

(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  
2011年6月23日(23.06.2011)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2011/074675 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07H 19/01 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/072791
- (22) 国際出願日: 2010年12月17日(17.12.2010)
- (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 2009-287713 2009年12月18日(18.12.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村形 政利 (MURAKATA, Masatoshi) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 池田 拓真 (IKEDA, Takuma) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 川瀬 朗 (KAWASE, Akira) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永瀬 正弘 (NAGASE, Masahiro) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 木村 伸彰 (KIMURA, Nobuaki) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 武田 直 (TAKEDA, Sunao) [JP/JP]; 〒1158543

東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山本 啓介 (YAMAMOTO, Keisuke) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 鷹野 宏治 (TAKANO, Koji) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 西本昌弘 (NISHIMOTO, Masahiro) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大竹 義仁 (OHTAKE, Yoshihito) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 江村 岳 (EMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 紀藤 康 (KITO, Yasushi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

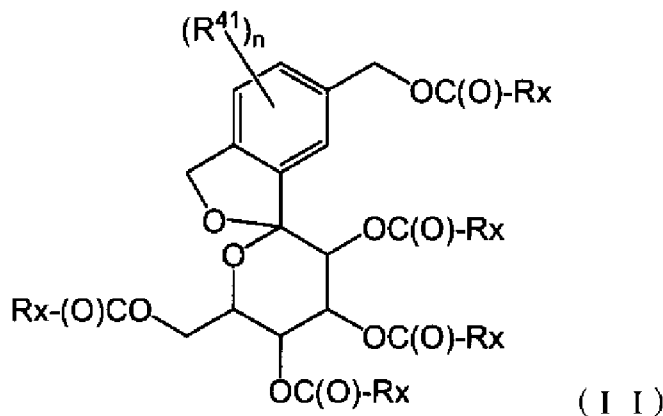
(74) 代理人: 小野 新次郎, 外 (ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF SPIROKETAL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: スピロケタール誘導体の製造方法



(57) Abstract: Provided is a process for the preparation of a spiroketal derivative via a compound represented by general formula (II) [wherein each variable group and each variable number are as defined in the description].

(57) 要約: 本発明により、式 ( I I ) : [式中の変数および変数は、明細書に定義したとおりである] を經由するスピロケタール誘導体の製造方法が提供される。

WO 2011/074675 A1



SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
(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

規則 4.17 に規定する申立て:

— 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に  
関する申立て (規則 4.17(ii))

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

## 発明の名称：スピロケタール誘導体の製造方法

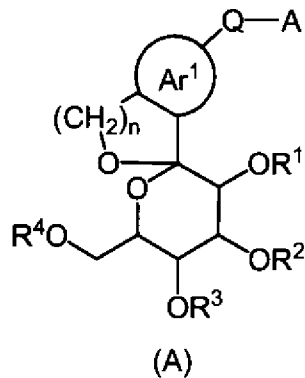
## 技術分野

[0001] 本発明は、スピロケタール誘導体の製造方法、およびスピロケタール誘導体の製造のために有用な合成中間体に関する。

## 背景技術

[0002] 特定の構造を有するスピロケタール誘導体が、糖尿病治療薬の予防または治療に有用であることが知られている（特許文献1～5）。例えば、WO 2006/080421（特許文献1）には、式（A）：

[0003] [化1]



で示される化合物、およびその糖尿病治療薬としての使用が開示されている。

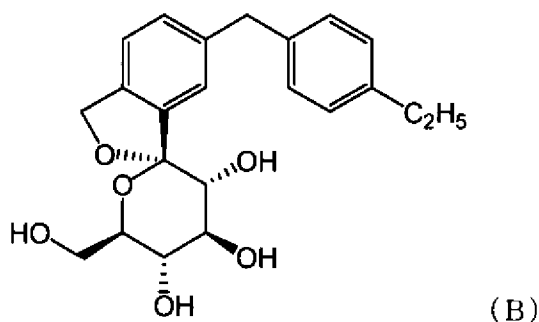
[0004] さらに、特許文献1は式（A）で示される化合物の製造方法を開示しており、スキーム3（特許文献1、第24頁）には、ジプロモベンゼン誘導体をアルキルリチウムと作用させた後、ラクトンとカップリングさせ、さらにスズ化合物に変換し、パラジウム触媒存在下カップリング反応を行い、目的の化合物を得る方法が記載されている。当該文献のスキーム5には、ハライドとのカップリング反応により目的物を得る方法が記載されている。

[0005] WO 2007/140191（特許文献2）および対応の米国出願公報US 2007/0275907（特許文献3）のスキーム4（特許文献2、第

24～25頁、図4)には、ジハロトルエン誘導体を  $n\text{-BuLi}$ 、 $s\text{-BuLi}$ 、 $t\text{-BuLi}$  や  $\text{Mg}$  など処理後に、ラクトンとカップリングさせ、数工程を経た後に、さらにスズ化合物に変換し、ベンジルハライド誘導体とカップリングさせることにより、目的の化合物を得る方法が記載されている。また、特許文献5には、スピロケタール構造を有するチオグルコース誘導体の合成方法が開示されている。

[0006] また、特許文献1には式(B)：

[0007] [化2]



で示される化合物、およびこの化合物が優れたSGLT2阻害活性を有することが記載されている。

## 先行技術文献

## 特許文献

- [0008] 特許文献1：WO2006/080421A1  
特許文献2：WO2007/140191A2  
特許文献3：US2007/0275907A1  
特許文献4：WO2008/013280A1  
特許文献5：WO2008/044762A1

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

- [0009] 上述したとおり、特許文献1のスキーム3および特許文献2のスキーム4には、ジハロベンゼン誘導体からのスピロケタール骨格を有する化合物の製

造スキームが記載されている。しかし、スズ化合物を使用する調製方法は操作が煩雑となり、さらに、不純物として混入する恐れがあるスズ化合物を入念に取り除くための工程が必須となる。また、特許文献1のスキーム5の方法は、ベンジルハライドのような不安定中間体を經由し、保護基の導入および除去の工程が必要となる。従って、当該文献に開示されたいずれの方法も工業的製造方法として不向きである。さらに、上記特許文献には、当該製造スキームについての具体的な実施例は何ら開示されておらず、医薬品の原料として使用する式(A)および(B)の化合物の工業的製造に適した効率的かつ簡便な製造方法は知られていなかった。

[0010] 本発明の目的は、医薬品の原料として使用するスピロケタール誘導体の工業的製造に適した効率的かつ簡便な製造方法、および有用な合成中間体を提供することである。

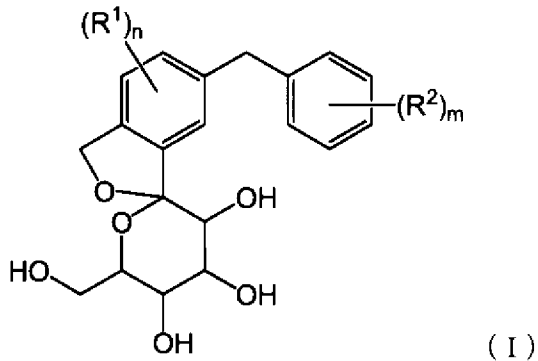
#### 課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、短工程かつ高収率で目的のスピロケタール誘導体を効率的に製造する方法を見出し、本発明を完成させた。本発明は、有毒な有機スズ化合物の使用およびその除去のための精製操作を必要とせず、また、例えば、ベンジルハライドのような不安定中間体を經由せずに目的のスピロケタール誘導体を製造する方法を提供するものである。また、カップリング反応の脱離基の導入と、保護基の導入を一工程で行うことができ、さらにカップリング反応の生成物は結晶性がよいため、さらなる変換を行うことなく効果的な精製が可能である点においても、本発明の製造方法は効率的であり、大量合成法、特に、医薬品原料の工業的製法として適している。

[0012] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式(I)：

[0013]

[化3]



[式中、 $n$ は0～3から選択される整数であり、 $m$ は0～5から選択される整数であり；

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよいアリール、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、シアノ、ハロゲン原子、ニトロ、メルカプト、 $-OR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=O)R^35$ 、 $-CR^36=NOR^37$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、および $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され； $n$ が2以上の場合、 $R^1$ はそれぞれ同一であっても、異なってもよく； $m$ が2以上の場合、 $R^2$ はそれぞれ同一であっても、異なってもよく；または、隣接する炭素原子上に存在する2つの $R^1$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；隣接する炭素原子上に存在する2つの $R^2$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

$p$ は、0～2から選択される整数であり； $q$ は、1および2から選択され

る整数であり；

$R^3$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であり；

$R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、および $-C(=O)R^{15}$ から選択され；

$R^6$ は、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただし、 $p$ が0の場合、 $R^6$ はさらに $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であってもよく；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、および $-C(=O)R^{15}$ から選択され；

$R^9$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ であり；

$R_a$ は、それぞれ独立に、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン原子、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{38}$ 、 $-SR^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{27}$ 、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、カルボキシ、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-CR^{31}=NOR^{32}$ 、シアノ、および $-S(O)_rNR^{33}R^{34}$ から選択され；

$r$ は、1および2から選択される整数であり；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、および $R^{25}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

$R^{15}$ および $R^{30}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $-S i R^{23} R^{24} R^{25}$ 、および $-C(=O) R^{30}$ から選択され；

$R^{26}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O) R^{30}$ 、または $-S i R^{23} R^{24} R^{25}$ であり；

$R^{27}$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-S i R^{23} R^{24} R^{25}$ 、または $-C(=O) R^{30}$ であり；

$R^{31}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、または $C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

$R^{32}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-S i R^{23} R^{24} R^{25}$ 、または $-C(=O) R^{30}$ であり；

$R^{35}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R^{36}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、または $C_{2-10}$ アルキニルであり；

$R^{37}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-S i R^{12} R^{13} R^{14}$ 、または $-C(=O) R^{15}$ であり；

$R^{38}$ は、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、 $-S i R^{23} R^{24} R^{25}$ 、または $-C(=O) R^{30}$ である]

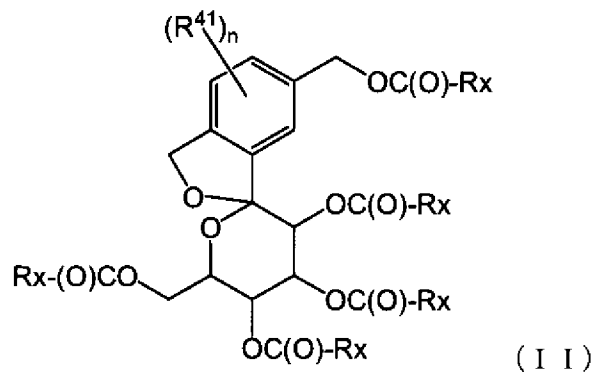
の化合物を製造する方法であって；

工程 a) 式 (I I) ；

[0014]



[化4]

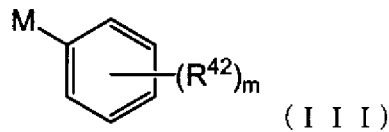


[式中、 $R_x$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アリールオキシ、およびヘテロアリールオキシから選択され；

$R^{41}$ は、 $R^1$ として既に定義した基であり、ただし当該基は1以上の保護基を有していてもよく； $n$ は既に定義したとおりである]

の化合物を、式 ( I I I ) :

[0015] [化5]



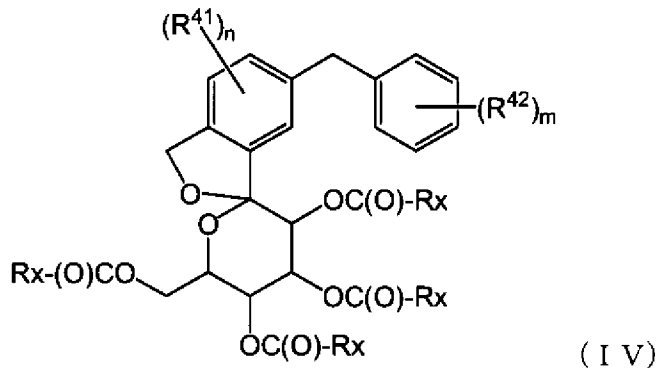
[式中、 $M$ は、 $B(R^{100})_2$ 、 $ZnR^{100}$ 、および $MgR^{100}$ から選択され、 $R^{100}$ は、独立に、 $-OR^{101}$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $F$ から選択され、ここで、 $R^{101}$ は水素原子および $C_{1-12}$ アルキルから選択され、または、 $B(R^{100})_2$ は、5または6員環の環状ボロン酸エステルを形成していてもよく、

$R^{42}$ は、 $R^2$ として既に定義した基であり、ただし当該基は1以上の保護基を有していてもよく、 $m$ は既に定義したとおりである]

の化合物と反応させて、式 ( I V ) :

[0016]

[化6]



[式中、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R_x$ 、 $n$ 、および $m$ は既に定義したとおりである]  
 の化合物を得る工程；および  
 工程 b) 保護基を除去することにより、式 ( I V ) の化合物を式 ( I ) の化合物に変換する工程；  
 を含み、さらに、上記工程中、および／またはその前後の任意の段階において、保護基を導入する工程、および／または保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法が提供される。

[0017] 本明細書において使用される用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

[0018] 用語「 $C_{1-10}$ アルキル」は、炭素数 1～10 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $s$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなど、さらに一部に環状構造を有するシクロプロピルメチル、およびシクロヘキシルメチルなども含まれる。 $C_{1-10}$ アルキルには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-4}$ アルキルが含まれる。

[0019] 用語「 $C_{1-6}$ アルキル」は、炭素数 1～6 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$

ーブチル、sーブチル、iーブチル、tーブチル、nーペンチル、3ーメチルブチル、2ーメチルブチル、1ーメチルブチル、1ーエチルプロピル、nーヘキシル、4ーメチルペンチル、3ーメチルペンチル、2ーメチルペンチル、1ーメチルペンチル、3ーエチルブチル、および2ーエチルブチルなど、さらに一部に環状構造を有するシクロプロピルメチル、およびシクロペンチルメチルなどが含まれる。C<sub>1-6</sub>アルキルには、さらに、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびC<sub>1-3</sub>アルキルが含まれる。

[0020] 用語「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」は、炭素数3~10の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびメチルシクロプロピルなどが含まれる。C<sub>3-10</sub>シクロアルキルには、さらに、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、およびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルが含まれる。

[0021] 用語「C<sub>2-10</sub>アルケニル」は、炭素数2~10の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル（ビニル）、1ープロペニル、2ープロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3ーブテニル（ホモアリル）、および1, 4ーペンタジエン-3-イルなどが含まれる。C<sub>2-10</sub>アルケニルには、さらに、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニル、およびC<sub>2-4</sub>アルケニルが含まれる。

[0022] 用語「C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル」は、炭素数3~10の環状アルケニル基を意味し、例えば、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルなどが含まれ、C<sub>5-10</sub>シクロアルケニルなどが含まれる。

[0023] 用語「C<sub>2-10</sub>アルキニル」は、炭素数2~10の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1ープロピニル、および2ープロピニルなどが含まれる。「C<sub>2-10</sub>アルキニル」には、さらに、直鎖状または分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルキニル、およびC<sub>2-4</sub>アルキニルが含まれる。

[0024] 用語「C<sub>1-10</sub>アルコキシ」は、アルキル部分として炭素数1~10の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポキシ、nーブトキシ、s

ーブトキシ、*i*ーブトキシ、*t*ーブトキシ、*n*ーペントキシ、3ーメチルブトキシ、2ーメチルブトキシ、1ーメチルブトキシ、1ーエチルプロポキシ、*n*ーヘキシルオキシ、4ーメチルペントキシ、3ーメチルペントキシ、2ーメチルペントキシ、1ーメチルペントキシ、3ーエチルブトキシ、および2ーエチルブトキシなどが含まれる。 $C_{1-10}$ アルコキシには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルコキシ、および $C_{1-4}$ アルコキシが含まれる。

[0025] 用語「 $C_{1-6}$ アルコキシ」は、アルキル部分として炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*ープロポキシ、*i*ープロポキシ、*n*ーブトキシ、*s*ーブトキシ、*i*ーブトキシ、*t*ーブトキシ、*n*ーペントキシ、3ーメチルブトキシ、2ーメチルブトキシ、1ーメチルブトキシ、1ーエチルプロポキシ、*n*ーヘキシルオキシ、4ーメチルペントキシ、3ーメチルペントキシ、2ーメチルペントキシ、1ーメチルペントキシ、3ーエチルブトキシ、および2ーエチルブトキシなどが含まれる。 $C_{1-6}$ アルコキシには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、および $C_{1-3}$ アルコキシが含まれる。

[0026] 用語「 $C_{1-10}$ アルキルアミノ」は、アルキル部分として炭素数1~10の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*ープロピルアミノ、*i*ープロピルアミノ、*n*ーブチルアミノ、*s*ーブチルアミノ、*i*ーブチルアミノ、および*t*ーブチルアミノなどが含まれる。 $C_{1-10}$ アルキルアミノには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキルアミノ、および $C_{1-4}$ アルキルアミノが含まれる。

[0027] 用語「ジ( $C_{1-10}$ アルキル)アミノ」は、アルキル部分として炭素数1~10の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該アルキル部分は同一であっても異なってもよく、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(*n*ープロピル)アミノ、ジ(*i*ープロピル)アミノ、ジ(*n*ーブチル)アミノ、ジ(*s*ーブチル)アミノ、ジ(*i*ー

ブチル) アミノ、ジ (t-ブチル) アミノ、エチル (メチル) アミノ、メチル (n-プロピル) アミノ、メチル (i-プロピル) アミノ、n-ブチル (メチル) アミノ、s-ブチル (メチル) アミノ、i-ブチル (メチル) アミノ、および t-ブチル (メチル) アミノなどが含まれる。ジ (C<sub>1-10</sub>アルキル) アミノには、さらに、直鎖状または分岐鎖状のジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ、およびジ (C<sub>1-4</sub>アルキル) アミノが含まれる。

[0028] 用語「C<sub>1-10</sub>アルキルチオ」は、アルキル部分として炭素数 1~10 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、および t-ブチルチオなどが含まれる。C<sub>1-10</sub>アルキルチオには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、および C<sub>1-4</sub>アルキルチオが含まれる。

[0029] 本明細書において使用される用語「飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル」は、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、または不飽和の 4~10 員ヘテロ環式基を意味する。ヘテロシクリルの例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、トリアジニル、キノリル、キノキサリル、キナゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、モルホルル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。

[0030] 用語「アリール」は、特に限定されないが、炭素数 6~14、例えば炭素数 6~10 の芳香族炭素環式基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、および 2-ナフチルなどが含まれる。

[0031] 用語「アリールオキシ」は、特に限定されないが、上記アリール基をアリール部分として有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシ、および 2-ナフトキシなどが含まれる。

[0032] 用語「アラルキル」としては、特に限定されないが、例えば、アリール C<sub>1</sub>

$C_{1-6}$ アルキルが挙げられる。アリール $C_{1-6}$ アルキルは、アリール部分として既に定義した炭素数6~14、例えば炭素数6~10の芳香族炭素環式基により置換された $C_{1-6}$ アルキル基を意味し、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、および2-ナフチルメチルなどが含まれる。

[0033] 用語「ヘテロアリール」は、特には限定されないが、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、4~10員の芳香族ヘテロ環式基を意味する。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、トリアジニル、キノリル、キノキサリル、キナゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびトリアゾリルなどが挙げられる。

[0034] 用語「ヘテロアリールオキシ」は、特には限定されないが、ヘテロアリール部分として既に定義した窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、4~10員の芳香族ヘテロ環式基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、トリアジニルオキシ、キノリルオキシ、キノキサリルオキシ、キナゾリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、およびトリアゾリルオキシなどが挙げられる。

[0035] 用語「ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル」は、特には限定されないが、ヘテロアリール部分として既に定義した、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、4~10員の芳香族ヘテロ環式基により置換された $C_{1-6}$ アルキル基を意味し、例えば、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピラジルメチル、トリアジニルメチル、キノリルメチル、キノキサリルメチル、キナゾリルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、ピラゾリルメチル、イミダゾリルメチル、およびトリアゾリルメチルなどが挙げられる。

[0036] 用語「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル」は、特には限定されないが、上記 $C_{1-6}$ アルコキシをアルコキシ部分として有する、炭素数1~6のアルキル基

を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、および1-メトキシ-1-メチルエチルなどが挙げられる。

[0037] 用語「アリールメトキシ $C_{1-6}$ アルキル」は、特には限定されないが、上記アリールをアリール部分として有するアリールメトキシ $C_{1-6}$ アルキルを意味し、例えば、ベンジルオキシメチルなどが挙げられる。

[0038] 用語「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」は、特には限定されないが、上記 $C_{1-6}$ アルキルをアルキル部分として有するカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、およびピバロイルなどが挙げられる。

[0039] 用語「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル」は、特には限定されないが、上記 $C_{1-6}$ アルコキシをアルコキシ部分として有するカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0040] 用語「アリールセレニル」は、特には限定されないが、上記アリールをアリール部分として有するアリールセレニルを意味し、例えば、フェニルセレニル(PhSe-)などが挙げられる。

[0041] 用語「Ph」はフェニルを意味する。

[0042] 用語「 $C_{1-10}$ アルキレン基」は、炭素数1~10の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、3-メチルブチレン、2-メチルブチレン、1-メチルブチレン、1-エチルプロピレン、ヘキシレン、4-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、1-メチルペンチレン、3-エチルブチレン、および2-エチルブチレンなど、さらに一部に環状構造を有するシクロプロピルメチレン、およびシクロヘキシルメチレンなども含まれる。 $C_{1-10}$ アルキレンには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の $C_{1-6}$ アルキレン、および $C_{1-4}$ アルキレンが含まれる。

[0043] 本明細書において使用される用語「炭素環」は、特に限定されないが、炭素数6~14、例えば炭素数6~10の、飽和、部分不飽和、または不飽和の炭化水素環を意味し、例えば、シクロヘキサン、ベンゼン、およびナフタ

レンなどが含まれる。

- [0044] 本明細書において使用される用語「ヘテロ環」は、特に限定されないが、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、または不飽和の4～10員のヘテロ環を意味する。ヘテロ環の例としては、ピリジン、ピペリジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、キノリン、キノキサリン、キナゾリン、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、およびトリアゾールなどが挙げられる。
- [0045] 本明細書において使用される用語「5または6員環の環状ボロン酸エステル」は、環に含まれる原子数が5または6の環状ボロン酸エステルであれば特に限定されず、例えば、環原子が炭素原子、酸素原子およびホウ素原子からなる環状ボロン酸エステルが挙げられる。B(R<sup>100</sup>)<sub>2</sub>の例としては、[1, 3, 2] ジオキサボロラニル、または[1, 3, 2] ジオキサボリナニルなどが挙げられる。
- [0046] 本明細書において式-SiR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、式-SiR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、および式-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>などにより特定される置換シリル基は、特に限定されず、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、および*tert*-ブチルジフェニルシリルなどが含まれる。
- [0047] 本発明において定義されるR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、特に限定はされないが、例えば、それぞれ独立に、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいC<sub>2-10</sub>アルケニル、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルケニル、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいC<sub>2-10</sub>アルキニル、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよいアリール、1以上のR<sub>a</sub>により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、および-SiR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>から選択される。より好ましくは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、



$C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、および $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ から選択される。本発明において、 $n$ および $m$ が0の場合、ベンゼン環上に $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ存在しない。本発明の1つの態様において、 $n$ が0であり、 $m$ が0または1であり、 $R^2$ が $C_{1-4}$ アルキルである。

[0048]  $R^1$ および $R^2$ として定義されるハロゲン原子は、好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

[0049] 本発明において、 $R^1$ および $R^2$ として定義される基が保護可能な基、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル、アミノ、またはメルカプトなどを有する場合、当該基は、保護基により保護されていてもよい。各基に導入する保護基の選択、ならびに保護基の導入および除去の操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2006年)」の記載に基づいて行うことができる。 $R^1$ および $R^2$ として定義される基に1以上の保護基を導入して形成される基は、 $R^{41}$ および $R^{42}$ の定義に含まれる。

[0050]  $R^1$ および/または $R^2$ にヒドロキシが含まれる場合の保護基の例としては、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ などの基が挙げられ；

ここで、 $R^{51}$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{56}$ により置換されていてもよいアリール、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、およびアリールセレニルから選択され；

$R^{52}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルコキシから選択され；

$R^{53}$ および $R^{55}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

$R^{54}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $C_{1-10}$ アルコキシにより置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、1以上の $R^{57}$ により置換さ

れていてもよいアミノ、1以上のアリーールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、または1以上のニトロにより置換されていてもよいアリーールオキシであり；

$R^{56}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリーール、およびヘテロアリーールから選択され；

$R^{57}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリーールから選択される。

[0051] ヒドロキシ基の保護基の好ましい例としては、メチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル、6-メトキシテトラヒドロピラン-2-ニル、テトラヒドロチオピラニル、6-メトキシテトラヒドロチオピラン-2-ニル、テトラヒドロフラニル、5-メトキシテトラヒドロフラン-2-ニル、テトラヒドロチオフラン-2-ニル、5-メトキシテトラヒドロチオフラン-2-ニル、1-エトキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、tert-ブチル、アリル、ビニル、トリフェニルメチル（トリチル）、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、イソブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、およびtert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0052]  $R^1$ および/または $R^2$ にアミノ基が含まれる場合の保護基の例としては、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、または $-C(=O)R^{54}$ などが挙げられ、ここで、 $R^{51} \sim R^{54}$ は既に定義したとおりである。アミノ基の保護基の好ましい例としては、ベンジルなどが挙げられ、また、1級アミノ基は、フタル酸イミド基、コハク酸イミド基、またはピロリジル基に変換して保護することもできる。

[0053] R<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>にカルボキシ基が含まれる場合のカルボキシ基の保護基の例としては、1以上のR<sup>51</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>などのエステル形成基（ここで、R<sup>51</sup>およびR<sup>53</sup>は既に定義したとおりである）、または-NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>などのアミド形成基（ここで、R<sup>58</sup>およびR<sup>59</sup>はそれぞれ独立して、1以上のR<sup>51</sup>により置換していてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、および-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>から選択され、ここで、R<sup>51</sup>およびR<sup>53</sup>は既に定義したとおりである）などが挙げられる。保護基の導入によるカルボキシの好ましい変換例としては、エチルエステル、ベンジルエステル、およびt-ブチルエステルなどが挙げられる。

[0054] 上記工程bにおいて除去される「保護基」は、式(IV)の化合物に含まれる基-C(O)-R<sub>x</sub>および、R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>に含まれていてもよい保護基のすべてまたはいずれかを意味する。

[0055] 上記式(III)の化合物と式(III)の化合物を反応させて式(IV)の化合物を得る工程(工程a)は、適当な触媒の存在下で行うことができる。当該触媒の例としては、パラジウム触媒、例えば、PdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、またはNiCl<sub>2</sub>(dppf)などを用いることができる。当該触媒は、例えば、基質の量に対して0.01~50mol%、好ましくは0.1~30mol%、より好ましくは1~10mol%の量で使用される。上記触媒のうち、例えば、PdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>は、N. E. CHEMICALから購入により入手可能である。

[0056] また工程aの1つの態様においては、金属化合物およびリガンドを反応に添加することにより、反応系中で形成する錯体が触媒として作用し、目的の反応が進行する。当該錯体の形成において、反応系中に含まれる工程aの反応基質、塩基などの試薬、および溶媒などが、金属化合物に作用することにより錯体が形成する場合があり、このような錯体も本工程の触媒に含まれる。金属化合物の例としては、[Pd(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)(cod)]BF<sub>4</sub>、P

$\text{PdBr}_2(\text{cod})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ などが挙げられる。また、リガンドの例としては、トリアリールホスフィン（例えば、 $\text{PPh}_3$ など）、トリアルキルホスフィン（例えば、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ など）、アリールジアルキルホスフィン、アルキルジアリールホスフィン、（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（略記； $\text{dppf}$ ）、 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ （ここで、 $n$ は2~10である）、（オキシジ-2,1-フェニレン）ビス（ジフェニルホスフィン）【例えば、 $\text{DPEphos}$ 】、ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン【例えば、 $\text{Xantphos}$ 】、およびビス（ジアルキルホスフィノ）キサンテン【例えば、 $\text{Cy-Xantphos}$ 】などが挙げられる。当該金属化合物は、例えば、基質の量に対して0.01~50mol%、好ましくは0.1~30mol%、より好ましくは1~10mol%の量で使用される。当該リガンドは、例えば、基質の量に対して0.01~200mol%、好ましくは0.01~120mol%、より好ましくは1~40mol%の量で使用される。上記金属化合物のうち、例えば、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ はAldrichから、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ はAldrichまたはN. E. CHEMCATから、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ はAldrichから、 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ はAldrichから、 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ はAldrichから購入により入手可能である。また、上記金属化合物のうち、例えば、 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdBr}_2(\text{cod})$ 、 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{cod})]\text{BF}_4$ の調製方法は文献に記載されている。 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ ：T. Hayashiら、Chem. Lett.、1980年、第6巻、767-768頁； $\text{PdBr}_2(\text{cod})$ ：D. Drewら、Inorg. Synth. 1972年、第13巻、47-55頁； $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{cod})]\text{BF}_4$ ：D. A. Whiteら、Inorg. Synth. 1972年、第13巻、55頁。

[0057] 上記工程は、好ましくは塩基の存在下で行われる。使用される塩基の例としては、炭酸塩（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、

炭酸水素ナトリウム、および炭酸セシウム)、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、リン酸塩(例えば、リン酸カリウム)、フッ化塩(フッ化セシウム)、アルコキシド(例えば、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、およびナトリウム *t*-ペントキシド)、アミド塩(例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド、およびカリウムヘキサメチルジシラジド)などが挙げられる。当該塩基は、例えば、基質の量に対して0.1~50当量、好ましくは0.5~20当量、より好ましくは1~5当量で使用される。

[0058] 工程 a)における反応は、溶媒中で行うことができる。溶媒の例としては、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*t*-ブタノール、および *t*-アミルアルコールなどの  $C_{1-10}$  アルコールなど)、エーテル類(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、および *t*-ブチルメチルエーテルなど)、アミド類(DMF、DMA、*N*-メチルピロリドンなど)、ハロゲン化合物(クロロホルム、およびジクロロメタンなど)、炭化水素類(ヘキサン、およびヘプタンなど)などが挙げられる。工程 a)の反応温度および反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、当該反応は、例えば20~300℃、好ましくは30~120℃、より好ましくは70~90℃の範囲で、また例えば0.1~24時間、好ましくは0.3~5時間、より好ましくは0.5~2時間の範囲で行われる。触媒活性の維持による収率向上およびコスト低減の観点から、反応は好ましくは、窒素またはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行われ、反応系中の酸素を除去するために反応混合液中に不活性ガスをバブリングした後に反応を開始するのが望ましい。工程 a)における反応は、例えば、桑野ら、*Organic Letters*、2005年、第9巻、第5号、945~947頁; および桑野ら、*Chem. Commun.* 2005年、5899~5901頁などを参照して行うことができる。

[0059] 工程 b)の反応は、除去する保護基により当該技術分野において知られた

方法を選択して行うことができ、例えば、「Green and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons, 2006年)」に記載の試薬および反応条件を使用することができる。例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、および三臭化ホウ素などの酸またはルイス酸；水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、および炭酸カリウムなどの塩基；ブチルリチウム、およびグリニャール試薬などの有機金属試薬；水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムホウ素、および水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属ヒドライド試薬；三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体-エタンチオール、ハロゲン化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム、ハロゲン化アルミニウム-チオール、およびハロゲン化アルミニウム-スルフィドなどのルイス酸と求核試薬の組み合わせた試薬；炭素担持パラジウム、白金、均一系パラジウム錯体、均一系ルテニウム錯体、および均一系ロジウム錯体などの触媒を使用する水素添加などを使用して行うことができる。

[0060] 当該反応により、式(IV)の化合物に含まれる基-C(O)-R<sub>x</sub>が除去される。また、R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>に含まれていてもよい保護基のすべてまたはいずれかが除去される。

[0061] 本発明の1つの態様において、上記式(II)においてR<sub>x</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アリールオキシ、およびヘテロアリールオキシであり、例えば、t-ブチル、およびメトキシが挙げられる。また、上記式(II)において好ましいR<sub>x</sub>としては、メトキシが挙げられる。

[0062] 本発明の1つの態様において、上記式(II)および式(IV)におけるR<sub>x</sub>は同一の基を表す。R<sub>x</sub>の例としては、t-ブチル、およびメトキシが挙げられる。

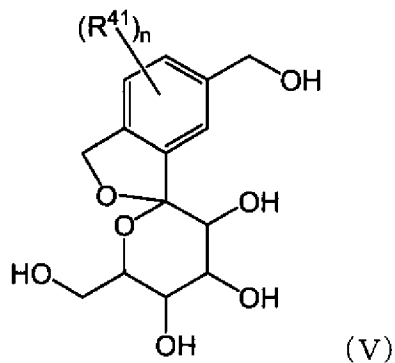
[0063] 式(III)の化合物は、クロスカップリング反応を行うのに適した有機

金属試薬であれば特に限定されない。また、式 ( I I I ) の化合物はアト錯体、例えば、 $A r B F_3 K$ 、および  $A r B ( O R^{101} )_2 M e Z n C l$  (式中、 $A r$  は式 ( I I I ) のベンゼン環部分を示す) を形成していてもよい。

[0064] 本発明の1つの態様において、上記式 ( I I I ) において、 $M$  は  $B ( O H )_2$  である。

[0065] 本発明の別の側面によれば、上記の製造方法において、式 ( V ) :

[0066] [化7]



[式中、 $R^{41}$  および  $n$  は、既に定義したとおりである]

の化合物を前記式 ( I I ) の化合物に変換する工程をさらに含む製造方法が提供される。

[0067] 式 ( V ) の化合物の式 ( I I ) の化合物への変換は、式  $L - C ( O ) R_x$  (式中、 $L$  はハロゲン原子 (塩素原子、および臭素原子など) などの脱離基であり、 $R_x$  は既に定義したとおりである)、または式  $[ R_x C ( O ) ]_2 O$  (式中、 $R_x$  は既に定義したとおりである) で表される試薬を使用して、通常の操作により達成することができる。好ましい試薬の例としては、クロロギ酸エステル (例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、およびクロロギ酸イソプロピルなど)、カルボニルクロリド (例えば、アセチルクロリドなど)、ジアルキルジカーボネート (例えば、ジメチルジカーボネートなど)、酸無水物 (例えば、無水酢酸など) が挙げられる。当該反応は好ましくは塩基の存在下で行われる。当該塩基の例としては、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、 $N, N -$

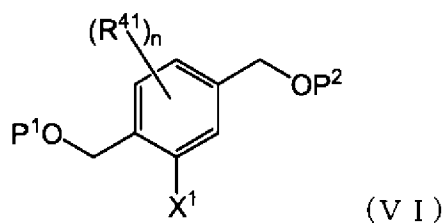
ジメチルアニリン、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、エチルジイソプロピルアミン、ルチジン、およびモルホリンなど)、無機塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウムなど)が挙げられる。

[0068] 当該工程の反応は、溶媒中で行うことができる。溶媒の例としては、ニトリル類(例えば、アセトニトリルなど)、エーテル類(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、およびt-ブチルメチルエーテルなど)、アミド類(DMF、DMA、およびN-メチルピロリドンなど)、ハロゲン化合物(クロロホルム、およびジクロロメタンなど)、炭化水素類(ヘキサン、およびヘプタンなど)などが挙げられる。当該工程の反応温度および反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、当該反応は、例えば-20~50℃、好ましくは-10~25℃の範囲で、また例えば1~10時間、好ましくは2~4時間の範囲で行われる。

[0069] 本発明のさらに別の側面によれば、上記の製造方法において、式(VI)

:

[0070] [化8]



[式中、X<sup>1</sup>は、臭素原子およびヨウ素原子から選択され；

P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、金属イオン、水素原子、またはヒドロキシ基の保護基から選択され；

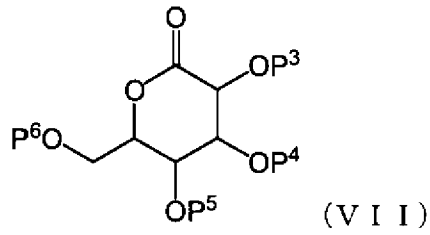
R<sup>41</sup>およびnは既に定義したとおりである]

の化合物を有機金属試薬で処理し、その後、式(VII)：

[0071]



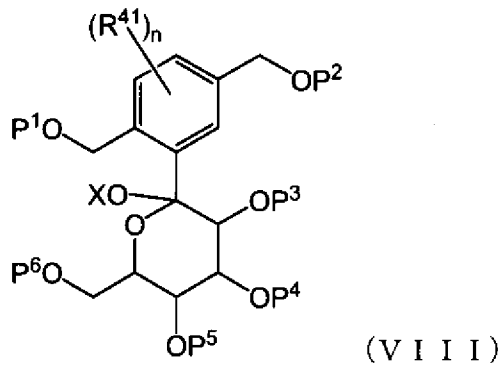
[化9]



[式中、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、ヒドロキシ基の保護基から選択され；または、 $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基であってもよい]

を反応させて、式(VIII)：

[0072] [化10]



[式中、 $R^{41}$ 、 $n$ 、 $P^1$ 、 $P^2$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、既に定義したとおりであり；

$X$ は、金属イオン、または水素原子である]

の化合物を得る工程；および

式(VIII)の化合物を、上記式(V)の化合物に変換する工程；

をさらに含む製造方法が提供される。

[0073]  $P^1$ 、 $P^2$ 、および $X$ において定義される金属イオンとは、アルコキシドイオンのカウンターイオンとなる金属イオンを意味し、例えば、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、およびマグネシ

ウムイオンなどのアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、および亜鉛イオンなどが挙げられ、他の金属と錯体を形成していてもよい。当該金属イオンには、例えば、本発明で使用する有機金属試薬をヒドロキシ基に作用させて生じる金属イオン（例えば、リチウムイオン、マグネシウムイオン、および亜鉛イオン）などが含まれる。

[0074] P<sup>1</sup>~P<sup>6</sup>の定義に含まれる「ヒドロキシ基の保護基」は、通常ヒドロキシ基の保護基として使用される基であれば特に限定されず、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2006年)」に記載された保護基が含まれる。ヒドロキシ基の保護基としては、既に定義した保護基、例えば、1以上のR<sup>51</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、1以上のR<sup>52</sup>により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>、-C(=O)R<sup>54</sup>、および-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>などの基が挙げられる。ヒドロキシ基の保護基の例としては、メチル、ベンジル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1-エトキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、tert-ブチル、アリル、ビニル、トリフェニルメチル(トリチル)、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、イソブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、およびtert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0075] 本明細書において使用される用語「2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基」は、2つのヒドロキシ基の酸素原子を連結する2価の基、例えば、C<sub>1-10</sub>アルキレン基（例えば、メチレン、メチルメチレン、およびジメチルメチレンなど）、およびカルボニル基などを意味する。

[0076] 本発明の1つの態様において、式(VI)、式(VII)、および式(VIII)において、 $P^1$ および $P^2$ は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され、

$P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され；または $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の $C_{1-10}$ アルキレン基、またはカルボニル基であってもよく；

ここで、 $R^{51}$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{56}$ により置換されていてもよいアリール、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、およびアリールセレニルから選択され；

$R^{52}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルコキシから選択され；

$R^{53}$ および $R^{55}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

$R^{54}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $C_{1-10}$ アルコキシにより置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、1以上の $R^{57}$ により置換されていてもよいアミノ、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、または1以上のニトロにより置換されていてもよいアリールオキシであり；

$R^{56}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{57}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され

;

Xは、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である。

[0077] 本発明の1つの態様において、式(VI)、式(VII)、式(VIII)において、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールメトキシC<sub>1-6</sub>アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、基-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>、アラルキル、および基-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>、およびP<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールメトキシC<sub>1-6</sub>アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、基-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>、アラルキル、基-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、およびtert-ブチルから選択され；または、P<sup>3</sup>およびP<sup>4</sup>、P<sup>4</sup>およびP<sup>5</sup>、ならびにP<sup>5</sup>およびP<sup>6</sup>は一緒になって、-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、および-CHPh-から選択される2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基を表してもよく；

R<sup>53</sup>およびR<sup>55</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-10</sub>アルキル、およびアリールから選択され；

Xは、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である。

[0078] 本発明の1つの態様において、式(VI)、式(VII)、式(VIII)において、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>が、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、テトラヒドロフラニル、またはトリフェニルメチルから選択され；

P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>、およびP<sup>6</sup>が、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロ

ピラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択される。

[0079] 式(VI)の化合物の処理に使用する有機金属試薬は、ベンゼン環上でのハロゲン金属交換反応を行うのに適した有機金属試薬であれば特に限定されず、例えば、 $C_{1-10}$ アルキルリチウム（例えば、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、および *t*-ブチルリチウムなど）、 $C_{1-10}$ アルキルマグネシウムハライド（例えば、*n*-ブチルマグネシウムクロリド、およびイソプロピルマグネシウムクロリドなど）、およびジ $C_{1-10}$ アルキルマグネシウム（例えば、ジ-*n*-ブチルマグネシウムなど）などが含まれる。上記有機金属試薬は、無機塩または有機塩（例えば、リチウムクロリド、リチウムブロミド、リチウムヨード、リチウムフロリド、リチウムトリフレート、マグネシウムクロリド、マグネシウムブロミド、およびマグネシウムトリフレートなど）の存在下に使用してもよく、無機塩または有機塩との混合物として使用してもよい。当該有機金属試薬として、例えば、特許文献WO 01/057046の11頁から17頁に記載された、マグネシウム化合物と有機リチウム化合物との混合物または反応生成物が挙げられる。当該有機金属試薬の例として、以下の試薬の混合物または反応生成物が挙げられる：ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウム、ジブチルマグネシウムとブチルリチウム、ブチルマグネシウムブロミドとブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミドとリチウムクロリド、ジブチルマグネシウムとエトキシリチウム、ジブチルマグネシウムとブトキシリチウム、ジブチルマグネシウムとリチウムヘキサメチルジシラジド、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとリチウムクロリド、ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとエトキシリチウム、ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとリチウムヘキサメチルジシラジド、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとエトキシリチウム。

[0080] また、当該有機金属試薬のその他の例として、塩化亜鉛とブチルリチウム、およびジエチル亜鉛と *n*-ブチルリチウムの混合物または反応生成物、な

らびに日本特許公開公報 2004-292328 に記載の有機亜鉛錯体などが挙げられる。

[0081] 例えば、上記式 (V I) の化合物の有機金属試薬による処理では、*n*-ブチルリチウムが使用される。また、当該処理においては 1 種類以上の添加剤をさらに加えてもよい。例えば、式 (V I) の化合物の有機金属試薬による処理において、有機リチウム試薬 (例えば、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、および *t*-ブチルリチウムなどの  $C_{1-10}$  アルキルリチウム) の他にハロゲン化マグネシウム (例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、およびフッ化マグネシウムなど; 好ましくは  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  など) をさらに加えてもよい。また、有機リチウム試薬を添加した後にハロゲン化マグネシウムを加え、その後、式 (V I I) の化合物と反応させてもよい。なお、ハロゲン化マグネシウムのうち、 $MgBr_2 \cdot OEt_2$  は、例えば Boulder Scientific Co Inc. より購入した試薬を使用することができる。

[0082] 本発明の 1 つの態様において、有機金属試薬は、 $C_{1-10}$  アルキルリチウム、 $C_{1-10}$  アルキルマグネシウムハライド、ジ  $C_{1-10}$  アルキルマグネシウムから選択されるか; または、以下の組合せ:

ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウム;

イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウム;

ジブチルマグネシウムとブチルリチウム;

ブチルマグネシウムブロミドとブチルリチウム;

イソプロピルマグネシウムブロミドとリチウムクロリド;

ジブチルマグネシウムとエトキシリチウム;

ジブチルマグネシウムとブトキシリチウム;

ジブチルマグネシウムとリチウムヘキサメチルジシラジド;

イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとリチウムクロリド

;

ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとエトキシリチウム;

ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとリチウムヘキサメチルジシラジド；

イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとエトキシリチウム；

塩化亜鉛とブチルリチウム；および

ジエチル亜鉛と *n*-ブチルリチウム；

から選ばれる試薬の混合物または反応生成物である。

[0083] 本発明の更に1つの態様において、式(V I)の化合物を有機リチウム試薬とハロゲン化マグネシウムにより処理し、式(V I I)の化合物を反応させる。更に1つの態様として、ハロゲン化マグネシウムは、式(V I)の化合物の有機金属試薬による処理において、有機リチウム試薬を反応系に添加した後に加えられる。

[0084] 本発明の更に1つの態様において、有機リチウム試薬がC<sub>1-10</sub>アルキルリチウムから選択され、ハロゲン化マグネシウムが塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、およびフッ化マグネシウムから選択される。

[0085] 上記式(V I)の化合物において、X<sup>1</sup>は、例えば、臭素原子である。また、上記式(V I)および式(V I I I)の化合物において、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>の例としては、例えば、リチウムイオン、水素原子、および例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチルなど）、アリールメトキシC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、ベンジルオキシメチルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、基-Si(R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリルなど）、アラルキル（例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリチルなど）、基-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>などの保護基が挙げられる。P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、

および1-メトキシ-1-メチルエチルなど)などの保護基である。

[0086] 上記式(VI)の化合物の有機金属試薬による処理は、ハロゲン金属交換反応に適した溶媒を使用して行うことができる。当該溶媒の例としては、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、およびジメトキシエタンなど)、炭化水素類(例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、およびトルエンなど)、*N,N*-テトラメチルエチレンジアミン、*N,N*-テトラメチルプロパンジアミン、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒が挙げられる。P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>の両方が金属イオンまたは保護基である場合、有機金属試薬は、0.5~1.5当量、例えば、0.8~1.1当量を使用してよく、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>のうち的一方が水素原子であり、他方が金属イオンまたは保護基の場合、有機金属試薬は、1.5~3.0当量、例えば、1.8~2.2当量を使用してもよく、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>の両方が水素原子である場合、有機金属試薬は、2.5~4.0当量、例えば、2.8~3.2当量を使用してもよい。また、反応の位置選択性向上の観点から、有機金属試薬は分割して添加してもよい。

[0087] 有機金属試薬は、例えば、-80~30℃、好ましくは-60~25℃、特に-15~0℃の温度で系中に少しずつ(例えば、滴下して)加えることができる。試薬の添加後、一定時間(例えば、0.1~5時間)、適当な温度下、例えば、-80~20℃、好ましくは、-15~10℃で攪拌して反応を完了させてもよい。

[0088] また、C<sub>1-10</sub>アルキルリチウム(例えば、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、または*t*-ブチルリチウムなど)を用いて行われたハロゲン金属交換反応の後に、別種の有機金属試薬(例えば、*n*-ブチルマグネシウムクロリドと*n*-ブチルリチウム、またはジブチルマグネシウムなど)を加え、適当な温度にて、例えば、-80~30℃、好ましくは-60~25℃、特に-15~0℃で、一定時間、例えば、0.1~5時間、好ましくは0.



5～2時間、反応溶液を攪拌した後、錯体を形成させてもよい。

[0089] 上記式 (V I I) および式 (V I I I) の化合物において、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ の例としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、および1-メトキシ-1-メチルエチルなど）、アリアルメトキシ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、ベンジルオキシメチルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、 $-Si(R^{53})_3$ （例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、および*tert*-ブチルジフェニルシリルなど）、アラルキル（例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、およびトリフェニルメチルなど）、基-B ( $OR^{55}$ )<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、およびピバロイルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、およびベンジルオキシカルボニルなど）、および*tert*-ブチルなどの保護基が挙げられる。また、 $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $-CHPh-$ など）であってもよい。好ましくは、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、基 $-Si(R^{53})_3$ （例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、および*tert*-ブチルジフェニルシリルなど）、ピバロイル、および1-メトキシ-1-メチルエチルから選択される。

[0090] 式 (V I) の化合物を有機金属試薬による処理、およびその後の式 (V I I) の化合物との反応は、例えば、適当な溶媒中の式 (V I) を有機金属試薬で処理した化合物の溶液を、適当な温度下、例えば、 $-100\sim 30^\circ C$ 、好ましくは $-90\sim -10^\circ C$ 、特に $-80\sim 0^\circ C$ で、式 (V I I) の化合物（例えば、1.0～1.1当量）を含む反応液中に少しずつ（例えば、滴下して）加えることにより行うことができる。適当な溶媒の例としては、例え

ば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、およびジメトキシエタンなど）、炭化水素類（例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、およびトルエンなど）など、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒などが挙げられる。式（V I）の化合物の添加後、一定時間（例えば、0.5～5時間）、適当な温度下、例えば、 $-80\sim 0^{\circ}\text{C}$ で攪拌して反応を完了させてもよい。

[0091] 本反応は慣用の手法により後処理を行うことができ、得られる生成物は慣用の手法により精製することにより式（V I I I）の化合物を得ることができるが、製造工程の簡略化、使用する溶媒量の抑制、製造コストの抑制などの観点から、本反応の後処理を行うことなく次の工程を行うことが好ましい。

[0092] 式（V I I I）の化合物において $P^1$ がヒドロキシ基の保護基である場合は、脱保護を行うことにより、 $P^1$ が水素原子である化合物に変換される。本発明の1つの態様において、当該脱保護により、 $P^2\sim P^6$ として導入されている保護基も除去される。脱保護は、当該技術分野において知られた方法を選択することにより行うことができ、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、ピリジニウム

-トルエンスルホネート、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、および三臭化ホウ素などの酸またはルイス酸；水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、および炭酸カリウムなどの塩基；ブチルリチウム、およびグリニャール試薬などの有機金属試薬；水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムホウ素、および水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属ヒドリド試薬；三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体-エタンチオール、ハロゲン化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム、ハロゲン化アルミニウム-チオール、およびハロゲン化アルミニウム-スルフィドなどのルイス酸と求核試剤を組み合わせた試薬；炭素担持パラジウム、白金、均一系パラジウム錯体、均一系ルテニウム錯体、および均一系ロジ

ウム錯体などの触媒を使用する水素添加などを使用して行うことができる。

[0093] P<sup>1</sup>が水素原子である式(V I I I)の化合物を酸性条件下で処理することによりスピロ環構造が形成する。このスピロ環構造形成反応は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、酢酸エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルなど)、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒中で、適当な温度下、例えば、-20~100℃、好ましくは0~80℃、特に10~30℃で行うことができる。反応時間は適宜設定することができるが、例えば、0.5~10時間、好ましくは1~6時間程度である。使用できる酸は特に限定されず、ルイス酸を使用してもよい。その具体例としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホネート、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、および三臭化ホウ素などが挙げられる。

[0094] 上記式(V I I)の化合物は、公知の方法により調製可能であり、例えば、D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトンに慣用の手法により保護基を導入することにより調製することができる。D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトンは、例えば東京化成工業株式会社、または扶桑化学工業株式会社から購入することにより入手可能である。

[0095] 本発明の製造方法では、式(V I I I)の化合物を酸性条件下での処理することより、P<sup>1</sup>~P<sup>6</sup>として導入された保護基の除去とスピロ環の形成を同時に行って、式(V)の化合物を得ることができる。ここで、好ましいP<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>としては、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ピバロイル、アラルキル(例えば、4-メトキシベンジル、

トリフェニルメチルなど)、テトラヒドロピラニルピラニル、およびテトラヒドロフラニルなど、さらに好ましくはメトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、テトラヒドロフラニル、およびトリフェニルメチル、特に好ましくは1-メトキシ-1-メチルエチルが挙げられる。また、P<sup>3</sup>~P<sup>6</sup>としては、基-S i (R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>。(例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリルなど)、ピバロイル、1-メトキシ-1-メチルエチル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニルピラニル、およびテトラヒドロフラニルなど、さらに好ましくはトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、およびテトラヒドロフラニル、特に好ましくはトリメチルシリルが挙げられる。使用できる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホナート、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、および三臭化ホウ素が挙げられる。P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>が、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、テトラヒドロフラニル、およびトリフェニルメチルかを選択され、P<sup>3</sup>~P<sup>6</sup>が、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択される式(V I I I)の化合物を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、およびカンファースルホン酸から選択される酸の存在下で処理することにより、不純物の生成を抑制するとともにP<sup>1</sup>~P<sup>6</sup>として導入された保護基の除去とスピロ環の形成を同時に行うことができるため、ワンポット反応を容易

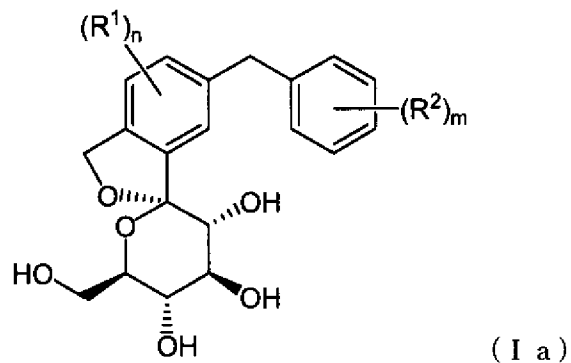
に行うことができる。

[0096] したがって、本発明の1つの態様において、式(V I I I)の化合物は、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、およびカンファースルホン酸から選択される酸の存在下で処理することにより、式(V)の化合物に変換される。また、本発明のさらに1つの態様において、式(V I I I)の化合物を式(V)の化合物に変換する工程はワンポットで行われる。

[0097] 本発明の1つの態様において、 $n$ が0である；または $m$ が1であり、 $R^2$ および $R^{42}$ が $C_{1-6}$ アルキルである；または、 $n$ が0であり、 $m$ が0または1であり、 $R^2$ および $R^{42}$ が $C_{1-6}$ アルキルである式(I)の化合物が製造される。

[0098] 本発明の1つの態様において、前記式(I)の化合物は、式(I a)：

[0099] [化11]

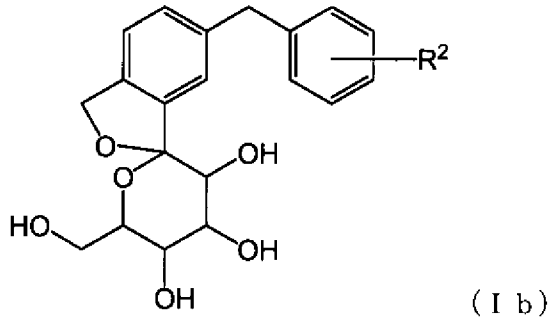


[式中、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、および $m$ は、既に定義したとおりである]  
で表される化合物である。

[0100] 本発明の1つの側面において、式(I b)：

[0101]

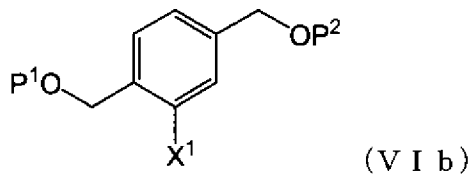
[化12]

[式中、 $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキルである]

の化合物を製造する方法であって；

式 ( V I b )

[0102] [化13]

[式中、 $X^1$ は、臭素原子およびヨウ素原子から選択され、

$P^1$ および $P^2$ は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され、

ここで、 $R^{51}$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{56}$ により置換されていてもよいアリール、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、およびアリールセレニルから選択され；

$R^{52}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルコキシから選択され；

$R^{53}$ および $R^{55}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキルおよびアリールから

選択され；

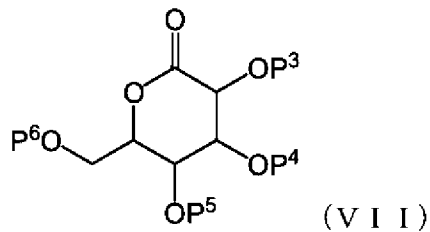
$R^{54}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $C_{1-10}$ アルコキシにより置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、1以上の $R^{57}$ により置換されていてもよいアミノ、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、または1以上のニトロにより置換されていてもよいアリールオキシであり；

$R^{56}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{57}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキルおよびアリールから選択される]

の化合物を有機金属試薬で処理し、その後、式(VII)：

[0103] [化14]



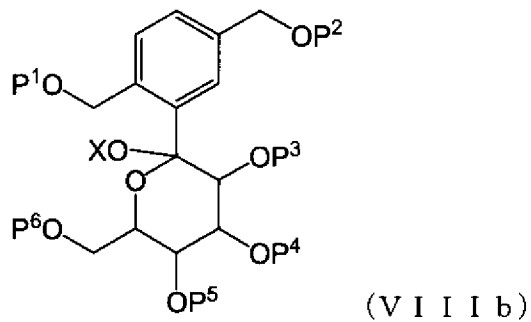
[式中、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され；または $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の $C_{1-10}$ アルキレン基、またはカルボニル基であってもよく；

ここで、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ は既に述べたとおりである]

を反応させて、式(VIIIb)：

[0104]

[化15]



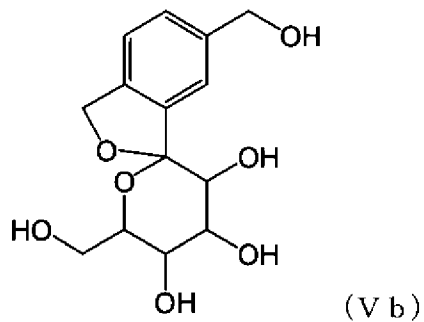
[式中、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>、およびP<sup>6</sup>は、既に定義したとおりであり；

Xはリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である]

の化合物を得る工程；および

式 (VIII b) の化合物を、式 (V b) ；

[0105] [化16]



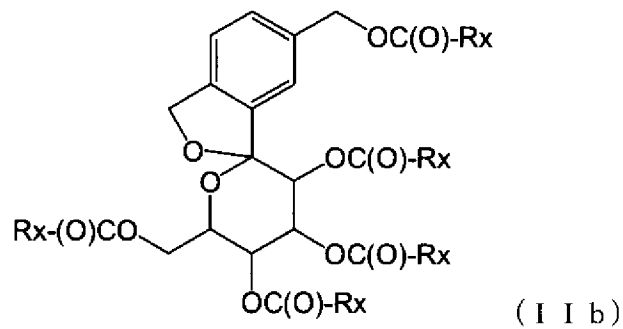
の化合物に変換する工程；および

式 (V b) の化合物を、式 (II b) ；

[0106]



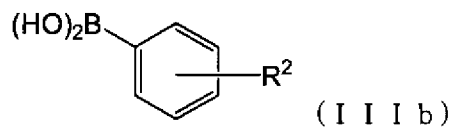
[化17]



[式中、 $R_x$ は、*t*-ブチル、およびメトキシから選択される]  
の化合物に変換する工程；

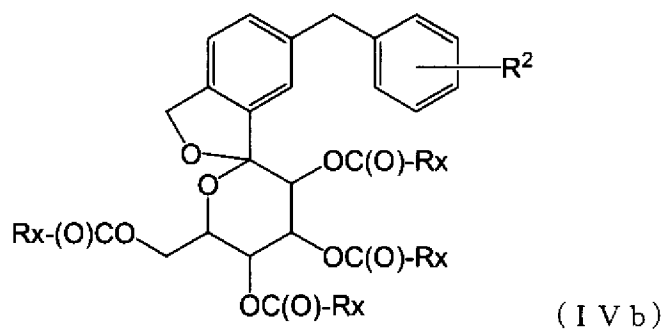
式 ( I I b ) の化合物を式 ( I I I b ) ；

[0107] [化18]



[式中、 $R^2$ は既に定義したとおりである]  
の化合物と反応させて、式 ( I V b ) ；

[0108] [化19]



[式中、 $R^2$ は既に定義したとおりである]  
の化合物を得る工程；および  
保護基を除去することにより、式 ( I V b ) の化合物を式 ( I b ) の化合物に変換する工程；

を含む前記製造方法が提供される。式（I）の化合物の製造方法に関して本明細書で述べた態様は全て式（I b）の化合物の製造方法に適用されうる。

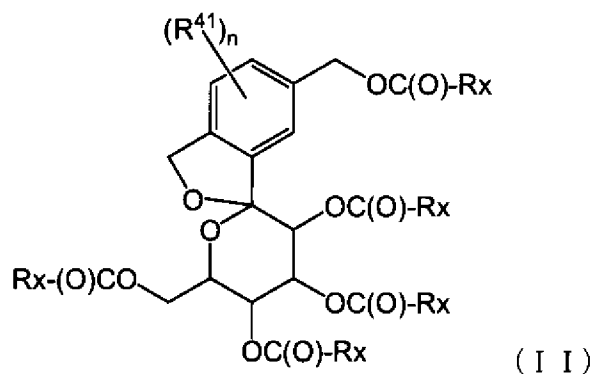
[0109] 本発明の1つの態様においては、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、アミド類、ハロゲン化合物、炭化水素類、アセトン、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシドから選択される溶媒、またはその混合液を用いて、式（I I）、（I V）および（V）の化合物のいずれかを再結晶により精製する工程をさらに含んでもよい。本発明の製造方法により得られる式（I）の化合物もまた再結晶によりさらに精製することができる。再結晶に使用できる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、ヘプタン、トルエン、および水、ならびに2以上の前記溶媒を含む混合溶媒などが挙げられる。

[0110] 本発明の製造方法は、操作が煩雑で多量の溶媒および吸着剤が必要となるカラムクロマトグラフィーなどの精製方法を行うことなく実施することができる。また必要に応じて、合成中間体を再結晶により精製することができるため、製造方法の効率化、製造コストの抑制の観点から有用である。また、医薬品として使用される化合物から不純物を効率的に除去する方法は非常に重要であり、本発明の製造方法は安全な医薬品を安定して提供するためにも有用である。

[0111] 本発明のさらに別の側面によれば、式（I I）：

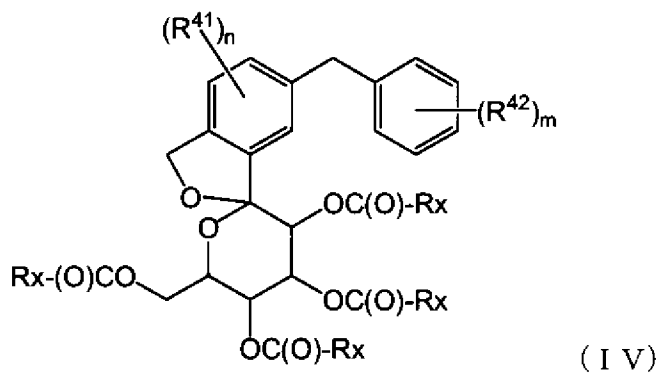
[0112]

[化20]



[式中、 $R^{41}$ 、 $n$ 、および $R_x$ は、既に定義したとおりである]  
 の化合物が提供される。本発明のさらに別の側面によれば、式 ( I V ) :

[0113] [化21]

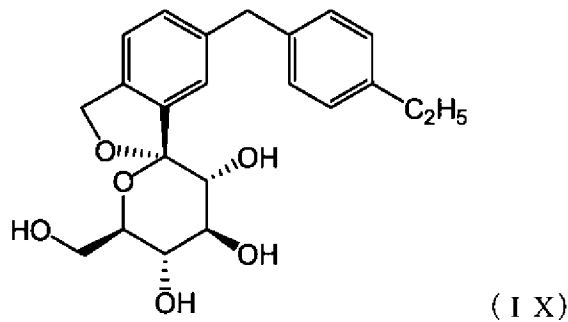


[式中、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $n$ 、および $m$ は、請求項 1 に定義したとおりであり ;  
 $R_x$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシである]  
 の化合物が提供される。上記式 ( I I ) および ( I V ) の化合物は、式 ( I )  
 ) の化合物を効率的に製造する上での重要な合成中間体である。

[0114] 本発明のさらに別の側面によれば、上記の式 ( I ) の化合物の製造方法に  
 において、式 ( I ) の化合物が、式 ( I X ) :

[0115]

[化22]



で表される化合物である前記方法が提供される。式 (I) の化合物の製造方法に関して本明細書で述べた態様は全て式 (IX) の化合物の製造方法に適用されうる。

[0116] 本発明の1つの態様において、式 (IX) の化合物は結晶、例えば、1水和物として得られる。本明細書において1水和物とは、医薬品が通常保存・使用される環境下（温度、相対湿度など）で、安定して1当量の水分を保持する結晶であれば特に限定されない。式 (IX) の化合物の結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、 $3.5^\circ$ 、 $6.9^\circ$ 、および $13.8^\circ$  付近、具体的には、 $3.5^\circ$ 、 $6.9^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、および $18.4^\circ$  付近、より具体的には $3.5^\circ$ 、 $6.9^\circ$ 、 $10.4^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.4^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、および $24.4^\circ$  付近の回折角 ( $2\theta$ ) にピークを有することを特徴とする。ここで、粉末X線回折パターンは通常の方法により測定することができる。なお、結晶の粉末X線回折ピークの回折角の値は、測定条件および試料の状態によって、誤差（例えば $\pm 0.2$ 程度）が見込まれる。

[0117] 上記式 (IX) の化合物の1水和物結晶は、例えば、水、メタノールと水の混合溶媒、アセトンと水の混合溶媒、および1, 2-ジメトキシエタンと水の混合溶媒などの溶媒から結晶化することにより得ることができる。当該結晶化は、例えば、アセトンと水の混合溶媒を使用して行うことができ、好ましくはアセトンと水の容積比は、アセトン：水=1：3.5から1：7、より好ましくはアセトンと水の容積比がアセトン：水=1：4から1：7.5

である。式 (IX) の化合物の 1 水和物結晶は、一定範囲の相対湿度下で含水量がほぼ一定となる性質を有し、製剤工程での当該化合物の取り扱いが容易であり、また良好な保存安定性を有する医薬製剤を製造するために有用である。また、当該結晶は、式 (IX) の化合物を効率的かつ高度に精製するために使用することができ、当該化合物を含む医薬品の効率的な製造の観点からも有用である。

[0118] 本発明の別の態様において、式 (IX) の化合物は、例えば、酢酸ナトリウム共結晶または酢酸カリウム共結晶として提供される。本発明の酢酸ナトリウム共結晶は粉末 X 線回折パターンにおいて、 $4.9^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、および  $19.6^\circ$  付近、より具体的には  $4.9^\circ$ 、 $8.7^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $11.9^\circ$ 、 $12.9^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、および  $22.0^\circ$  付近の回折角 ( $2\theta$ ) にピークを有することを特徴とする。本発明の酢酸カリウム共結晶は粉末 X 線回折パターンにおいて、 $5.0^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $20.1^\circ$  および  $25.2^\circ$  付近、より具体的には  $5.0^\circ$ 、 $10.0^\circ$ 、 $10.4^\circ$ 、 $12.4^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $20.1^\circ$ 、 $21.4^\circ$ 、および  $25.2^\circ$  付近の回折角 ( $2\theta$ ) にピークを有することを特徴とする。ここで、粉末 X 線回折パターンは通常の方法により測定することができる。また、結晶の粉末 X 線回折ピークの回折角の値は、測定条件および試料の状態によって、誤差 (例えば  $\pm 0.2$  程度) が見込まれる。

[0119] 式 (IX) の化合物の酢酸ナトリウム共結晶は、例えば、メタノール、イソプロパノール、1-ヘキサノール、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ヘキシル、2-ブタノン、2-ヘプタノン、n-プロピルベンゼン、ヘキシルベンゼン、および 1-クロロヘキサンから選択される溶媒から、または 2 以上の当該溶媒の混合溶媒から、好ましくはメタノールとイソプロパノールの混合溶媒から結晶化することにより得ることができる。式 (IX) の化合物の酢酸カリウム共結晶は、例えば、メタノール、イソプロパ

ノール、1-ヘキサノール、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジブチルホルムアミド、アセトン、およびジイソプロピルエーテルから選択される溶媒から、または2以上の当該溶媒の混合溶媒から、好ましくはメタノールとイソプロパノールの混合溶媒から得ることができる。

[0120] 式(I X)の化合物の酢酸ナトリウム共結晶、および酢酸カリウム共結晶は、良好な保存安定性を有する医薬製剤を製造するために有用である。また、式(I X)の化合物を効率的かつ高度に精製するために使用することができ、当該化合物を含む医薬品の効率的な製造の観点からも有用である。

### 発明の効果

[0121] 本発明により提供される式(I)の化合物の製造方法は、短工程かつ高収率である効率的製造方法であり、工業的製造方法として適している。また、本発明により提供される中間体化合物は、式(I)の化合物の効率的製造において極めて有用な化合物である。

### 実施例

[0122] 以下、本発明の好適な実施例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

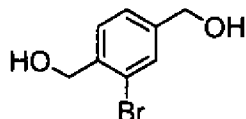
[0123] NMRは、核磁気共鳴装置 JEOL JNM-EX-270 (270 MHz)、JEOL JNM-ECP-500 (500 MHz)、または Varian Mercury 300 (300 MHz) を用いて測定した。質量分析は、LCT Premier XE (Waters製) を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィーは、Waters社 2690/2996 (検出器) を用いた。なお、生成物を精製なしで次の工程に使用する場合は、生成物の一部を取るか、または別途同じ手法で調製した生成物を適宜精製し、その後にNMRを測定した。

[0124] [実施例1] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R) -6- [(4-エチルフェニル)メチル] -3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-6'-(ヒドロキシメチル)-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 2'-[2H]ピラン] -3', 4', 5'-トリオール [式(I X)の化合物]

## の調製

工程 1 : (2-ブロモ-4-ヒドロキシメチルフェニル)メタノールの調製

[0125] [化23]



[0126] トリメトキシボラン (6.34 kg、61.0 mol)、およびボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、78.9 kg、88.4 mol) の混合液へ、テトラヒドロフラン (33.1 kg) 中の2-ブロモテレフタル酸 (7.5 kg、30.6 mol) の溶液を30°C以下で加え、25°Cで1時間攪拌した。その後、反応混合物を19°Cへ冷却し、メタノール (3.0 kg) およびテトラヒドロフラン (5.6 kg) の混合液を加えて30分間攪拌した。当該混合液にメタノール (15.0 kg) を加えて、しばらく保管した。

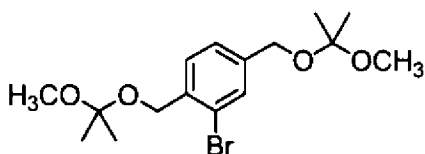
[0127] 再度、トリメトキシボラン (6.34 kg、61.0 mol)、およびボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (1 mol/L、78.9 kg、88.4 mol) の混合液へ、テトラヒドロフラン (33.0 kg) 中の2-ブロモテレフタル酸 (7.5 kg、30.6 mol) の溶液を30°C以下で加え、25°Cで1時間反応した。その後、反応混合物を18°Cへ冷却し、メタノール (3.0 kg) およびテトラヒドロフラン (5.6 kg) の混合液を加えて30分間攪拌した。当該混合液にメタノール (15.0 kg) を加えた後、先の反応で得た反応混合物と合わせ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール (36 kg) を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。さらに、残渣にメタノール (36 kg) を加え加温して溶解させた (溶解確認時54°C)。当該溶液を室温に冷却後、水 (60 kg) を加え30分間攪拌した。この混合液にさらに水 (165 kg) を加え、0°Cに冷却した後、1時間攪拌した。得られた結晶を遠心分離し、水 (45 k

g) で2回洗浄後、減圧下2時間乾燥し、標題の化合物 (11.8 kg、54.4 mol、収率89%) を得た。

[0128]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.49 (4H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ )、5.27 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ )、5.38 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ )、7.31 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、7.47 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、7.50 (1H, s)。

[0129] 工程2: 2-ブロモ-1,4-ビス(1-メトキシ-1-メチル-エトキシメチル)ベンゼンの調製

[0130] [化24]



[0131] テトラヒドロフラン (57 kg) 中の (2-ブロモ-4-ヒドロキシメチルフェニル)メタノール (8.0 kg、36.9 mol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (185.12 g、0.74 mol) を加えた。当該混合物を $-15^\circ\text{C}$ 以下に冷却した後、2-メトキシプロペン (7.70 kg、106.8 mol) を $-15^\circ\text{C}$ 以下で加え、 $-15\sim 0^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム水溶液 (25重量%、40 kg) を加え、室温まで昇温した後、トルエン (35 kg) を加え有機層を分離した。この有機層を水 (40 kg) で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をトルエン (28 kg) に溶解させ、標題の化合物をトルエン溶液として得た。

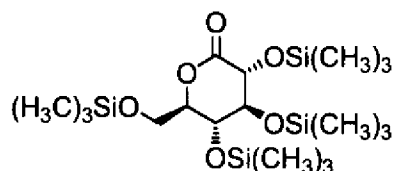
[0132]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, s)、1.45 (6H, s)、3.24 (3H, s)、3.25 (3H, s)、4.45 (2H, s)、4.53 (2H, s)、7.28 (1H, dd,  $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$ )、7.50 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )、7.54 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ )。

MS (ESI $^+$ ): 362 [M+2] $^+$ 。



[0133] 工程3：(3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 4, 5-トリス(トリメチルシリルオキシ) - 6-トリメチルシリルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オンの調製

[0134] [化25]



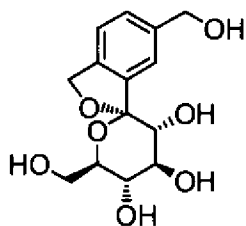
[0135] テトラヒドロフラン(70kg)中のD-(+)-グルコノ-1, 5-ラクトン(7.88kg、44.23mol)およびN-メチルモルホリン(35.8kg、353.9mol)の溶液に、クロロトリメチルシラン(29.1kg、267.9mol)を40℃以下に加え、得られた混合物を30~40℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、トルエン(34kg)および水(39kg)を加え、有機層を分離した。この有機層をリン酸二水素ナトリウム水溶液(5重量%、39.56kg)で2回、水(39kg)で1回洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をトルエン(34.6kg)に溶解させ、標題の化合物をトルエン溶液として得た。

[0136]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.13 (9H, s)、0.17 (9H, s)、0.18 (9H, s)、0.20 (9H, s)、3.74-3.83 (3H, m)、3.90 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ )、3.99 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )、4.17 (1H, dt,  $J=2.5, 8.0\text{Hz}$ )。

[0137] 工程4：(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R) - 3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-6, 6'-ビス(ヒドロキシメチル)-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの調製

[0138]

[化26]



[0139] 工程2で調製した2-ブロモ-1,4-ビス(1-メトキシ-1-メチル-エトキシメチル)ベンゼンのトルエン溶液を $-10^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却し、*n*-ブチルリチウム(15重量%ヘキサン溶液、18.2kg、42.61mol)を $0^{\circ}\text{C}$ 以下で加え、得られた混合物を $5^{\circ}\text{C}$ で1.5時間攪拌した。当該混合物に臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体(10.5kg、40.7mol)、その後テトラヒドロフラン(33.4kg)を加え、 $25^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。当該混合物を $-15^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却し、工程3で調製した3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オンのトルエン溶液を $-10^{\circ}\text{C}$ 以下で加えた。さらに $-15^{\circ}\text{C}$ 以下で0.5時間攪拌した後、この液を20重量%塩化アンモニウム水溶液(80kg)へ注ぎ、有機層を分離した。得られた有機層を水(80kg)で洗浄した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール(43kg)に溶解させた。当該混合物に

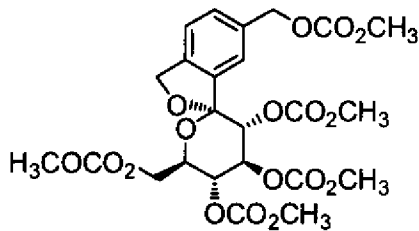
-トルエンスルホン酸一水和物(1.4kg、7.4mol)を加え $20^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。その後、 $0^{\circ}\text{C}$ へ冷却しさらに1時間攪拌し、得られた結晶を遠心分離し、メタノール(25kg)で洗浄した後、減圧下 $40^{\circ}\text{C}$ で8時間乾燥し、標題の化合物(5.47kg、収率50%)を得た。

[0140]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.20-3.25 (1H, m)、3.41-3.45 (1H, m)、3.51-3.62 (4H, m)、4.39 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ )、4.52-4.54 (3H, m)、4.86 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ )、4.93 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.99 (1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ )、5.03 (1H, d,  $J=$

12. 5 Hz)、5. 23 (1H, t, J=5. 8 Hz)、7. 24-7. 25 (2H, m)、7. 29 (1H, dd, J=1. 5, 8. 0 Hz)。

[0141] 工程5: (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-[(メトキシカルボニルオキシ)メチル]-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-3', 4', 5'-トリス(メトキシカルボニルオキシ)-6'-[(メトキシカルボニルオキシ)メチル]-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 2'-[2H]ピラン]の調製

[0142] [化27]



[0143] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-テトラヒドロ-6, 6'-ビス(ヒドロキシメチル)-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオール(5. 3kg、17. 8mol)および4-ジメチルアミノピリジン(13. 7kg、112. 1mol)をアセトニトリル(35kg)に溶解させ、当該溶液にクロロギ酸メチル(10. 01kg、105. 9mol)を12℃以下で加えた。混合物を20℃に昇温し、1時間攪拌後、酢酸エチル(40kg)および水(45kg)を加え、有機層を分離した。この有機層を、硫酸水素カリウム(1. 35kg)および塩化ナトリウム(9. 01kg)からなる水溶液(45. 4kg)で1回、塩化ナトリウム水溶液(10%重量、44. 5kg)、塩化ナトリウム水溶液(20%重量、45. 0kg)で順次洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエチレングリコールジメチルエーテル(18kg)に溶解させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を再度エチレングリコールジメチルエーテル(13. 2kg)に溶解させ、標題の化合物をエチレングリコールジメチルエーテル溶液として得た。これを工程6において

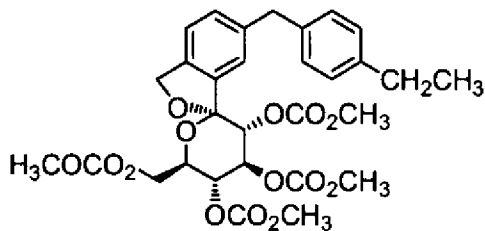
そのまま使用した。

[0144]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.54 (3H, s)、3.77 (6H, s)、3.811 (3H, s)、3.812 (3H, s)、4.23 (1H, dd,  $J=2.8, 11.9$  Hz)、4.32 (1H, dd,  $J=4.0, 11.9$  Hz)、4.36–4.40 (1H, m)、5.11–5.24 (5H, m)、5.41 (1H, d,  $J=9.8$  Hz)、5.51 (1H, t,  $J=9.8$  Hz)、7.25 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)、7.42 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)、7.44 (1H, s)。

MS (ESI<sup>+</sup>): 589 [M+1]<sup>+</sup>、606 [M+18]<sup>+</sup>。

[0145] 工程6: (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)–6–[(4-エチルフェニル)メチル]–3', 4', 5', 6'–テトラヒドロ–3', 4', 5'–トリス(メトキシカルボニルオキシ)–6'–[(メトキシカルボニルオキシ)メチル]–スピロ[イソベンゾフラン–1(3H), 2'–[2H]ピラン]の調製

[0146] [化28]



[0147] 工程5で調製した(1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)–6–[(メトキシカルボニルオキシ)メチル]–3', 4', 5', 6'–テトラヒドロ–3', 4', 5'–トリス(メトキシカルボニルオキシ)–6'–[(メトキシカルボニルオキシ)メチル]–スピロ[イソベンゾフラン–1(3H), 2'–[2H]ピラン]のエチレングリコールジメチルエーテル溶液に、2-メチル-2-ブタノール(25kg)、無水炭酸カリウム(2.46kg、17.8mol)、4-エチルフェニル硼酸(3.73kg、24.9mol)を順次加え、反応容器中の雰囲気アルゴンで置換し、

混合物中にアルゴンをバブリングした。当該混合物に [1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) クロリド ジクロロメタン付加物 (0.72 kg、0.88 mol) を加え、容器内を再度アルゴン置換した後、80°Cで1時間攪拌した。冷却後、当該混合物にエチレングリコールジメチルエーテル (9.85 kg)、酢酸エチル (19 kg)、N-アセチル-L-システイン (0.859 kg、5.3 mol) を順次加えた。当該混合物を2.5時間攪拌した後、セライト (5.22 kg) を加えてろ過し、ろ過残渣を酢酸エチル (78 kg) で洗浄した。ろ液と洗浄液をあわせ、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣にエタノール (74 kg)、N-アセチル-L-システイン (0.58 kg、3.6 mol) を加え、70°C以上に加熱し残渣を溶解させた。当該溶液に水 (9.4 kg) を加えた後、60°Cまで冷却し、1時間攪拌した。固体析出を確認後、当該混合物を2.5時間以上かけて60°Cから0°Cへ冷却し、さらに5°C以下で1時間以上攪拌した。得られた固体を遠心分離し、エタノール (55 kg) および水 (35 kg) の混合液により2回洗浄した。得られた湿性粉末 (10.21 kg) を、再度エタノール (77 kg) に70°Cで溶解させ、水 (9.7 kg) を加え60°Cまで冷却し、1時間攪拌した。固体析出を確認後、2.5時間以上かけて60°Cから0°Cへ冷却し、さらに5°C以下で1時間以上攪拌した。得られた結晶を遠心分離し、エタノール (51 kg) および水 (32 kg) の混合液により洗浄し、標題の化合物を湿性粉末として得た (9.45 kg、乾燥末換算8.47 kg、13.7 mol、前工程からの通算収率77%)。

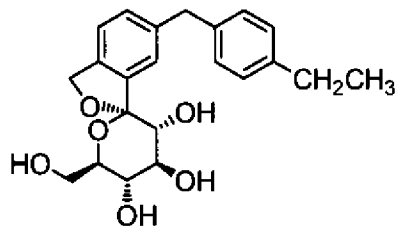
[0148]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、2.60 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、3.50 (3H, s)、3.76 (3H, s)、3.77 (3H, s)、3.81 (3H, s)、3.96 (2H, s)、4.23 (1H, dd,  $J=2.8, 11.9\text{ Hz}$ )、4.33 (1H, dd,  $J=4.5, 11.9\text{ Hz}$ )、4.36-4.40 (1H, m)、5.11-5.20 (3H, m)、5.41 (1H, d,  $J=10$ )

. 0 Hz)、5. 51 (1H, t, J=10. 0 Hz)、7. 07–7. 11 (4H, m)、7. 14 (1H, d, J=7. 8 Hz)、7. 19 (1H, dd, J=1. 5, 7. 8 Hz)、7. 31 (1H, d, J=1. 5 Hz)。

MS (ESI+) : 619 [M+1]<sup>+</sup>、636 [M+18]<sup>+</sup>。

[0149] 工程7 : (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R) –6– [(4-エチルフェニル)メチル] –3', 4', 5', 6' –テトラヒドロ–6' –(ヒドロキシメチル) –スピロ [イソベンゾフラン–1 (3H), 2' – [2H]ピラン] –3', 4', 5' –トリオールの調製

[0150] [化29]



[0151] (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R) –6– [(4-エチルフェニル)メチル] –3', 4', 5', 6' –テトラヒドロ–3', 4', 5' –トリス (メトキシカルボニルオキシ) –6' – [(メトキシカルボニルオキシ)メチル] –スピロ [イソベンゾフラン–1 (3H), 2' – [2H]ピラン] の湿性粉末 (8. 92 kg、乾燥末換算8. 00 kg、12. 9 mol) のエチレングリコールジメチルエーテル (28 kg) の溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (4 mol/L、30. 02 kg、104. 2 mol) を 20°Cにて加え、反応混合物を1時間攪拌した。当該混合物に水 (8. 0 kg) を加えて有機層を分離した。当該有機層に塩化ナトリウム水溶液 (25重量%、40 kg) および酢酸エチル (36 kg) を加え、洗浄後に水層を除去した。有機層を塩化ナトリウム水溶液 (25重量%、40 kg) で再度洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にアセトン (32. 0 kg) および水 (0. 8 kg) を加えた。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣

をアセトン（11.7 kg）および水（15.8 kg）に溶解させ、5℃以下に冷却した。当該混合物に水（64 kg）を10℃以下に加え、10℃以下で1時間攪拌した。生じた結晶を遠心分離し、アセトン（1.3 kg）と水（8.0 kg）の混合液で洗浄した。この湿性粉末を通気温度13～16℃、相対湿度24～33%の条件下において8時間通気乾燥し、標題の化合物（3.94 kg、9.7 mol、収率75%）を1水和物結晶（水分量：4.502重量%）として得た。

[0152] 水分量の測定方法：

分析法：電量滴定法

KF分析装置：微量水分測定装置 三菱化学社製 型式KF-100

陽極液：アクアミクロンAX（三菱化学製）

陰極液：アクアミクロンCXU（三菱化学製）

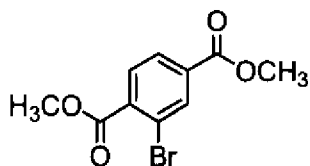
[0153]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.19 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、2.59 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ )、3.42–3.46 (1H, m)、3.65 (1H, dd,  $J=5.5, 12.0\text{ Hz}$ )、3.74–3.82 (4H, m)、3.96 (2H, s)、5.07 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ )、5.13 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ )、7.08–7.12 (4H, m)、7.18–7.23 (3H, m)。

MS ( $\text{ESI}^+$ ) : 387  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0154] [製造例]

工程1：2-ブロモテレフタル酸ジメチルエステルの調製

[0155] [化30]



[0156] 窒素気流下、2-ブロモテレフタル酸（30.0 kg、122.4 mol）のメタノール（95 kg）の懸濁液を約5℃に冷却し、攪拌下に98重量

%硫酸 (33.0 kg) を滴下した。その後、約60°Cにて6時間攪拌した。反応終了をTLCにて確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、メチル tert-ブチルエーテル (220.0 kg) を加えた。有機層を、水 (180.0 kg)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8重量%、180.0 kg) および食塩水 (24重量%、180.0 kg) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム (6.0 kg) にて乾燥させ、減圧下で濃縮し、標題の化合物 (30.40 kg、収率92.0%) を淡黄色結晶として得た。

[0157] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.94 (3H, s)、3.95 (3H, s)、7.79 (1H, d, J=7.5 Hz)、7.99 (1H, dd, J=8.1 Hz, 1.5 Hz)、8.30 (1H, d, J=1.5 Hz)。

HPLC保持時間 : 17.59分。

[0158] <HPLC測定条件>

カラム : YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5μm

移動相 : 10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH (5容積%) + 10mM AcONH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (95容積%) から 10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH (100容積%) まで20分間のグラジエントをかけ、その後同条件 (10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH (100容積%)) で5分間溶出

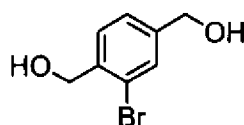
流速 : 1.5 ml / 分

カラム温度 : 室温

検出条件 : 230~400nmの全波長の合計プロット。

[0159] 工程2 : (2-ブロモ-4-ヒドロキシメチルフェニル) メタノールの調製

[0160] [化31]



[0161] 2-ジメトキシエタン (259.8 kg) 中の2-ブロモテレフタル酸ジメチルエステル (30.0 kg、109.9 mol) の溶液に、窒素気流下



、室温にて水素化ホウ素ナトリウム（24.9 kg、659.4 mol）を加えた。40℃にて30分間攪拌した後、メタノール（60.0 kg）を急激な発泡に注意しながら約4時間かけて滴下した。その時、内温が約50℃まで上昇した。反応完了をHPLCにて確認した後、反応液を10℃まで冷却した。メタノール（15.0 kg）を加え、5℃以下にて終夜攪拌した。反応混合物にクエン酸水溶液（33重量%、90.0 kg）を加え、中性となったことを確認した。水（180.0 kg）を加えた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（220.0 kg）を加え、約35℃にて30分間攪拌した後、水（120.0 kg）で洗浄し、分離した水層を酢酸エチル（50.0 kg）で抽出した。併せた有機層を食塩水（20重量%、100.0 kg）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム（9.0 kg）で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣にメタノール（56.0 kg）を加え、40℃にて30分間攪拌して溶解させた。水（280.0 kg）を滴下して加えた。滴下開始後に固体の析出を確認し、滴下終了後、約3~4℃にて1時間攪拌した。濾過にて結晶を集め、水（30 kg×2回）、およびヘプタン（30 kg×2回）で洗浄し、減圧下乾燥し、標題の化合物（22.07 kg、収率91.8%）を白色結晶として得た。

[0162]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.48 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ )、5.27 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )、5.37 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ )、7.31 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、7.45-7.49 (2H, m)

HPLC保持時間: 7.48分。

[0163] <HPLC測定条件>

カラム: YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 $\mu\text{m}$

移動相: 0.1容積% TFA/MeCN (5容積%) + 0.1容積% TFA/H<sub>2</sub>O (95容積%) から 0.1容積% TFA/MeCN (100容積%) まで20分間のグラジエントをかけ、その後同条件 (0.1容積% TFA/MeCN (100容積%)) で5分間溶出

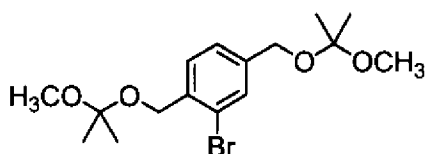
流速：1.5 ml / 分

カラム温度：室温

検出条件：230～400 nmの全波長の合計プロット。

[0164] 工程3：2-ブロモ-1,4-ビス[(1-メトキシ-1-メチル)エトキシメチル]ベンゼンの調製

[0165] [化32]



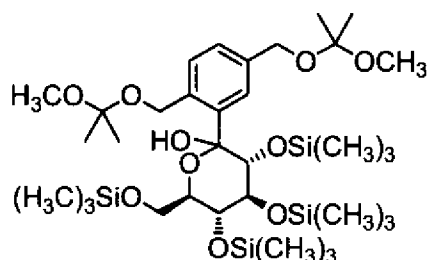
[0166] THF (79.2 kg) 中の (2-ブロモ-4-ヒドロキシメチルフェニル)メタノール (17.08 kg, 78.7 mol) の溶液に、窒素気流下、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.0 kg, 4.0 mol) を加え、約-10°Cに冷却した。2-メトキシプロペン (17.30 kg, 240.3 mol) を滴下し、5°C以下にて30分間攪拌した。さらに2-メトキシプロペン (5.70 kg, 78.7 mol) を滴下し、2°C以下にて1時間攪拌した。反応終了をTLCにて確認した後、炭酸カリウム水溶液 (35重量%、170.0 kg) を加え、ヘプタン (68.0 kg) にて抽出した。有機層を食塩水 (18.7重量%、104.5 kg) にて洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 kg) にて乾燥した後に減圧下に濃縮し、標題の化合物 (28.22 kg、収率99.2%) を淡黄色油状物として得た。

[0167]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, s)、1.45 (6H, s)、3.23 (3H, s)、3.24 (3H, s)、4.44 (2H, s)、4.52 (2H, s)、7.27 (1H, dd,  $J=1.7\text{ Hz}$ , 8.0 Hz)、7.49 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ )、7.53 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ )。

[0168] 工程4：(3'R, 4'S, 5'R, 6'R)-2-[2,5-[ビス(1-メトキシ-1-メチル)エトキシメチル]フェニル]-3,4,5-トリリス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-テ

## トラヒドロピラン-2-オールの調製

[0169] [化33]

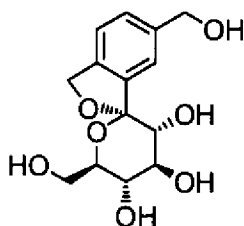


[0170] 2-ブロモ-1, 4-ビス [(1-メトキシ-1-メチル) エトキシメチル] ベンゼン (9.07 kg, 25.1 mol) のトルエン (38.9 kg) の溶液を $-25^{\circ}\text{C}$ に冷却し、窒素気流下、*n*-ブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液、12.0 kg, 28.1 mol) を滴下した後、約 $-15^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した。次いで、この反応液を $-67^{\circ}\text{C}$ に冷却し、(3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリス (トリメチルシリルオキシ) -6-トリメチルシリルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オン (11.74 kg, 25.1 mol) のトルエン (15.60 kg) の溶液を滴下した後、 $-55^{\circ}\text{C}$ 以下で2時間攪拌した。反応混合物をアンモニア水 (20重量%、54.0 kg) に注入し、室温にて30分間攪拌した。水層を分離し、有機層を塩化アンモニウム水 (20重量%、54.0 kg) にて洗浄した。同様の操作を3バッチ行い、それぞれバッチから得られた有機層をあわせた。当該混合物を硫酸ナトリウム (7.0 kg) で乾燥した後、減圧下に濃縮し、標題の化合物の粗生成物を黄色油状物として得た。

[0171] 工程5: (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-6, 6'-ビス (ヒドロキシメチル) -スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 2'-[2H]ピラン]-3', 4', 5'-トリオールの調製

[0172]

[化34]



[0173] 工程4で得られた粗2-[2,5-[ビス(1-メトキシ-1-メチル)エトキシメチル]フェニル]-3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オール(理論量75.3mol)のTHF(104.13kg)およびメタノール(52.0kg)中の溶液を-25°Cに冷却し、窒素気流下、p-トルエンスルホン酸(2.9kg、15.6mol)を加えた。室温にて3時間30分間攪拌し、白色固体の析出を確認した。反応混合物にメチルtert-ブチルエーテル(108.7kg)を加え、10°Cに冷却し1時間攪拌した。析出した固体を濾過により回収し、メタノール(104kg)にて洗浄し、白色の湿性粉末(24.08kg)を得た。この粉末をメタノール(42.9kg)中に懸濁させ、30分間かけて48°Cまで加熱し、48°Cにて1時間攪拌した。次いで、10°Cまで冷却し1時間攪拌した。この懸濁液を濾過して固体を回収し、メタノール(10.0kg)、およびメチルtert-ブチルエーテル(10.0kg)にて洗浄し、湿性粉末(19.78kg)を得た。この粉末を減圧下40°Cにて乾燥させ、標題の化合物(14.71kg、2工程収率63.4%)を白色結晶として得た。

[0174] <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.47-3.50(1H, m)、3.63-3.69(1H, m)、3.75-3.85(4H, m)、4.63(2H, s)、5.12(1H, d, J=12.6Hz)、5.18(1H, d, J=12.6Hz)、7.23-7.37(3H, m)。

MS(ESI<sup>+</sup>): 299[M+1]<sup>+</sup>

HPLC保持時間: 5.68分。

## [0175] &lt;HPLC測定条件&gt;

カラム：YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5μm

移動相：10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH（5容積%）+10mM AcONH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O（95容積%）から10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH（100容積%）まで20分間のグラジエントをかけ、その後同条件（10mM AcONH<sub>4</sub>/MeOH（100容積%））で5分間溶出

流速：1.5ml/分

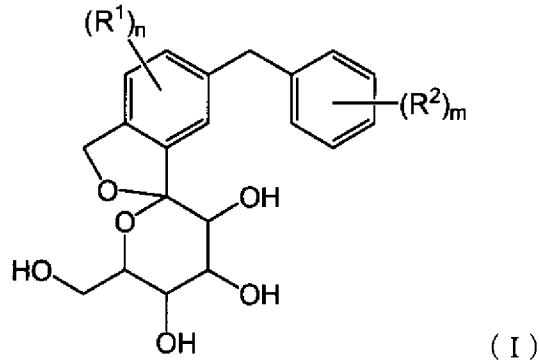
カラム温度：室温

検出条件：230～400nmの全波長の合計プロット。

## 請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、 $n$ は0～3から選択される整数であり、 $m$ は0～5から選択される整数であり；

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、1以上の $R_a$ により置換されていてもよいアリール、1以上の $R_a$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、シアノ、ハロゲン原子、ニトロ、メルカプト、 $-OR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=O)R^{35}$ 、 $-CR^{36}=NOR^{37}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、および $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され； $n$ が2以上の場合、 $R^1$ はそれぞれ同一であっても、異なってもよく； $m$ が2以上の場合、 $R^2$ はそれぞれ同一であっても、異なってもよく；または、隣接する炭素原子上に存在する2つの $R^1$ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；隣接する炭素原

子上に存在する2つの $R^2$ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

$p$ は、0～2から選択される整数であり； $q$ は、1および2から選択される整数であり；

$R^3$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であり；

$R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、および $-C(=O)R^{15}$ から選択され；

$R^6$ は、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり、ただし、 $p$ が0の場合、 $R^6$ はさらに $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であってもよく；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、および $-C(=O)R^{15}$ から選択され；

$R^9$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、または $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ であり；

$R^a$ は、それぞれ独立に、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、ハロゲン原子、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{27}$ 、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、カルボキシ、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-CR^{31}=NOR^{32}$ 、シアノ、および $-S(O)_rNR^{33}R^{34}$ から選択され；

$r$ は、1および2から選択される整数であり；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、および $R^{25}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

$R^{15}$ および $R^{30}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、および $-C(=O)R^{30}$ から選択され；

$R^{26}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{30}$ 、または $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ であり；

$R^{27}$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、または $-C(=O)R^{30}$ であり；

$R^{31}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、または $C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

$R^{32}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、または $-C(=O)R^{30}$ であり；

$R^{35}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R^{36}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、または $C_{2-10}$ アルキニルであり；



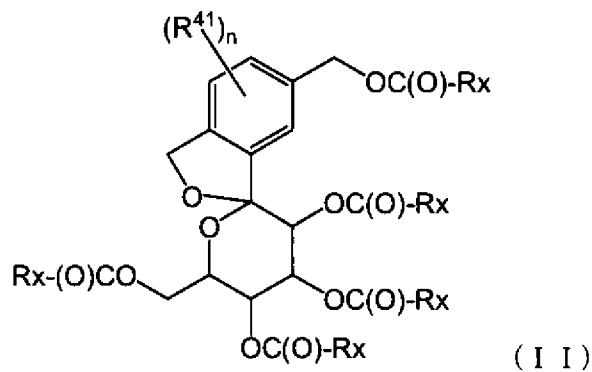
$R^{37}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であり；

$R^{38}$ は、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、または $-C(=O)R^{30}$ である]

の化合物を製造する方法であって；

工程 a) 式 ( I I ) :

[化2]

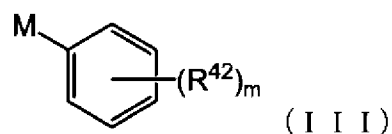


[式中、 $R_x$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アリールオキシ、およびヘテロアリールオキシから選択され；

$R^{41}$ は、 $R^1$ として既に定義した基であり、ただし当該基は1以上の保護基を有していてもよく； $n$ は既に定義したとおりである]

の化合物を、式 ( I I I ) :

[化3]



[式中、 $M$ は、 $B(R^{100})_2$ 、 $ZnR^{100}$ 、および $MgR^{100}$ から選

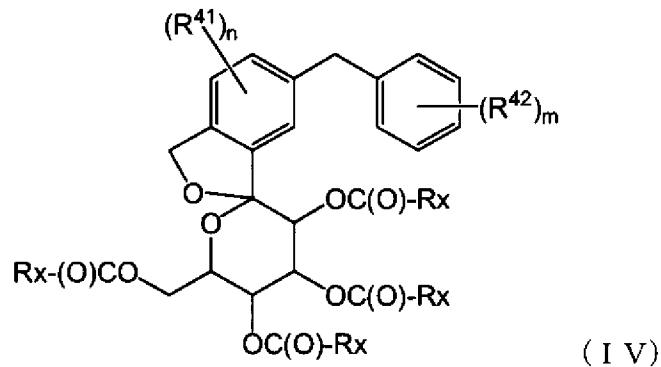
択され、

$R^{100}$ は、独立に、 $-OR^{101}$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $F$ から選択され、ここで、 $R^{101}$ は水素原子、および $C_{1-12}$ アルキルから選択され、または、 $B(R^{100})_2$ は、5また6員環の環状ボロン酸エステルを形成していてもよく、

$R^{42}$ は、 $R^2$ として既に定義した基であり、ただし当該基は1以上の保護基を有していてもよく、 $m$ は既に定義したとおりである]

の化合物と反応させて、式(IV)：

[化4]



[式中、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R_x$ 、 $n$ 、および $m$ は既に定義したとおりである]

の化合物を得る工程；および

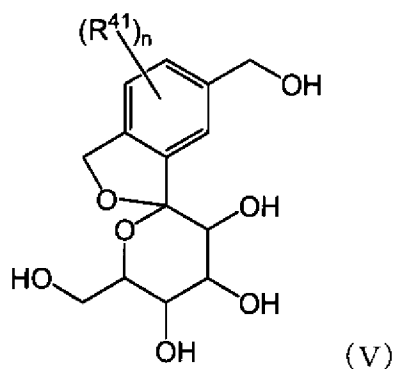
工程b) 保護基を除去することにより、式(IV)の化合物を式(I)の化合物に変換する工程；  
を含み、さらに、上記工程中、および/またはその前後の任意の段階において、保護基を導入する工程、および/または保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法。

[請求項2] 式(I I)および式(IV)における $R_x$ が同一の基を表す、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 式(I I)および式(IV)における $R_x$ が $t$ -ブチルまたはメトキシである、請求項2に記載の製造方法。

[請求項4] 式 (V) :

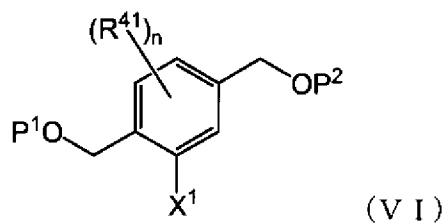
[化5]



[式中、R<sup>41</sup>およびnは、請求項1に定義したとおりである]  
 の化合物を、請求項1に定義した式 (I I) の化合物に変換する工程  
 をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

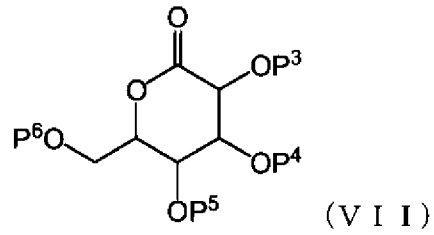
[請求項5] 式 (V I) :

[化6]



[式中、X<sup>1</sup>は、臭素原子、およびヨウ素原子から選択され；  
 P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、金属イオン、水素原子、ま  
 たはヒドロキシ基の保護基から選択され；  
 R<sup>41</sup>およびnは請求項1において定義したとおりである]  
 の化合物を有機金属試薬で処理し、その後、式 (V I I) :

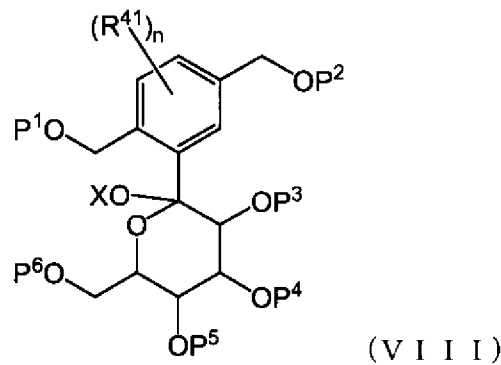
[化7]



[式中、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、ヒドロキシ基の保護基から選択され；または、 $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基であってもよい]

を反応させて、式(VIII)：

[化8]



[式中、 $R^{41}$ 、 $n$ 、 $P^1$ 、 $P^2$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、既に定義したとおりであり；

$X$ は、金属イオン、または水素原子である]

の化合物を得る工程；および

式(VIII)の化合物を、請求項4に定義した式(V)の化合物に変換する工程；

をさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項6]

式(VI)、式(VII)、および式(VIII)において、

P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、1以上のR<sup>51</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、1以上のR<sup>52</sup>により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、-S i (R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>、-C(=O)R<sup>54</sup>、および-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>、およびP<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、1以上のR<sup>51</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、1以上のR<sup>52</sup>により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、-S i (R<sup>53</sup>)<sub>3</sub>、-C(=O)R<sup>54</sup>、および-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>から選択され；またはP<sup>3</sup>およびP<sup>4</sup>、P<sup>4</sup>およびP<sup>5</sup>、ならびにP<sup>5</sup>およびP<sup>6</sup>は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価のC<sub>1-10</sub>アルキレン基、またはカルボニル基であってもよく；

ここで、R<sup>51</sup>は、それぞれ独立に、1以上のR<sup>56</sup>により置換されていてもよいアリール、1以上のアリールにより置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ、およびアリールセレニルから選択され；

R<sup>52</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-10</sub>アルコキシから選択され；

R<sup>53</sup>およびR<sup>55</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-10</sub>アルキル、およびアリールから選択され；

R<sup>54</sup>は、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル、1以上のC<sub>1-10</sub>アルコキシにより置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、1以上のR<sup>57</sup>により置換されていてもよいアミノ、1以上のアリールにより置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ、または1以上のニトロにより置換されていてもよいアリールオキシであり；

R<sup>56</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、

アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{57}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

Xは、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である、請求項5に記載の製造方法。

[請求項7]

式(VI)、式(VII)、式(VIII)において、

$P^1$ および $P^2$ は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アリールメトキシ $C_{1-6}$ アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、基-Si( $R^{53}$ )<sub>3</sub>、アラルキル、および基-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

$P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、アリールメトキシ $C_{1-6}$ アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、基-Si( $R^{53}$ )<sub>3</sub>、アラルキル、基-B(OR<sup>55</sup>)<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、およびtert-ブチルから選択され；または、 $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、および-CHPh-から選択される2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基を表してもよく；

$R^{53}$ および $R^{55}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択され；

Xは、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である、請求項5に記載の製造方法。

[請求項8]

式(VI)、式(VII)、式(VIII)において、

P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>が、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、テトラヒドロフラニル、およびトリフェニルメチルから選択され；

P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>、およびP<sup>6</sup>が、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択される、請求項5に記載の製造方法。

[請求項9] 式(V I I I)の化合物を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、およびカンファースルホン酸から選択される酸の存在下で処理することにより、式(V)の化合物に変換する、請求項8に記載の製造方法。

[請求項10] 式(V I I I)の化合物を式(V)の化合物に変換する工程をワンポットで行う、請求項9に記載の製造方法。

[請求項11] 式(V I)の化合物を有機リチウム試薬とハロゲン化マグネシウムにより処理し、式(V I I)の化合物を反応させる、請求項5~10のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項12] 式(V I)の化合物の有機金属試薬による処理において、有機リチウム試薬を添加した後にハロゲン化マグネシウムを加える、請求項11に記載の製造方法。

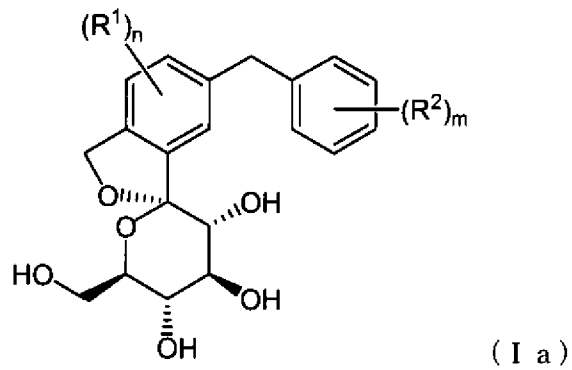
[請求項13] 有機リチウム試薬がC<sub>1-10</sub>アルキルリチウムから選択され、ハロゲン化マグネシウムが塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、およびフッ化マグネシウムから選択される、請求項11または12に記載の製造方法。

[請求項14] nが0である、請求項1~13のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項15] mが1であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>4,2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルである、請求項1~14のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項16] 前記式(I)の化合物が、式(I a)：

[化9]



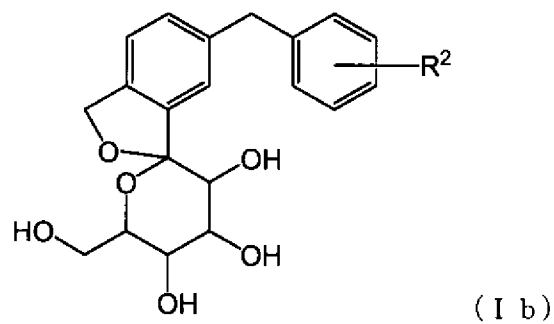
[式中、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、および $m$ は、請求項1に定義したとおりである]

で表される化合物である、請求項1～15のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項17]

式 ( I b ) :

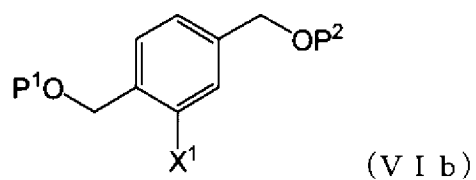
[化10]



[式中、 $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキルである]  
の化合物を製造する方法であって；

式 ( V I b )

[化11]





[式中、 $X^1$ は、臭素原子およびヨウ素原子から選択され、

$P^1$ および $P^2$ は、それぞれ独立に、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、水素原子、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され、

ここで、 $R^{51}$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{56}$ により置換されていてもよいアリール、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-10}$ アルキルチオ、およびアリールセレニルから選択され；

$R^{52}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルコキシから選択され；

$R^{53}$ および $R^{55}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキルおよびアリールから選択され；

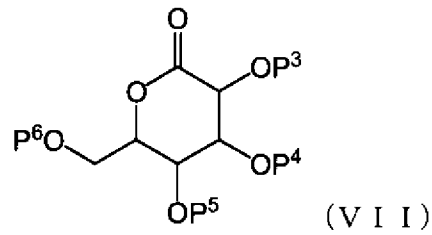
$R^{54}$ は、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $C_{1-10}$ アルコキシにより置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、1以上の $R^{57}$ により置換されていてもよいアミノ、1以上のアリールにより置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ、または1以上のニトロにより置換されていてもよいアリールオキシであり；

$R^{56}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

$R^{57}$ は、それぞれ独立に、 $C_{1-10}$ アルキル、およびアリールから選択される]

の化合物を有機金属試薬で処理し、その後、式(VII)：

[化12]

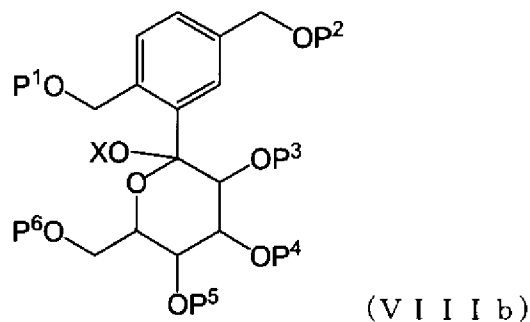


[式中、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、それぞれ独立に、1以上の $R^{51}$ により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、1以上の $R^{52}$ により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、および $-B(OR^{55})_2$ から選択され；または $P^3$ および $P^4$ 、 $P^4$ および $P^5$ 、ならびに $P^5$ および $P^6$ は一緒になって、それぞれ独立に、それぞれ2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の $C_{1-10}$ アルキレン基、またはカルボニル基であってもよく；

ここで、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、および $R^{55}$ は既に定義したとおりである]

を反応させて、式(VIII b)：

[化13]



[式中、 $P^1$ 、 $P^2$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ は、既に定義したとおりであり；

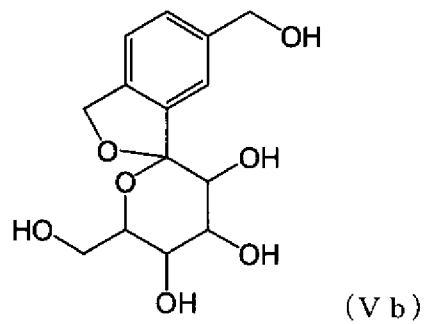
Xはリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、または水素原子である

]

の化合物を得る工程；

式 (V I I I b) の化合物を、式 (V b) ；

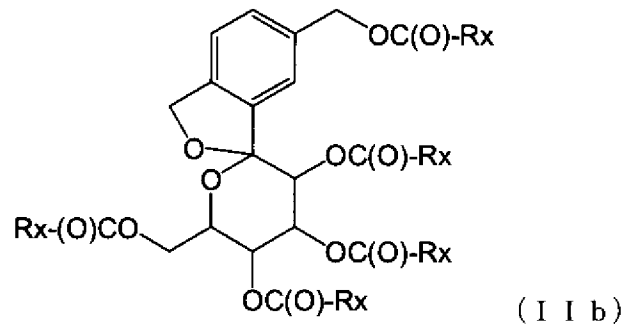
[化14]



の化合物に変換する工程；

式 (V b) の化合物を、式 (I I b) ；

[化15]

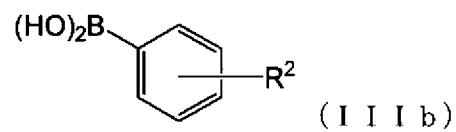


[式中、R<sub>x</sub>は、t-ブチル、およびメトキシから選択される]

の化合物に変換する工程；

式 (I I b) の化合物を式 (I I I b) ；

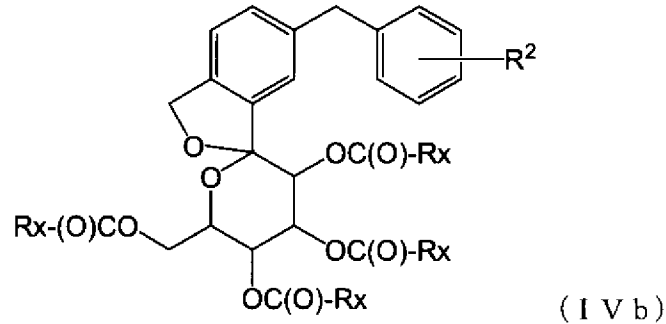
[化16]



[式中、R<sup>2</sup>は既に定義したとおりである]

の化合物と反応させて、式 (I V b) :

[化17]



[式中、 $R^2$ および $R_x$ は既に定義したとおりである]

の化合物を得る工程 ; および

保護基を除去することにより、式 (I V b) の化合物を式 (I b) の化合物に変換する工程 ;  
を含む前記製造方法。

[請求項18]

$P^1$ および $P^2$ が、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、テトラヒドロフラニル、およびトリフェニルメチルから選択され ;  
 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$ 、および $P^6$ が、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、テトラヒドロピラニルピラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択される、請求項17に記載の製造方法。

[請求項19]

式 (V I I I b) の化合物を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、およびカンファースルホン酸から選択される酸の存在下で処理することにより、式 (V b) の化合物に変換する、請求項18に記載の製造方法。

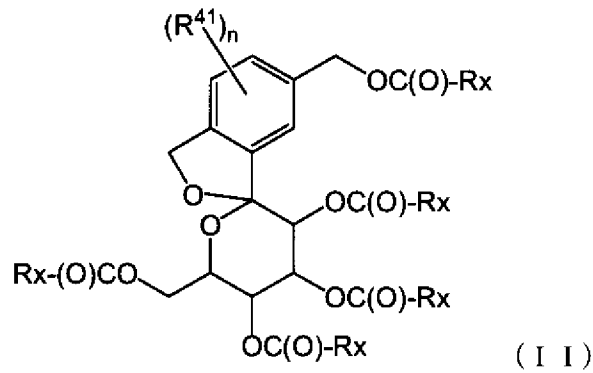
[請求項20]

式 (V I I I b) の化合物を式 (V b) の化合物に変換する工程をワンポットで行う、請求項19に記載の製造方法。

[請求項21]

式 (I I) :

[化18]



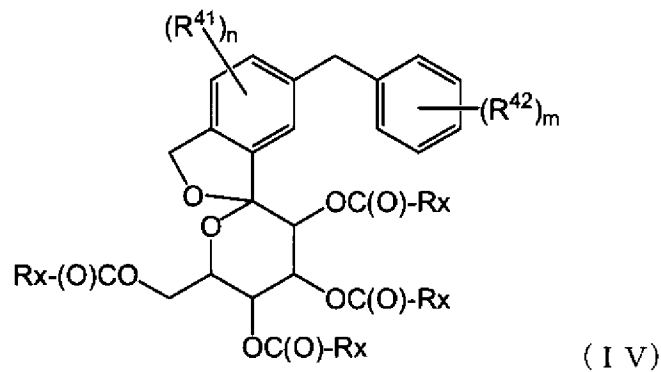
[式中、 $R^{41}$ 、 $n$ 、および $R_x$ は、請求項1に定義したとおりである]

の化合物。

[請求項22]  $n$ が0であり、 $R_x$ が、 $t$ -ブチル、またはメトキシである請求項21に記載の式(I I)の化合物。

[請求項23] 式(I V) :

[化19]



[式中、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $n$ 、および $m$ は、請求項1に定義したとおりであり；

$R_x$ は、 $t$ -ブチル、またはメトキシである]

の化合物。

[請求項24]  $n$ が0、 $m$ が1、 $R^{42}$ が $C_{1-6}$ アルキルである、請求項23に記載の式(I V)の化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072791

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H19/01 (2006.01) i, A61K31/7048 (2006.01) i, A61P3/10 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H19/01, A61K31/7048, A61P3/10

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

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

CA/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2009/154276 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 23 December 2009 (23.12.2009), example 1, step 6; example 3 (Family: none)	23, 24
X/A	WO 2008/013280 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 31 January 2008 (31.01.2008), scheme 6, compound (XXV); scheme 11, compound (XXXIV) & EP 2048153 A1 & KR 2009-0033494 A & CN 101495495 A & RU 2009106858 A	23, 24/1-22

 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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 2011 (11.01.11)Date of mailing of the international search report  
25 January, 2011 (25.01.11)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/080421 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 03 August 2006 (03.08.2006), entire text & JP 4093587 B & US 2009/0030006 A1 & EP 1852439 A1 & KR 2007-0101364 A & CN 101111508 A	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07H19/01(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07H19/01, A61K31/7048, A61P3/10

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

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CA/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
PX	WO 2009/154276 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKIKAISHA) 2009.12.23, 実施例1の工程6、実施例3 (ファミリーなし)	23, 24
X /A	WO 2008/013280 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKIKAISHA) 2008.01.31, スキーム6の化合物(XXV)、スキーム11の化合物(XXXIV) & EP 2048153 A1 & KR 2009-0033494 A & CN 101495495 A & RU 2009106858 A	23, 24 /1-22
A	WO 2006/080421 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKIKAISHA) 2006.08.03,	1-22

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。

<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献                  「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>
---	---

国際調査を完了した日 11.01.2011	国際調査報告の発送日 25.01.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 植原 克典 電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	全文 & JP 4093587 B & US 2009/0030006 A1 & EP 1852439 A1 & KR 2007-0101364 A & CN 101111508 A	