

アルゴン雰囲気下、300 mL丸底フラスコに2, 2, 2-トリクロロエタノール（化合物B1）（5.9 mL、61 mmol）とピリジン（4.9 mL、61 mmol）を加えた後、ジエチルエーテル（100 mL）を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、塩化スルフルル（5 mL、61 mmol）を、反応容器を−78℃で冷却下1時間かけて滴下した。その後室温

まで昇温し、3時間攪拌した。攪拌後、得られた白色個体をジエチルエーテル20mLで2回洗浄、濾液を25℃下エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣より、澄明な液体として化合物B2（12.0g、48mmol、収率79%）を得た。

[0109] (2) 2', 2', 2' -Trichloroethyl 2-methyl-1H-imidazole-1-sulfonate（化合物B3）の製造
アルゴン雰囲気下、300mL丸底フラスコに2-メチルイミダゾール（18.2g、172mmol）を加えた後、テトラヒドロフラン（50mL）を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、テトラヒドロフラン（50mL）で希釈した化合物B2（12.0g、48mmol）を氷浴での冷却下1時間かけて滴下した。その後室温まで昇温し、1時間攪拌した。攪拌後、得られた白色個体をテトラヒドロフラン20mLで2回洗浄、濾液を25℃下エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（2：1、v/v））により精製し、澄明な液体として化合物B3（9.70g、32mmol、68%）を得た。

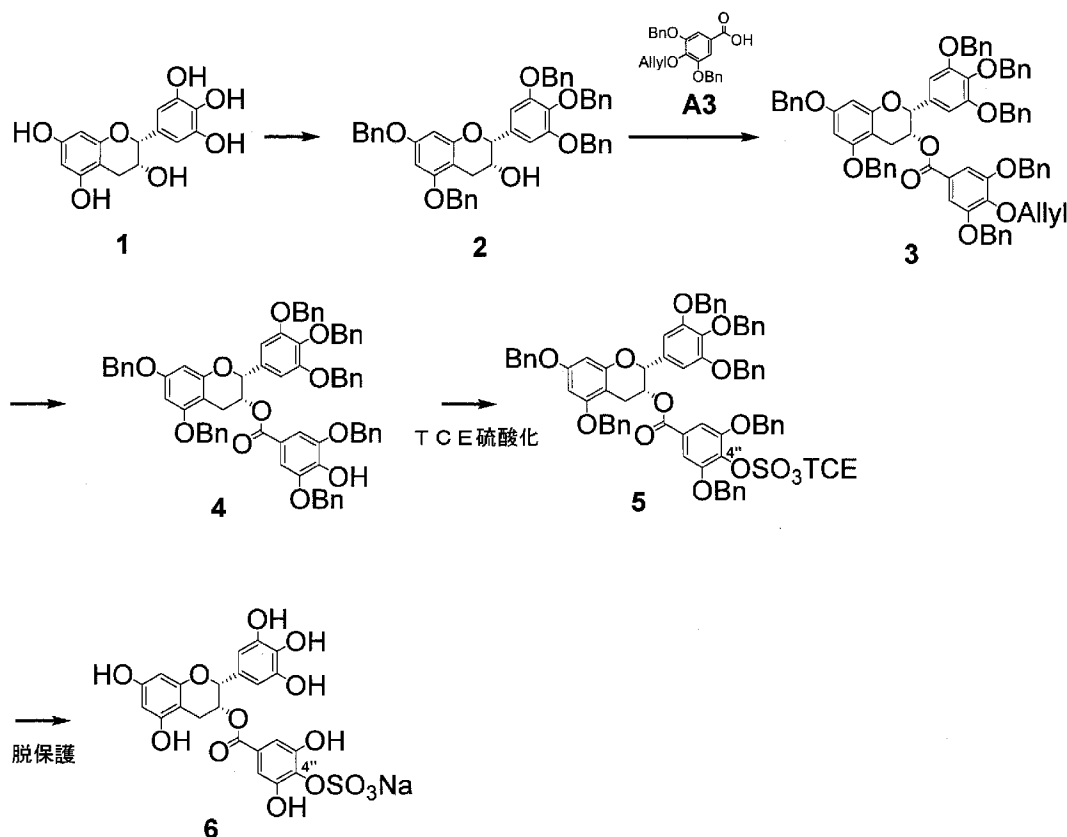
[0110] (3) 2, 3-Dimethyl-1-((2', 2', 2'-trichloroethoxy)sulfonyl)-1H-imidazol-3-ium trifluoromethanesulfonate（化合物B4）の製造

アルゴン雰囲気下、300mL丸底フラスコに化合物B3（9.70g、32mmol）を加えた後、ジエチルエーテル（100mL）を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、トリフルオロメタンスルホン酸メチル（3.8mL、33mmol）を氷浴での冷却下滴下し、3時間攪拌した。その後-20℃まで冷却した。得られた白色個体を冷却したジエチルエーテルで洗浄し、白色固体として化合物B4（12.9g、27mmol、85%）を得た。

[0111] 製造例1

以下の工程により、(–)-エピガロカテキン (EGC) から、4''-硫酸化エピガロカテキンガレート (化合物6) を合成した。

[0112] [化34]



[0113] (1) (2R, 3R)-5, 7-Bis(benzyloxy)-2-(3', 4', 5'-tris(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (化合物2) の製造

アルゴン雰囲気下、100 mL 丸底フラスコに60%水素化ナトリウム (342 mg、8.4 mmol) を加えた後、N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) を加え攪拌し、懸濁液を得た。続いて、(–)-エピガロカテキン (化合物1) (500 mg、1.6 mmol) と臭化ベンジル (13 mL、109 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) で調製した溶液を–50℃冷却下で滴下、その後室温まで昇温し48時間攪拌した。攪拌後、氷浴での冷却下1 mol/L 塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、ヘキサン-酢酸エチル (1:1、v/v) にて

3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（4：1、v/v））により精製し、白いアモルファスとして化合物2（710mg、4.78mmol、収率57%）を得た。

[0114] 化合物2：

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, acetone- d_6) δ 7.26–7.52 (m, 25H)、7.04 (s, 2H)、6.36 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、6.23 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、5.14 (s, 4H)、5.12 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 2H)、5.08 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、5.01 (m, 1H)、4.31–4.33 (m, 1H)、2.86–2.96 (m, 2H)。

[0115] (2) (2R, 3R)–5, 7–Bis (benzyloxy)–2–(3', 4', 5'–tris (benzyloxy) phenyl) chroman–3–yl 4''–(allyloxy)–3'', 5''–bis (benzyloxy) benzoate (化合物3) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに化合物2（828mg、1.41mmol）と参考例1で製造したベンジル化没食子酸アリルエーテル（化合物A3）（828mg、2.12mmol）、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド塩酸塩（1.6g、8.48mmol）、そしてN, N–ジメチル–4–アミノピリジン（172mg、2.12mmol）を加えた後、アセトニトリル（40mL）を加え攪拌し、淡黄な溶液を得た。引き続き、室温で1時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル（80mL）により希釈し、氷浴での冷却下1mol/L塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。続いて、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサンー酢酸エチル（4：1、v/v））により精製し、目

的化合物3を得た。

[0116] 化合物3：白色アモルファス（収率：87%）

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, acetone-d_6) δ 7.20–7.49 (m, 37H)、6.99 (s, 2H)、6.49 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、6.44 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H)、5.93–6.00 (m, 1H)、5.73–5.75 (m, 1H)、5.31 (m, 1H)、5.25 (ddt, $J=17, 1.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H)、5.17 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、5.04–5.11 (m, 7H)、4.94 (d, $J=10\text{ Hz}$, 2H)、4.87 (d, $J=11\text{ Hz}$, 2H)、4.73 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H)、4.40–4.42 (m, 1H)、3.19 (dd, $J=17, 4.3\text{ Hz}$, 1H)、3.06 (dd, $J=18, 2.1\text{ Hz}$, 1H)。

[0117] (3) (2R, 3R)–5, 7–Bis (benzyloxy)–2–(3', 4', 5'–tris (benzyloxy) phenyl) chroman–3–yl 3'', 5''–bis (benzyloxy)–4''–hydroxybenzoate (化合物4) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコにアリル化合物（化合物3）（670mg、0.59mmol）を加えた後、テトラヒドロフラン（10mL）を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、モルホリン（106 μL 、1.18mmol）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（69mg、0.06mmol）を加え、1時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル（20mL）により希釈し、氷浴での冷却下1mol/L塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン–酢酸エチル（3：1、v/v））により精製し、目的化合物4を得た。

[0118] 化合物4：白色アモルファス（収率：99%）

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 7.15–7.37 (m、3.7H)、6.64 (s、2H)、6.35 (d、 $J=2.2\text{ Hz}$ 、1H)、6.30 (d、 $J=1.9\text{ Hz}$ 、1H)、5.60–5.62 (m、1H)、4.97–5.00 (m、9H)、4.91 (d、 $J=12\text{ Hz}$ 、2H)、4.68 (d、 $J=11\text{ Hz}$ 、2H)、4.54 (d、 $J=11\text{ Hz}$ 、2H)、3.07 (dd、 $J=17$ 、4.3 Hz、1H)、3.01 (dd、 $J=17$ 、2.0 Hz、1H)。

[0119] (4) (2R, 3R)–5, 7–Bis (benzyloxy)–2–(3', 4', 5'–tris (benzyloxy) phenyl) chroman–3–yl 3'', 5''–bis (benzyloxy)–4''–((2, 2, 2–trichloroethoxy) sulfonyl) oxy) benzoate (化合物5) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに化合物4 (660mg、0.60mmol) と参考例3で製造した硫酸化試薬 (B4) (691mg、1.51mmol) を加えた後、ジクロロメタン (12mL) を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、1, 2–ジメチルイミダゾール (145mg、1.51mmol) を加え、1時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル (24mL) により希釈し、水 (24mL) を加えることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン–酢酸エチル (4 : 1、v/v)) により精製し、目的化合物5を得た。

[0120] 化合物5：白色アモルファス (収率：91%)

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3CN) δ 7.13 (m、3.7H)、6.63 (s、2H)、6.31 (d、 $J=2.1\text{ Hz}$ 、1H)、6.27 (d、 $J=2.4\text{ Hz}$ 、1H)、5.59–5.60 (m、1H)、4.89–4.98 (m、1.1H)、4.76 (d、 $J=11\text{ Hz}$ 、2H)、4.65 (d、 $J=11\text{ Hz}$ 、2H)、4.52 (s、2H)、2.97–3.

0.6 (m, 2H).

[0121] (5) 4''-硫酸化エピガロカテキングレート (Sodium 4''-((2R, 3R)-5, 7-dihydroxy-2-(3', 4', 5'-trihydroxyphenyl)chroman-3-yl)oxycarbonyl)-3'', 5''-dihydroxyphenyl sulfate; 化合物6) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコにトリクロロエチル硫酸化合物 (化合物5) (50 mg, 39 μ mol) とパラジウム炭素 (10 mg)、ギ酸アンモニウム (24 mg, 390 μ mol) 加えた後、テトラヒドロフラン-メタノール (4 mL, 3:1, v/v) を加え攪拌し、懸濁液を得た。続いて、得られた懸濁液に対し、水素置換を行った後、終夜攪拌した。攪拌後、不要物を濾過、テトラヒドロフラン-メタノール (8 mL, 3:1, v/v) と水 (2 mL) で洗浄した。引き続き、濾液をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣を逆相分取薄層クロマトグラフィー (溶出溶媒: 水-メタノール (9:1, v/v)) により精製し、目的化合物6を得た。

[0122] 化合物6: 白色固体 (52%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{D}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (=200:1)) δ 6.93 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.09 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.56–5.56 (m, 1H), 5.04–5.04 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=17.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{D}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (=200:1)) δ 167.07, 156.15, 156.03, 155.90, 150.69, 145.85, 132.76, 132.42, 130.31, 128.31, 110.57, 107.03, 99.73, 96.70, 95.84, 77.73, 70.06, 25.46.

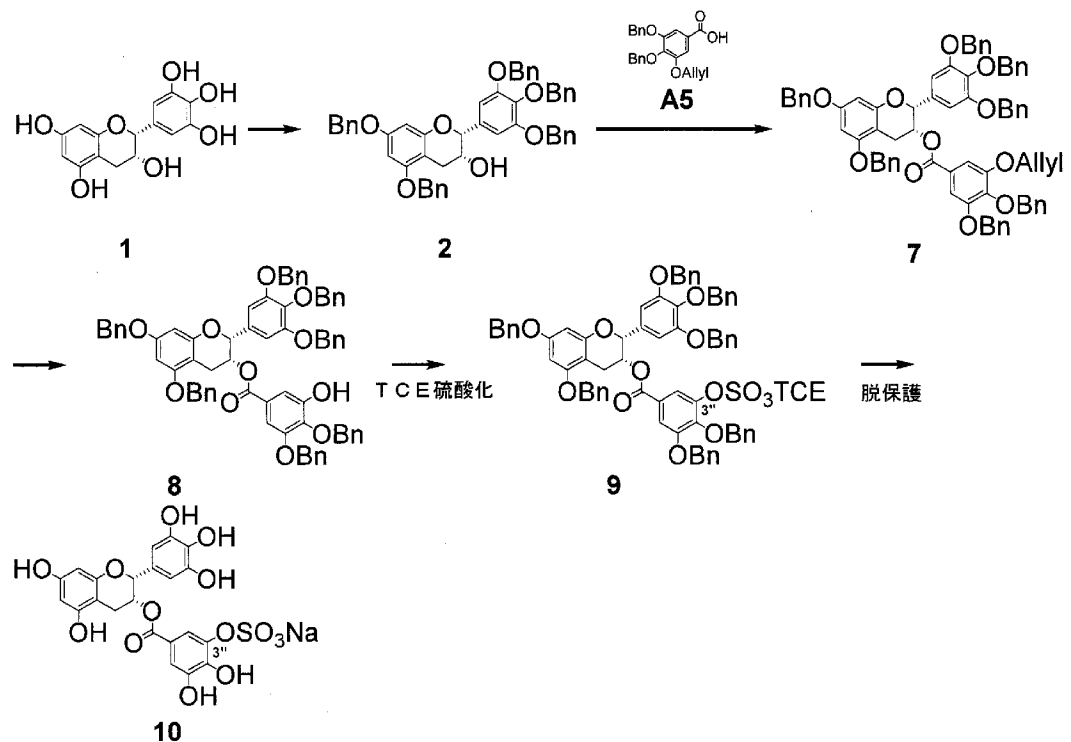
HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_{14}\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

561.0315; found: 561.0315

[0123] 製造例 2

以下の工程により、製造例 1 (1) と同様に (一) -エピガロカテキン (EGC) から、化合物 2 を合成し、これと参考例 2 で製造したアリルエーテル没食子酸エステル (化合物 A5) を製造例 1 (2) と同様に縮合反応に付して化合物 7 を得、次いで製造例 1 (3) と同様にアリル基を脱離して化合物 8 とし、製造例 1 (4) と同様の方法でトリクロロエチル硫酸エステル化して化合物 9 を得、次いで製造例 1 (5) と同様に脱保護反応に付して、3''-硫酸化エピガロカテキンガレート (化合物 10) を合成した。

[0124] [化35]



[0125] (1) (2R, 3R) -5, 7-Bis (benzyloxy) -2- (3', 4', 5' -tris (benzyloxy) phenyl) chroman-3-yl 5'' - (allyloxy) -3'', 4'' -bis (benzyloxy) benzoate (化合物 7) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに化合物 2 (258 g、0.34 mmol)

1) と参考例2で製造したアリルエーテル没食子酸エステル(化合物A5)(200g、0.51mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(196mg、1.00mmol)、そしてN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(63mg、0.34mmol)を加えた後、アセトニトリル(10mL)を加え攪拌し、淡黄な溶液を得た。引き続き、室温で1時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル(20mL)により希釈し、氷浴での冷却下1mol/L塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。続いて、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(4:1、v/v))により精製し、目的化合物7を得た。

[0126] 化合物7:白色アモルファス(収率:100%)

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz、 CDCl_3) δ 7.20–7.42 (m、3.7H)、6.74 (s、2H)、6.36 (d、 $J=2.2\text{Hz}$ 、1H)、6.32 (d、 $J=2.2\text{Hz}$ 、1H)、5.89–5.95 (m、1H)、5.65–5.66 (m、1H)、5.30 (ddt、 $J=17$ 、1.4Hz、1H)、5.19 (ddt、 $J=10$ 、1.3Hz、1H)、5.14 (m、1H)、4.83–5.04 (m、12H)、4.72 (d、 $J=11\text{Hz}$ 、2H)、4.48–4.49 (m、2H)、3.04–3.13 (m、2H)。

[0127] (2) (2R, 3R)-5, 7-Bis(benzyloxy)-2-(3', 4', 5'-tris(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl 3'', 4''-bis(benzyloxy)-5''-hydroxybenzoate (化合物8)の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコにアリル化合物(化合物7)(390mg、0.34mmol)を加えた後、テトラヒドロフラン(10mL)を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、モルホリン(61 μL 、0.69m

mol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (40 mg、34 μ mol) を加え、45 分撹拌した。撹拌後、酢酸エチル (20 mL) により希釈し、氷浴での冷却下 1 mol/L 塩酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて 3 回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v)) により精製し、目的化合物 8 を得た。

[0128] 化合物 8: 白色アモルファス (収率: 53%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.17–7.44 (m、3.7 H)、6.79 (s、2 H)、6.34 (d、 $J=2.3$ Hz、1 H)、6.30 (d、 $J=2.2$ Hz、1 H)、5.60–5.61 (m、1 H)、5.14 (m、1 H)、4.93–5.08 (m、1.2 H)、4.81 (d、 $J=1.1$ Hz、2 H)、3.06–3.16 (m、2 H)。

[0129] (3) (2R, 3R)–5, 7–Bis (benzyloxy)–2–(3', 4', 5'–tris (benzyloxy) phenyl) chroman–3-yl 4'', 5''–bis (benzyloxy)–3''–((2, 2, 2–trichloroethoxy) sulfonyl) oxy) benzoate (化合物 9) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコに化合物 8 (190 mg、0.17 mmol) と参考例 3 で製造した硫酸化試薬 (B4) (398 mg、0.87 mmol) を加えた後、ジクロロメタン (10 mL) を加え撹拌し、澄明な溶液を得た。続いて、1, 2–ジメチルイミダゾール (84 mg、0.87 mmol) を加え、終夜撹拌した。撹拌後、酢酸エチル (20 mL) により希釈し、水を加えることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて 3 回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v)) に

より精製し、目的化合物 9（白色アモルファス）を得た（収率：69％）。

[0130] (4) 3''-硫酸化エピガロカテキングレート (Sodium 3''-((2R, 3R)-5, 7-dihydroxy-2-(3', 4', 5'-trihydroxyphenyl)chroman-3-yl)oxycarbonyl)-4'', 5''-dihydroxyphenyl sulfate; 化合物 10) の製造

アルゴン雰囲気下、丸底フラスコにトリクロロエチル硫酸化合物（化合物 9）（50 mg、38 μ mol）とパラジウム炭素（5 mg）、ギ酸アンモニウム（24 mg、380 μ mol）を加えた後、テトラヒドロフラン-メタノール（4 mL、3 : 1、v/v）を加え攪拌し、懸濁液を得た。続いて、得られた懸濁液に対し、水素置換を行った後、18時間攪拌した。攪拌後、不要物を濾過、テトラヒドロフラン-メタノール（8 mL、3 : 1、v/v）と水（2 mL）で洗浄した。引き続き、濾液をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣を逆相分取薄層クロマトグラフィー（溶出溶媒：水-メタノール（9 : 1、v/v））により精製し、目的化合物 10 を得た。

[0131] 化合物 10 : 白色固体 (収率 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz、 $\text{D}_2\text{O} : \text{MeOH}$ (=200 : 1)) δ 7.44 (d、 $J=1.4$ Hz、1 H)、7.20 (d、 $J=1.5$ Hz、1 H)、6.54 (s、2 H)、6.11 (d、 $J=1.9$ Hz、1 H)、6.06 (d、 $J=1.5$ Hz、1 H)、5.53–5.53 (m、1 H)、5.06–5.06 (m、1 H)、3.00 (dd、 $J=17.6$ 、3.9 Hz、1 H)、2.89 (d、 $J=17.3$ Hz、1 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz、 $\text{D}_2\text{O} : \text{MeOH}$ (=200 : 1)) δ 167.14、156.14、156.03、155.94、145.81、145.78、143.36、139.54、132.73、120.73、117.17、115.21、107.12、99.73、96.70、95.87、77.81、69.88、25.55。

HRMS calcd. for $C_{22}H_{19}O_{14}S^+$ $[M+H]^+$: 539.0496; found: 539.0483

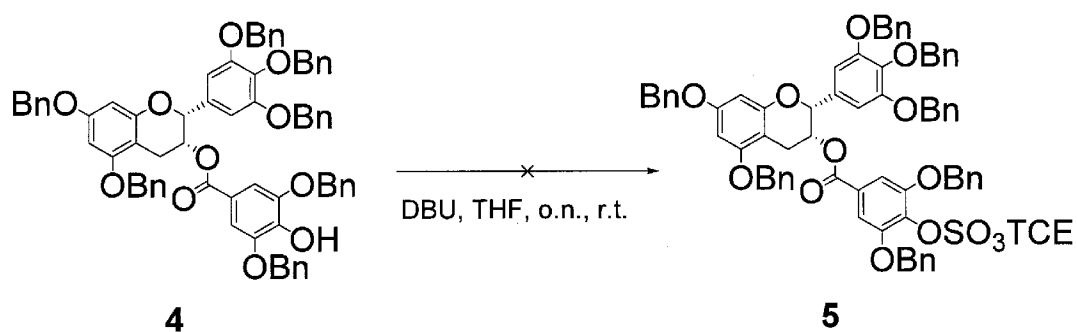
[0132] 比較例 1

製造例 1 (4) の化合物 5 の製造において、硫酸化試薬として、前記非特許文献 1 に記載のクロロ硫酸 2, 2, 2-トリクロロエチル ($Cl_3CCH_2OSO_2Cl$) を用いる方法により、化合物 4 の硫酸化反応を試みた。

すなわち、アルゴン雰囲気下、10 mL 丸底フラスコに 2, 2, 2-トリクロロエタノール (化合物 B1) ($9\ \mu L$ 、 $92\ \mu mol$) とピリジン ($8\ \mu L$ 、 $92\ \mu mol$) を加えた後、ジエチルエーテル (1 mL) を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、塩化スルフリル ($8\ \mu L$ 、 $61\ mmol$) を $-78^\circ C$ で冷却下滴下し、1 時間攪拌した。攪拌後、得られた白色個体をジエチルエーテル 1 mL で 2 回洗浄、濾液を $25^\circ C$ 下エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) を氷浴で冷却下、フェノール化合物 (化合物 4) ($10\ mg$ 、 $9.2\ \mu mol$) と 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) ($2\ \mu L$ 、 $9.2\ \mu mol$) を加え、1~24 時間攪拌した。攪拌後、酢酸エチル (2 mL) により希釈し、水を加えることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて 3 回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで確認を行ったところ、トリクロロエチル硫酸化合物 (化合物 5) は得られず、フェノール化合物 (化合物 4) のみが得られる結果となった。

[0133]

[化36]

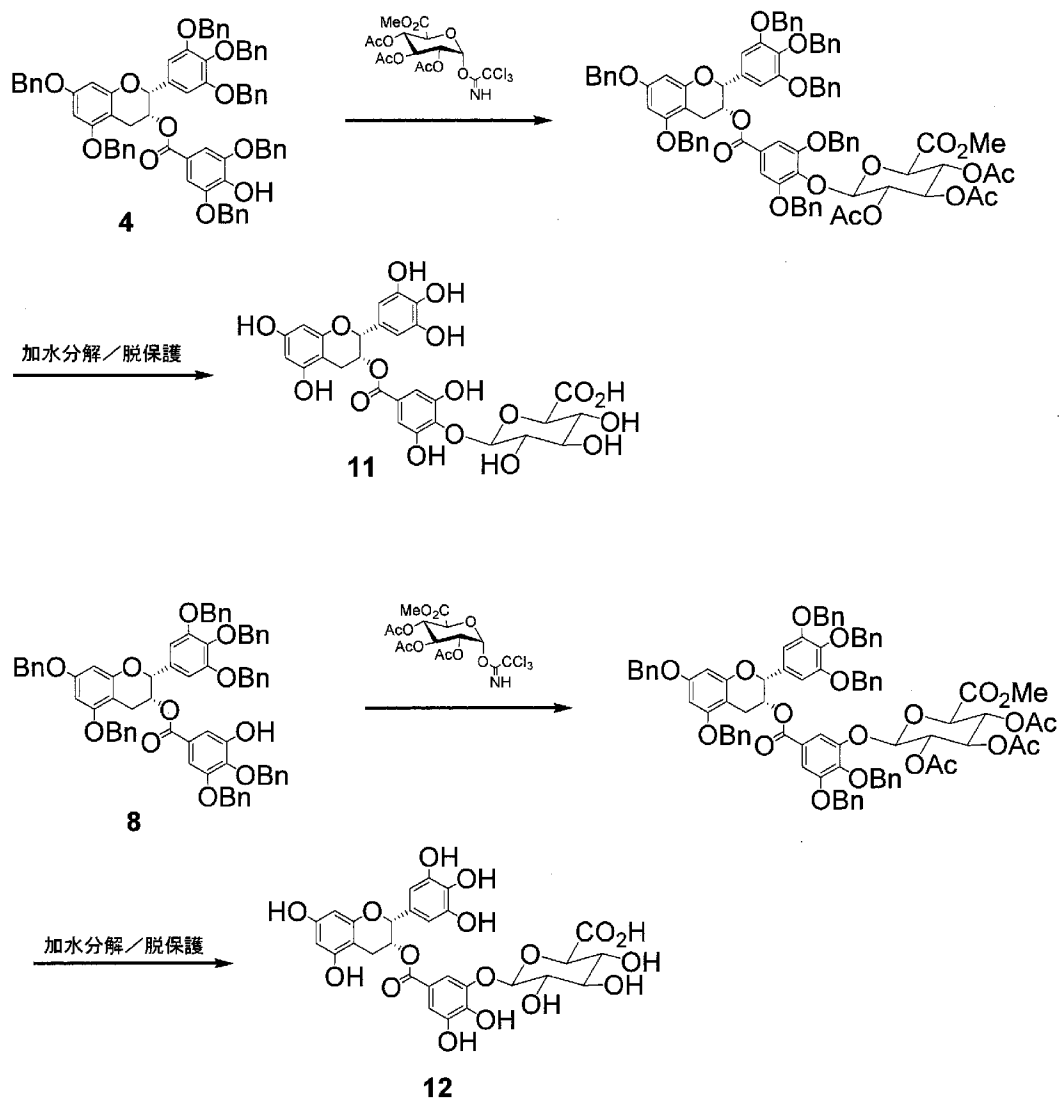


[0134] 製造例 3

以下の工程により、製造例 1 で製造した化合物 4 又は製造例 2 で製造した化合物 8 から、それぞれ 4''-グルクロン酸化エピガロカテキンガレート（化合物 11）及び 3''-グルクロン酸化エピガロカテキンガレート（化合物 12）を合成した。

[0135]

[化37]



[0136] (1) アルゴン雰囲気下、50 mL丸底フラスコに化合物4又は化合物8 (1当量)、2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-1-*O*-(トリクロロアセトイミドイル)- α -D-グルクロン酸メチル (5当量)、そしてモレキュラーシーブス4 Å (5質量部) をとり、脱水ジクロロメタン (0.2 M希釈) を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、トリフルオロボラン-エーテル錯体 (5当量) を0℃で加えた後、室温まで昇温し、24時間攪拌した。反応後、酢酸エチル (20 mL) で希釈した後、水を加えることで反応を停止した。引き続き、酢酸エチルにて3回抽出、得られた有機層を飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにて溶媒を減圧蒸

留した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（2：1、v/v））により粗精製し、白いアモルファスとして混合物を得た。

[0137] (2) 100 mL丸底フラスコに(1)で得られた混合物をとり、テトラヒドロフラン-エタノール-精製水溶液（2：2：1、50倍希釈）を加え攪拌し、澄明な溶液を得た。続いて、1 N水酸化ナトリウム水溶液（1倍希釈）を室温に加え、30分間攪拌した。反応後、Amberlyst（登録商標）15（H）と酢酸を加え、反応液を酸性にすることで反応を停止した。引き続き、濾過、得られた濾液をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン-メタノール-酢酸溶液（30：10：2、52倍希釈）を加え、攪拌し、澄明な液体を得た。続いて、パラジウム炭素（0.2質量部）を室温に加え、フラスコ内を水素置換し、5時間激しく攪拌した。反応後、パラジウム炭素を濾過、テトラヒドロフラン-メタノール溶液で洗浄、得られた有機層をエバポレーターにて溶媒を減圧蒸留した。得られた残渣を分取HPLCに掛け、以下の条件で展開し、白色個体として化合物11又は化合物12を得た。

[0138] [分取条件]

分取カラム：L-column ODS、size 20 mm x 259 mm 5 μm

溶離液：A（0.1%ギ酸水）、B（メタノール）

流速：20 mL/min

注入量：500 μL

温度：40℃

検出波長：280 nm

グラジエント条件B（%）：3→20%（5分）、20→30%（10分）、30→97（0.1分）、97%（2.9分）、97→3%（2分）

分取時間：8-9分（3'' -β-glucuronate EGCg：化合物12）

8. 5-9. 5分 (4'' - β -glucuronate EGC
g : 化合物11)

[0139] 化合物11 : (2' ' ' R, 3' ' ' R, 4' ' ' R, 5' ' ' S, 6' ' ' R) - 6' ' ' - (4' ' - ((((2R, 3R) - 5, 7-Dihydroxy-2- (3', 4', 5'-trihydroxyphenyl) chroman-3-yl) oxy) carbonyl) - 2' ' , 6' ' - dihydroxyphenoxy) - 3' ' ' , 4' ' ' , 5' ' ' - trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2' ' ' - carboxylic acid

^1H NMR (600MHz, D_2O (1%acetic acid)) δ 6.93 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.55-5.55 (m, 1H), 5.07-5.07 (m, 1H), 4.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $=5.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $=9.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.01 (dd, $J=18.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H)

^{13}C -NMR (150MHz, D_2O (1%acetic acid)) δ 165.78, 165.76, 154.75, 154.73, 148.52, 144.41, 135.76, 131.33, 128.90, 125.61, 109.10, 105.61, 102.49, 98.30, 95.27, 94.42, 76.30, 75.82, 74.47, 72.32, 70.89, 68.57, 67.26, 24.03

HRMS calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{17}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ : 635.1248$; found: 635.1261.

[0140] 化合物12 : (2' ' ' R, 3' ' ' R, 4' ' ' R, 5' ' ' S, 6' ' ' R) - 6' ' ' - (5' ' - ((((2R, 3R) - 5, 7-Dihydroxy-2- (3', 4', 5'-trihydroxyphenyl

) chroman-3-yl) oxy) carbonyl) -2', 3'
 ' -dihydroxyphenoxy) -3', 4', 5'
 -trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2'
 ' -carboxylic acid

^1H NMR (600MHz, D_2O (1%acetic acid)) δ
 7.08 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=1.5\text{ Hz}$,
 1H), 6.51 (s, 2H), 6.13 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H),
 6.07 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 5.56-5.56 (m, 1H)
 , 5.11-5.1 (m, 1H), 4.93 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H)
 , 3.71 (d, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1
 H), 3.50-3.53 (m, 2H), 2.99 (dd, $J=17.4$,
 3.9, Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=17.7$, 2.2 Hz, 1H
)

^{13}C -NMR (150MHz, D_2O (1%acetone- d_6)) δ 16
 6.96, 155.82, 155.78, 155.73, 155.64, 1
 55.60, 145.61, 145.39, 145.17, 140.52,
 132.45, 130.30, 120.76, 112.85, 110.44
 , 106.60, 101.59, 99.14, 96.45, 95.64, 7
 7.10, 75.47, 72.93, 72.16, 69.87, 25.29
 HRMS calcd, for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{17}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ : 635$
 . 1248; found: 635. 1261.

[0141] 試験例1 化合物6 (4"-硫酸化EGCg) を標品として用いたカテキン高
 含有緑茶ヒト経口摂取試験

1. ヒト試験内容

本ヒト試験は社内倫理委員会の承認を得た後に実施した。前日よりカテキ
 ン及びその類縁体成分の摂取を控えた10名の健常男性 (平均年齢: 33.
 7 $\pm$ 2.7歳、平均身長: 171.1 $\pm$ 2.3cm、平均体重: 60.1 $\pm$
 2.1kg) が、緑茶飲料350mL (カテキン及びその類縁体を540 m

g、EGCgを150mg含有)を摂取、経時的に採血を行った。採血は摂取後0.5、1、1.5、2、3及び6時間の時点で行い、採取した血液サンプルは直ちに遠心分離処理(3000×g、10分間)を施し、血漿を分離した。血漿サンプルには、その体積の10%に相当する量の、20w/v%アスコルビン酸と0.1w/v%エチレンジアミン四酢酸2ナトリウム塩を含有する0.4mol/Lりん酸緩衝液(pH3.6)を添加した後に-80℃で保管した。

[0142] 2. 血漿サンプルの分析

ヒト血漿サンプル中のEGCg及びその代謝物定量は、四重極オービトラップ型高分解能質量分析計(HRAM、Q-Exactive Focus、ThermoFisher scientific社製)を備え付けた超高速高分離液体クロマトグラフ装置(Vanquish UHPLC、ThermoFisher scientific社製)を用い、質量範囲150-1000m/zのフルスキャンモードで行った。質量分析計のパラメータは、シースガス圧力:40psi、補助ガス圧力:10psi、スプレー電圧:2.0kV、S-レンズRFレベル:50.0であった。UPLC分析カラムには、Poroshell 120 EC-C18(Agilent Technologies Inc.社製、粒径:2.7µm、カラム径:4.6mm、カラム長:50mm)、ガードカラムにはPoroshell 120 EC-C18 guard column(Agilent Technologies Inc.社製)を用い、カラム温度40℃とした。注入量は2µL、オートサンプラー温度は4℃、移動相にはA液:0.1体積%ギ酸水溶液、B液:0.1体積%ギ酸含有アセトニトリルを用い、流速:0.4mL/minで表1に示すグラジエントプログラムにより分析した。血漿中のEGCg及び4"-硫酸化EGCgは高純度サンプル(EGCgについては長良サイエンス株式会社の(-)-Epigallocatechin gallate、4"-硫酸化EGCgについては製造例1により合成した化合物6)を標品とした検量線(検量線範囲:0、5、10、20

、50、100、250、500、1000 ng/mL) を作成した上で定量した。

[0143] [表1]

UHPLC分析グラジエントプログラム

分析時間 (min)	%B
0	10
0~0.5	10→12
0.5~2.5	12
2.5~4.5	12→14
4.5~7.5	14
7.5~10.5	14→15
10.5~11.5	15→50
11.5~13	50
13~13.5	50→10
13.5~15	10

[0144] 3. 定量用血漿サンプルの調製

ヒト血漿サンプル試料100 μLに0.4 mol/Lリン酸緩衝液 (pH 3.6) 16 μL、0.4 mol/Lリン酸緩衝液 (pH 7.4) 16 μL、水24 μL、内部標準液 (エチルガレート40 ng/mL) 100 μL、0.2 mol/L酢酸水溶液を0.6 mL加え、攪拌した。ヒト血漿サンプル試料を水1 mL、0.1体積%酢酸DMF 0.1 mLでコンディショニングした固相カートリッジ (Waters Oasis HLB 10 mg/1 cc) に供し、吸引法で処理した。サンプルを処理した固相カートリッジは水1 mL、30%メタノール1 mLで洗浄した後、0.1%酢酸DMF 0.1 mLで溶出した。

[0145] 血漿サンプル中のEGCg及び4''-硫酸化EGCgの定量結果を図1に、それぞれの薬物動態パラメータを表2に示す (C_{max} : 最高血中濃度、 T_{max} : 最高血中濃度を与える摂取後時間、 AUC_{0-6hr} : 時間-血中濃度曲線下部面積、 $T_{1/2}$: 血中濃度半減期)。

[0146] [表2]

ヒト試験薬物動態パラメータ		
	EGCg	4''-硫酸化EGCg
$C_{\max}$ (ng/mL)	107.9 ± 35.6	95.7 ± 33.1
$T_{\max}$ (hr)	1.4 ± 0.32	2.5 ± 0.6
$AUC_{0-6 \text{ hr}}$ (ng.hr/mL)	304.1 ± 88.9	385 ± 147.6
$T_{1/2}$ (hr)	2.1 ± 0.47	3.9 ± 1.5

[0147] 本発明の化合物 6 を用いることで生体サンプル中の存在を確認し、含有量を定量することが出来た。

[0148] 試験例 2 化合物 1 1 (3''-硫酸化 E G C g) を標品として用いた E G C g ラット経口摂取試験

1. ラット試験内容

(動物)

S D ラット (8 週齢・雄性) を日本チャールス・リバー株式会社より購入した。1 週間以上の環境馴化を行った後、試験に供した。試験群一群当たりの動物数は、本試験系で統計的優位を得るために最小で必要と考えられた 7 匹とした。

(試験溶液の調製)

本試験の投与サンプルである E G C g は 1 0 m L / k g の水溶液として投与した。

(経口投与および血漿の調製)

固形食 (M F、オリエンタル酵母工業株式会社) の自由摂食下にて 1 週間当該施設で飼育したラットを用い試験を行った。投与 1 6 時間以上前から絶食させ、イソフルラン麻酔下で、ラット 1 個体あたり 1 5 m g / k g 体重の投与量で、E G C g 水溶液をゾンデを用いて胃内投与した。溶液投与後、5 分、1 5 分、3 0 分、4 5 分、1 時間、1 . 5 時間、2 時間、4 時間および 8 時間の時点で頸静脈より採血した。得られた血液を直ちに遠心分離 (8 0 0 0 × g、4 °C、1 0 分間) し、得られた血漿にその体積の 1 0 % に相当す

る量の、2 w/v %アスコルビン酸、0.1 w/v %エチレンジアミン四酢酸2ナトリウム塩、25 %メタノールを含有する0.4 mol/Lりん酸緩衝液を添加した後に-80℃で保管した。

[0149] 2. 血漿サンプルの分析

ラット血漿サンプル中のEGCGおよびその代謝物定量は、トリプル四重極タンデム型高分解能質量分析計（QTRAP5000、ABSciex社製）を備え付けた超高速高分離液体クロマトグラフ装置（ExionLC、ABSciex社製）を用い、多重反応モニタリングモードで行った。質量分析計のパラメータは、カーテングス圧力：25 psi（窒素）、イオンソース1ガス圧力：50 psi、イオンソース2ガス圧力：75 psi、コリジョンガス：Medium、イオンスプレー電圧：-4500 V、イオンソース温度：600℃であった。UPLC分析カラムには、Poroshell 120 EC-C18（Agilent Technologies Inc. 社製、粒径：2.7 μm、カラム径：4.6 mm、カラム長：50 mm）、ガードカラムにはPoroshell 120 EC-C18 guard column（Agilent Technologies Inc. 社製）を用い、カラム温度40℃とした。注入量は5 μL、オートサンプレー温度は4℃、移動相にはA液：0.1 %ギ酸水溶液、B液：0.1 %ギ酸含有アセトニトリルを用い、流速：0.5 mL/minで表に示すグラジエントプログラムにより分析した。血漿中のEGCG及び3'-硫酸化EGCGは高純度サンプルを標品とし、内部標準物質として没食子酸エチルを用いた検量線を作成した上で定量した。各分析対象は、いずれもネガティブモードで検出し、EGCGは457.0→160.9のイオンを、3'-硫酸化EGCGは537.0→169.3のイオンを、没食子酸エチルは197.0→123.9のイオンを定量に用いた。

[0150] 3. 定量用血漿サンプルの調製

ラットから採取した血漿80 μLに対し、30 μLの0.4 mol/Lりん酸緩衝液、分析用標準溶液80 μL、没食子酸エチル水溶液（40 ng/mL

、内部標準物質）及びアセトニトリル 300 μ L を順次添加し混和した。本混合溶液を遠心分離（20000 $\times$ g、4℃、10分間）し、上清を回収した。

その後、残渣に 30 μ L の 0.4 mmol/L リン酸緩衝液、アセトニトリル 300 μ L を順次添加し遠心分離（20000 $\times$ g、4℃、10分間）を行い、上清を回収する、という手順を 3 度繰り返し、得られた全ての上清を混合後遠心濃縮により溶媒を乾固させた。その後 220 μ L の 0.15 mmol/L アスコルビン酸含有アセトニトリル、100 μ L の 0.15 mmol/L アスコルビン酸水溶液を添加、混和後遠心分離（20000 $\times$ g、4℃、10分間）を行い、得られた上清中の EGCg 及び 3''-硫酸化 EGCg 濃度を測定した。

[0151] [表3]

UPLC分析グラジエントプログラム

分析時間 (min)	%B
0	10
0 ~ 0.5	10 → 12
0.5 ~ 1.5	12
1.5 ~ 3	12 → 14
3 ~ 5	14
5 ~ 7	14 → 15
7 ~ 7.5	15 → 50
7.5 ~ 8.5	50 → 100
8.5 ~ 10.5	100
10.5 ~ 10.51	100 → 10
10.51 ~ 11	10

[0152] ラット血漿サンプル中の EGCg および 3''-硫酸化 EGCg の定量結果を図 2 に、それぞれの薬物動態パラメータを表 4 に示す（ C_{max} ：最高血中濃度、 T_{max} ：最高血中濃度を与える摂取後時間、 AUC_{0-8hr} ：時間 - 血中濃度曲線下部面積、 $T_{1/2}$ ：血中濃度半減期）。合成品の 3''-硫酸化 EGCg

g（化合物 1 1）を用いることで生体サンプル中の存在を確認し、含有量を定量することが出来た。

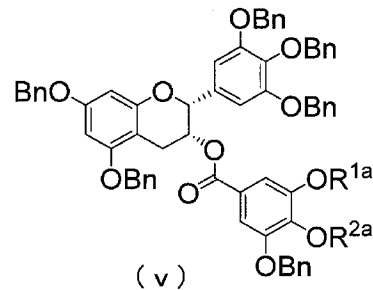
[0153] [表4]

ラット試験薬物動態パラメータ		
	EGCG	3''-硫酸化EGCG
$C_{\max}$ (ng/mL)	15.3 ± 3.2	10.0 ± 16.8
$T_{\max}$ (hr)	0.2 ± 0.14	0.5 ± 0.14
$AUC_{0-8 \text{ hr}}$ (ng.hr/mL)	29.3 ± 23.6	13.6 ± 9.6
$T_{1/2}$ (hr)	2.46 ± 2.24	4.03 ± 1.67

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（v）：

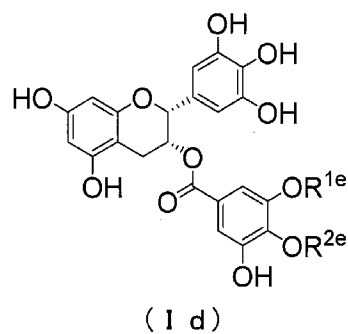
[化1]



〔式中、R^{1a}及びR^{2a}はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートに2, 2, 2-トリクロロエトキシスルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートを反応させる工程、又はグルクロン酸供与体を反応させる工程を含む、一般式（I d）：

[化2]

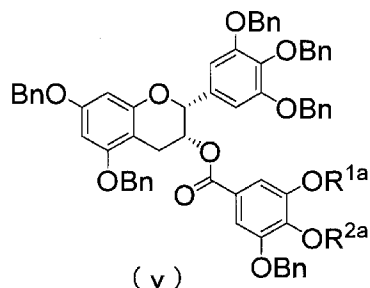


〔式中、R^{1e}及びR^{2e}はそれぞれR^{1a}及びR^{2a}に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が-SO₃M（ここで、Mは水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）又はグルクロノシル基を示す。〕

で表されるエピガロカテキンガレート抱合体の製造方法。

[請求項2] 下記一般式（v）：

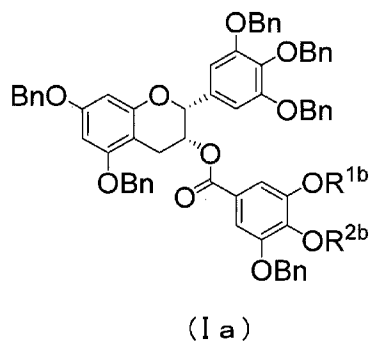
[化3]



〔式中、R^{1a}及びR^{2a}はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートに 2, 2, 2-トリクロロエトキシスルフリル-1, 2-ジメチルイミダゾリウムトリフレートと反応させる、下記一般式 (I a) :

[化4]



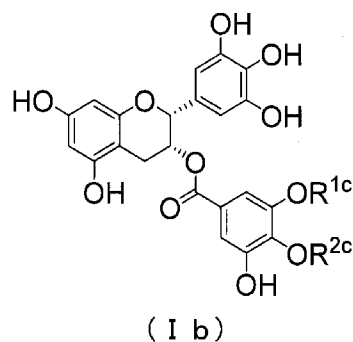
〔式中、 R^{1b} 及び R^{2b} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方がベンジル基で他方が $-\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$ を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレート T C E 硫酸化物の製造方法。

[請求項3]

請求項2で得られた、一般式(1a)で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートTCE硫酸化物を、水素化触媒存在下で加水素分解する、一般式(1b)：

[化5]



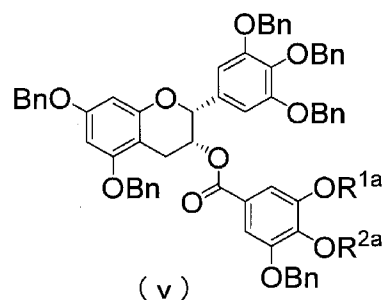
〔式中、 R^{1c} 及び R^{2c} はそれぞれ R^{1b} 及び R^{2b} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。〕

で表されるエピガロカテキンガレート硫酸化物の製造方法。

[請求項4]

下記一般式（ v ）：

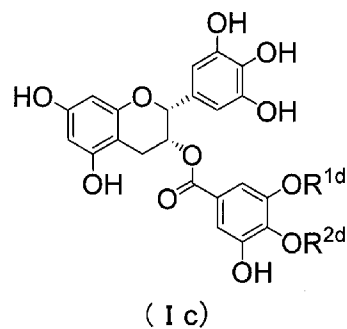
[化6]



〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} はいずれか一方がベンジル基で他方が水素原子を示す。〕

で表されるベンジル化エピガロカテキンガレートにグルクロン酸供与体を反応させ、次いで、脱保護反応に付す、一般式（ $1c$ ）：

[化7]



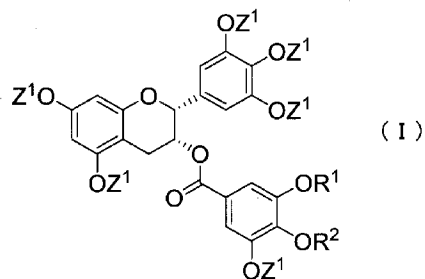
〔式中、 R^{1d} 及び R^{2d} はそれぞれ R^{1a} 及び R^{2a} に対応し、いずれか一方が水素原子で他方がグルクロノシル基を示す。〕

で表されるエピガロカテキンガレートグルクロン酸化物の製造方法。

[請求項5]

下記一般式 (I) :

[化8]



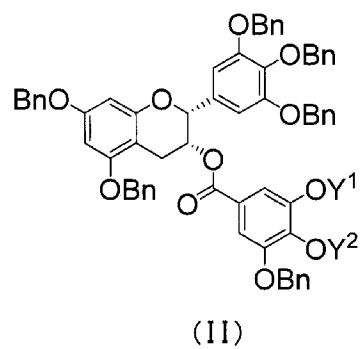
〔式中、 Z^1 は水素原子又はベンジル基を示し、 Z^1 がベンジル基である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方がベンジル基で他方が $-SO_3CH_2CHCl_3$ を示し、 Z^1 が水素原子である場合、 R^1 及び R^2 はいずれか一方が水素原子で他方が $-SO_3M$ （ここで、 M は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを示す）を示す。〕

で表されるエピガロカテキンガレート硫酸化物又はその誘導体。

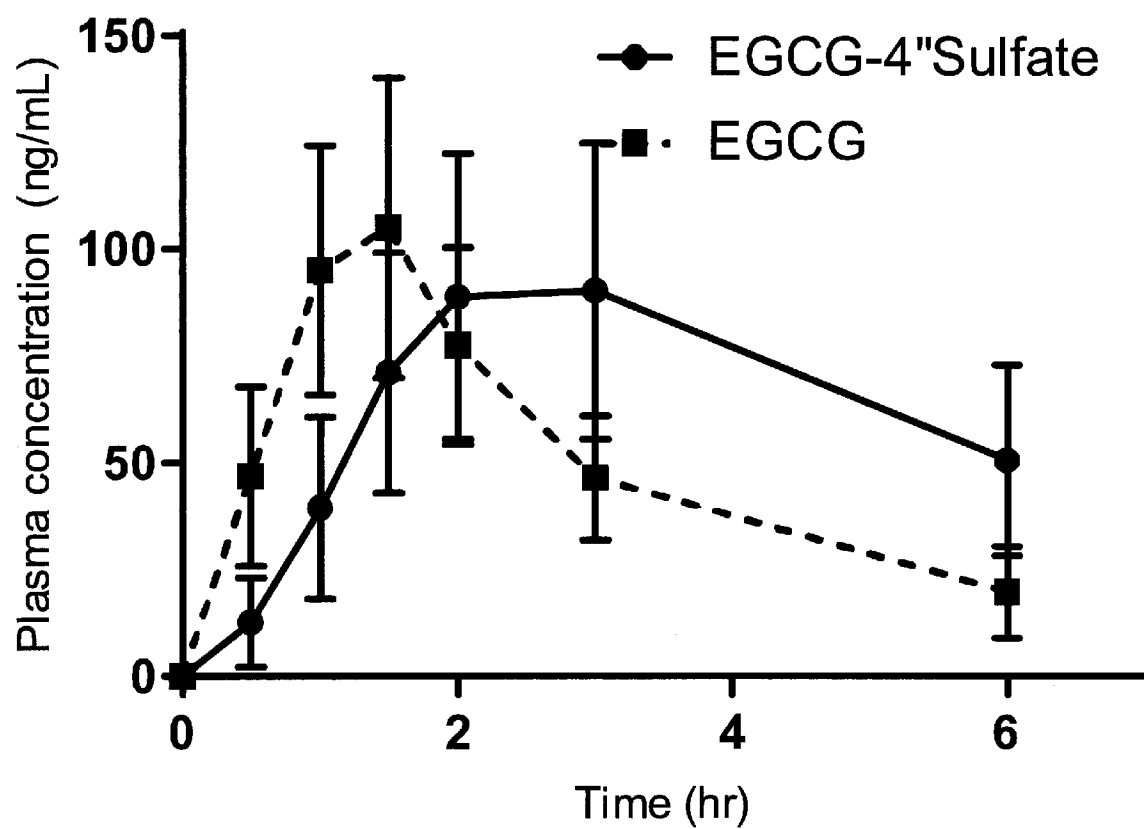
[請求項6]

下記一般式 (I I) :

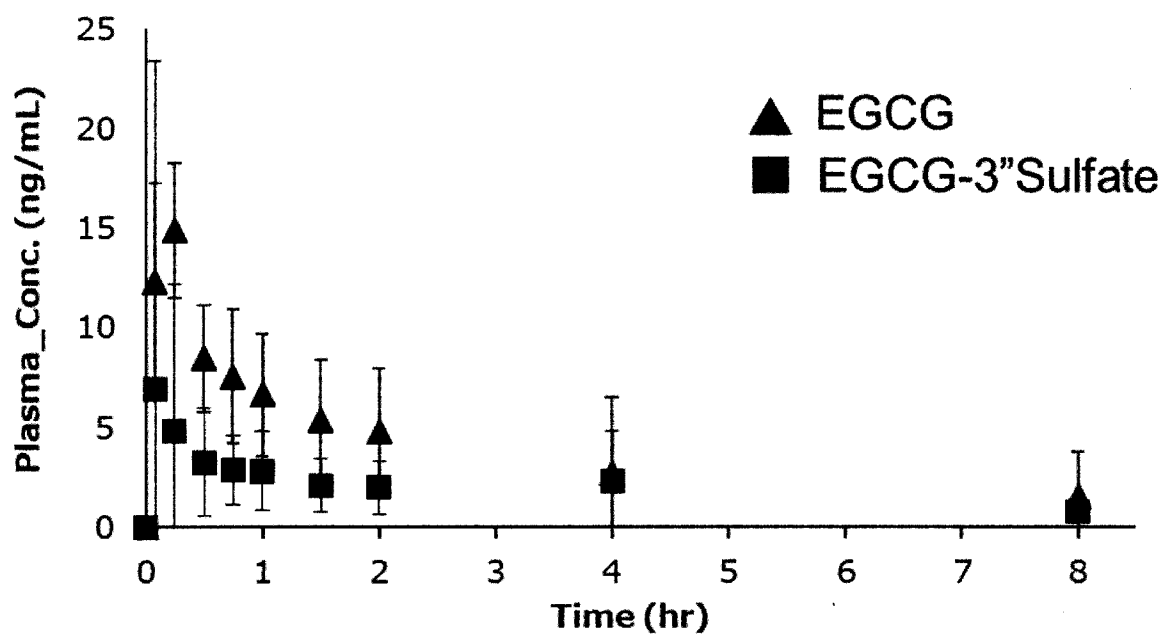
[化9]



[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/011133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 311/62(2006.01)i; A61K 31/353(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i

FI: C07D311/62 CSP; A61K31/353; A61P3/06; A61P3/04; C07B61/00 300

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)

C07D311/62; A61K31/353; A61P3/04; A61P3/06; C07B61/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021

Registered utility model specifications of Japan 1996-2021

Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	KR 10-2020-005886 A (KONKUK UNIVERSITY, INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION FOUNDATION) 17 January 2020 (2020-01-17) paragraph [0155], compound 12	6 1-5
Y A	KR 10-1822306 B1 (KONKUK UNIVERSITY, INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION FOUNDATION) 25 January 2018 (2018-01-25) example 4	6 1-5
Y A	LEE, Yong-Min, et al., "Conjugation with Phenylalanine Enhances Autophagy-Inducing Activity of (-)-Epigallocatechin Gallate in Hepatic Cells", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, vol. 66(48), pp.12741-12747 fig. 1, compound E13	6 1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2021 (20.05.2021)

Date of mailing of the international search report

08 June 2021 (08.06.2021)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/011133

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	SEO, Yu-Jin, et al., "Facile synthesis of 4''-O-alkyl-(-)-EGCG derivatives through regioselective deacetylation", Synthetic Communications, 2017, vol. 47(7), pp. 655-659 scheme 2, compound 6d	6 1-5
Y A	GREENE, et al., "Protective groups in organic synthesis", 2004 (reception date) pp. 246-247	6 1-5
Y A	TANAKA, Hiroshi, et al., "Solid-Phase Synthesis of a Combinatorial Methylated(±)-Epigallocatechin Gallate Library and the Growth-Inhibitory Effects of these Compounds on Melanoma Cells", Chemistry - An Asian Journal, 2010, vol. 5(10), pp. 2231-2248 schemes 2, 3, 4, 5, 6	6 1-5
A	WO 2010/067599 A1 (SHIZUOKA PREFECTURAL UNIVERSITY CORPORATION) 17 June 2010 (2010-06-17) entire text	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/011133

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
KR 10-2020-005886 A	17 Jan. 2020	(Family: none)	
KR 10-1822306 B1	25 Jan. 2018	(Family: none)	
WO 2010/067599 A1	17 Jun. 2010	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 311/62(2006.01)i; A61K 31/353(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i FI: C07D311/62 CSP; A61K31/353; A61P3/06; A61P3/04; C07B61/00 300		
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）） C07D311/62; A61K31/353; A61P3/04; A61P3/06; C07B61/00		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	KR 10-2020-005886 A (KONKUK UNIVERSITY, INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION FOUNDATION) 17.01.2020 (2020-01-17) 段落 0155 の化合物 12	6
A		1-5
Y	KR 10-1822306 B1 (KONKUK UNIVERSITY, INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION FOUNDATION) 25.01.2018 (2018-01-25) 実施例 4	6
A		1-5
Y	LEE Yong Min, et al., Conjugation with Phenylalanine Enhances Autophagy-Inducing Activity of (-)-Epigallocatechin Gallate in Hepatic Cells, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, Vol.66(48), p.12741-12747 Figure 1中の化合物 E13	6
A		1-5
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 20.05.2021		国際調査報告の発送日 08.06.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 三木 寛 4P 4151 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	SEO Yujin, et al., Facile synthesis of 4''-O-alkyl(-)-EGCG derivatives through regioselective deacetylative alkylation, Synthetic Communications, 2017, Vol.47(7), p.655-659 Scheme2の化合物6 d	6
A		1-5
Y	GREENE et al., Protective groups in organic synthesis, 2004 (受入日) 第246-247頁	6
A		1-5
Y	TANAKA Hiroshi, et al., Solid-Phase Synthesis of a Combinatorial Methylated (±)-Epigallocatechin Gallate Library and the Growth-Inhibitory Effects of these Compounds on Melanoma B16 Cells, Chemistry - An Asian Journal, 2010, Vol.5(10), p.2231-2248 Scheme 2, Scheme 3, Scheme 4, Scheme 5, Scheme 6	6
A		1-5
A	WO 2010/067599 A1 (静岡県公立大学法人) 17.06.2010 (2010 - 06 - 17) 全文	1-6

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/011133

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
KR	10-2020-005886	A	17.01.2020	(ファミリーなし)	
KR	10-1822306	B1	25.01.2018	(ファミリーなし)	
WO	2010/067599	A1	17.06.2010	(ファミリーなし)	