(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116082205 A
(43)申请公布日 2023.05.09

(21)申请号 202211379479.5
(22)申请日 2022.11.04
(30)优先权数据
2021-182050 2021.11.08 JP
(71)申请人 株式会社德山
地址 日本山口县
申请人 国立大学法人大阪大学
(72)发明人 关雅彦 真岛和志 剑隼人
加藤大树 村濑智哉
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 田川婷
(51)Int.Cl.
C07C 327/22(2006.01)
C07H 7/06(2006.01)
C07H 1/00(2006.01)
C07D 333/22(2006.01)

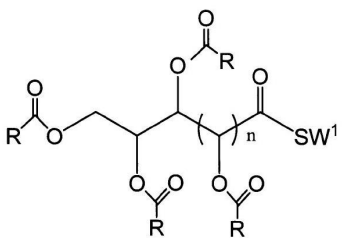
权利要求书4页 说明书49页 附图9页

(54)发明名称

C-芳基糖苷衍生物的制造方法

(57)摘要

本发明的目的在于提供新型硫酯衍生物及其制造方法、新型酮衍生物及其制造方法、C-芳基-羟基糖苷衍生物的新型制造方法、以及C-芳基糖苷衍生物的新型制造方法。本发明提供下式(I)表示的硫酯衍生物(I)。[式中,W^1表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基,R各自独立地表示可以具有取代基的烷基,n表示1或2]。

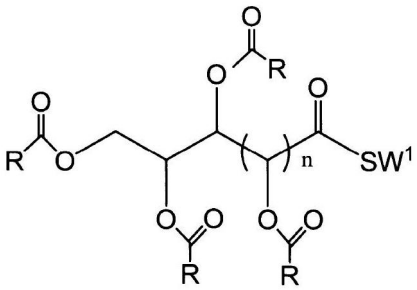


(I)

CN 116082205 A

1.下式(I)表示的硫酯衍生物(I)：

[化学式1]



(I)

式(I)中，

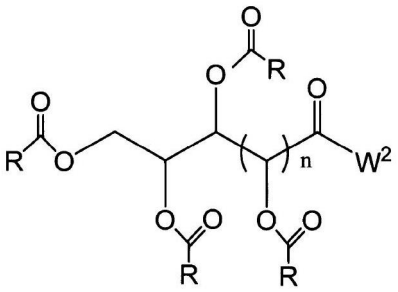
W^1表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

R各自独立地表示可以具有取代基的烷基，

n表示1或2。

2.下式(II)表示的酮衍生物(II)：

[化学式2]



(II)

式(II)中，

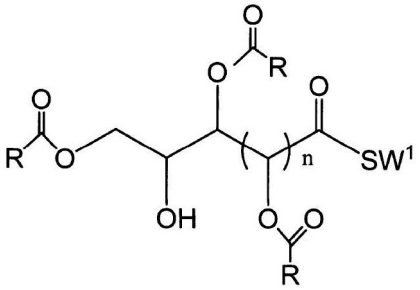
W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

R各自独立地表示可以具有取代基的烷基，

n表示1或2。

3.制造权利要求1所述的硫酯衍生物(I)的方法，所述方法包括下述工序：在碱的存在下，使下式(III)表示的硫醇衍生物(III)与下式(1)表示的羧酸酐(1)接触，从而制造所述硫酯衍生物(I)，

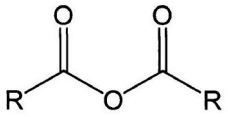
[化学式3]



(III)

式(III)中,W^1、R及n与权利要求1含义相同,

[化学式4]



(1)

式(1)中,R与上文含义相同。

4.如权利要求3所述的方法,其包括下述工序:使下式(2)表示的硫醇(2)与下式(3)表示的格氏试剂(3)与下式(IV)表示的酰基保护内酯衍生物(IV)接触,从而制造所述硫醇衍生物(III),

[化学式5]

W^1-SH (2)

式(2)中,W^1与上文含义相同,

[化学式6]

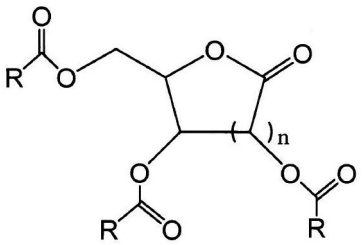
W^3MgX (3)

式(3)中,

W^3表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基,

X表示卤素原子,

[化学式7]



(IV)

式(IV)中,R及n与上文含义相同。

5.如权利要求4所述的方法,其中,在使所述硫醇(2)与所述格氏试剂(3)与所述酰基保护内酯衍生物(IV)接触而制造所述硫醇衍生物(III)的工序中,通过所述硫醇(2)与所述格氏试剂(3)的反应形成硫醇镁,然后通过所述硫醇镁与所述酰基保护内酯衍生物(IV)的反应形成所述硫醇衍生物(III)。

6.如权利要求4或5所述的方法,其中,进行下述工序:在不从通过使所述硫醇(2)与所述格氏试剂(3)与所述酰基保护内酯衍生物(IV)接触而得到的反应混合物中分离所述硫醇

衍生物(III)的情况下向所述反应混合物中添加所述羧酸酐(1)，由此使所述硫醇衍生物(III)与所述羧酸酐(1)接触而制造所述硫酯衍生物(I)。

7.制造权利要求2所述的酮衍生物(II)的方法，所述方法包括下述工序：使权利要求1所述的硫酯衍生物(I)与选自下式(4a)表示的格氏试剂(4a)及下式(4b)表示的格氏试剂(4b)中的格氏试剂(4)与铜盐接触，从而制造所述酮衍生物(II)，

[化学式8]

W^2MgX (4a)

式(4a)中，W^2与权利要求2含义相同，X表示卤素原子，

[化学式9]

$W^2MgX \cdot LiCl$ (4b)

式(4b)中，W^2及X与上文含义相同。

8.如权利要求7所述的方法，其中，在所述工序中，使所述格氏试剂(4)与所述铜盐接触而形成有机铜试剂，然后使所述有机铜试剂与所述硫酯衍生物(I)接触从而制造所述酮衍生物(II)。

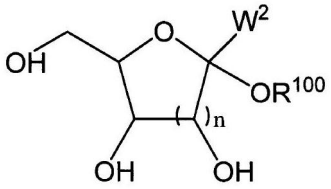
9.如权利要求7或8所述的方法，其中，所述铜盐包含选自由氰化铜(I)、氯化铜(I)、乙酸铜(I)及噻吩-2-羧酸铜(I)组成的组中的至少1种。

10.如权利要求7～9中任一项所述的方法，其中，相对于所述硫酯衍生物(I)1摩尔而言，以1摩尔以上3摩尔以下的量使用所述铜盐。

11.如权利要求7～10中任一项所述的方法，其中，在所述工序中，在-20℃以上150℃以下的温度范围内，使所述硫酯衍生物(I)与所述格氏试剂(4)与所述铜盐接触。

12.制造下式(V)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的方法，所述方法包括下述工序：使权利要求2所述的酮衍生物(II)与碱接触以使式：-CO-R表示的羟基保护基从所述酮衍生物(II)脱离，然后进一步接触酸，从而制造所述C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)

[化学式10]



(V)

式(V)中，

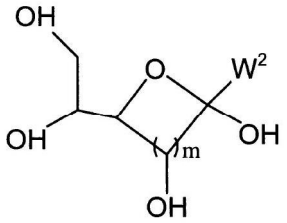
W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

R^{100}表示氢原子、可以具有取代基的烷基、或可以具有取代基的芳基，

n表示1或2。

13.制造下式(VI)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)的方法，所述方法包括下述工序：使下式(IIA)表示的酮衍生物(IIA)与脂酶接触，从而制造所述C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)，

[化学式11]



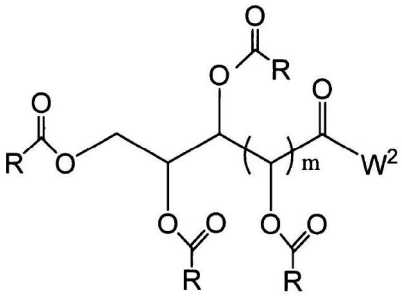
(VI)

式(VI)中，

W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

m表示2，

[化学式12]



(IIA)

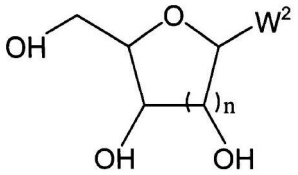
式(IIA)中，

W^2及m与上文含义相同，

R各自独立地表示可以具有取代基的烷基。

14.制造下式(VII)表示的C-芳基糖苷衍生物(VII)的方法，所述方法包括下述工序：通过权利要求12所述的方法制造所述C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)，然后使得到的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触，从而制造所述C-芳基糖苷衍生物(VII)，

[化学式13]



(VII)

式(VII)中，

W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

n表示1或2。

C-芳基糖苷衍生物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及硫酯衍生物及其制造方法、酮衍生物及其制造方法、C-芳基-羟基糖苷衍生物的制造方法、以及C-芳基糖苷衍生物的制造方法。

背景技术

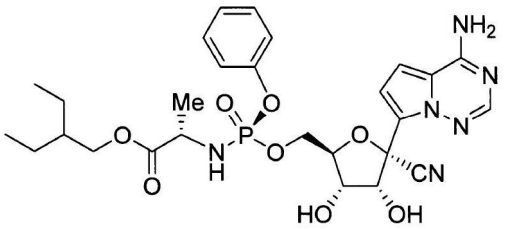
[0002] SGLT2抑制剂可用作抗糖尿病药。需要说明的是，“SGLT2”是指钠-葡萄糖共转运体-2。作为SGLT2抑制剂，例如已知有卡格列净(Canagliflozin)(1-(β-D-吡喃葡糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯)、恩格列净(Empagliflozin)((1S)-1,5-脱水-1-C-{4-氯-3-[(4-{[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基}苯基)甲基]苯基}-D-葡萄糖醇)、伊格列净(Ipragliflozin)((1S)-1,5-脱水-1-C-{3-[(1-苯并噻吩-2-基)甲基]-4-氟苯基}-D-葡萄糖醇-(2S)-吡咯烷-2-甲酸)、达格列净(Dapagliflozin)((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基氧基苄基)苯基]-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-硫醇)等。

[0003] 作为SGLT2抑制剂的制造方法，提出了将1-(β-D-吡喃葡糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯前体的保护基脱保护来合成卡格列净(参见专利文献1)。1-(β-D-吡喃葡糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯前体也称为C-芳基羟基糖苷衍生物，作为用于制造SGLT-2抑制剂的中间体而受到关注(专利文献1～2及非专利文献1～3)。

[0004] 作为C-芳基羟基糖苷衍生物的制造方法，提出了各种方案，例如已知有下述方法：在-78℃的超低温下，使芳基锂与D-葡糖酸内酯衍生物作用而使芳基进行加成反应的方法(非专利文献1及3)；在-20～-10℃的低温下，使ArMgBr·LiCl(Ar表示芳基)等Turbo格氏试剂(Turbo Grignard Reagent)与D-葡糖酸内酯衍生物作用而使芳基进行加成反应的方法(非专利文献2)；使用由三正丁基镁锂(nBu_3MgLi)得到的镁盐络合物，在-15℃左右的温度环境下，使芳基与D-葡糖酸内酯衍生物进行加成反应的方法(专利文献2)等。此外，报道了通过在镍催化剂存在下使有机锌试剂与硫酯衍生物反应而发生偶联，得到酮衍生物(非专利文献4及5)。

[0005] 此外，由下式(X)表示的瑞德西韦(Remdesivir)是可用作抗病毒药的化合物。瑞德西韦例如对RS病毒、冠状病毒等单链RNA病毒显示出抗病毒活性。

[0006] [化学式1]

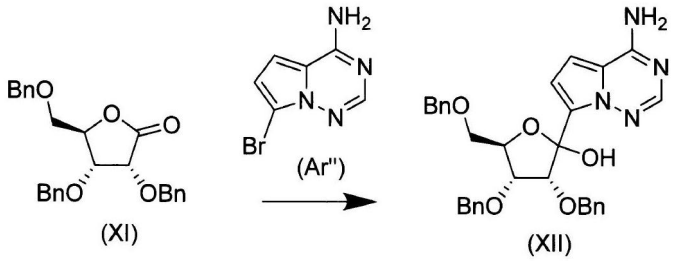
[0007] 

(X)

[0008] 专利文献3中公开了瑞德西韦及其中间体的制造方法。专利文献3中记载了在三甲基氯硅烷(TMSCl)及正丁基锂存在下，通过使下式(XI)表示的内酯与下式(Ar”)表示的溴吡唑在-78℃反应，从而得到下式(XII)表示的羟基核苷。该羟基核苷能够用作用于瑞德西韦

合成的中间体。需要说明的是，“Bn”表示苄基。

[0009] [化学式2]

[0010] 

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:WO2010/043682号公报

[0014] 专利文献2:WO2015/012110号公报

[0015] 专利文献3:WO2012/012776号公报

[0016] 非专利文献

[0017] 非专利文献1:J.Med.Chem.2008,51,1145-1149

[0018] 非专利文献2:Org.Lett.2014,16,4090-4093

[0019] 非专利文献3:J.Org.Chem.1989,54,610-612

[0020] 非专利文献4:Tetrahedron Letters 2002,43,1039-1042

[0021] 非专利文献5:Chem.Eur.J.2018,24,8774-8778

发明内容

[0022] 发明所要解决的课题

[0023] 以往用于C-芳基羟基糖苷衍生物或者瑞德西韦或其中间体的制造的方法均需要在严格的低温条件下使用昂贵的试剂来实施，设备成本或运行成本变得极其昂贵，难以廉价地批量生产最终原料药。因此，需要能够在工业上廉价且高效地制造C-芳基羟基糖苷衍生物或者瑞德西韦或其中间体的硫酯衍生物及其制造方法、酮衍生物及其制造方法、C-芳基-羟基糖苷衍生物的制造方法、以及C-芳基糖苷衍生物的制造方法。

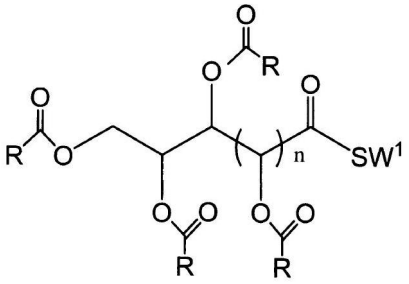
[0024] 本发明的目的之一在于提供新型硫酯衍生物及其制造方法、新型酮衍生物及其制造方法、C-芳基-羟基糖苷衍生物的新型制造方法、以及C-芳基糖苷衍生物的新型制造方法。

[0025] 用于解决课题的手段

[0026] 本发明提供以下的发明。

[0027] [1]下式(I)表示的硫酯衍生物(I)：

[0028] [化学式3]

[0029]  (I)

[0030] [式中，

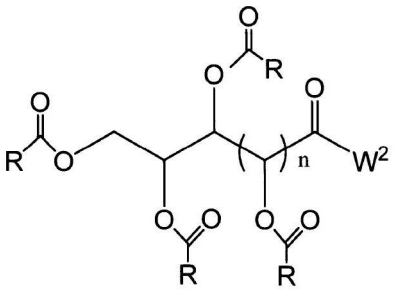
[0031] W^1表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基(alkenyl group)、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

[0032] R各自独立地表示可以具有取代基的烷基，

[0033] n表示1或2]。

[0034] [2]下式(II)表示的酮衍生物(II)：

[0035] [化学式4]

[0036]  (II)

[0037] [式中，

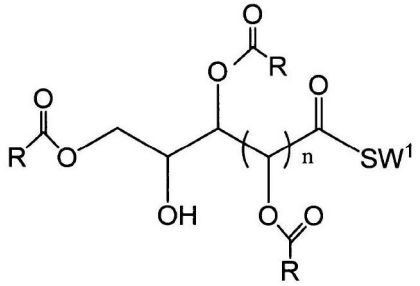
[0038] W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

[0039] R各自独立地表示可以具有取代基的烷基，

[0040] n表示1或2]。

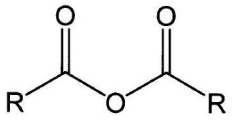
[0041] [3]制造[1]所述的硫酯衍生物(I)的方法，前述方法包括下述工序：在碱的存在下，使下式(III)表示的硫醇衍生物(III)与下式(1)表示的羧酸酐(1)接触，从而制造前述硫酯衍生物(I)，

[0042] [化学式5]

[0043]  (III)

[0044] [式中，W^1、R及n与[1]含义相同]，

[0045] [化学式6]

[0046]  (1)

[0047] [式中,R与上文含义相同]。

[0048] [4]如[3]所述的方法,其包括下述工序:使下式(2)表示的硫醇(2)与下式(3)表示的格氏试剂(3)与下式(IV)表示的酰基保护内酯衍生物(IV)接触,从而制造前述硫醇衍生物(III),

[0049] [化学式7]

[0050] W^1-SH (2)

[0051] [式中,W^1与上文含义相同],

[0052] [化学式8]

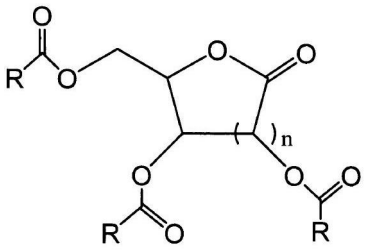
[0053] W^3MgX (3)

[0054] [式中,

[0055] W^3表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基,

[0056] X表示卤素原子],

[0057] [化学式9]

[0058]  (IV)

[0059] [式中,R及n与上文含义相同]。

[0060] [5]如[4]所述的方法,其中,在使前述硫醇(2)与前述格氏试剂(3)与前述酰基保护内酯衍生物(IV)接触而制造前述硫醇衍生物(III)的工序中,通过前述硫醇(2)与前述格氏试剂(3)的反应形成硫醇镁,然后通过前述硫醇镁与前述酰基保护内酯衍生物(IV)的反应形成前述硫醇衍生物(III)。

[0061] [6]如[4]或[5]所述的方法,其中,进行下述工序:在不从通过使前述硫醇(2)与前述格氏试剂(3)与前述酰基保护内酯衍生物(IV)接触而得到的反应混合物中分离前述硫醇衍生物(III)的情况下向前述反应混合物中添加前述羧酸酐(1),由此使前述硫醇衍生物(III)与前述羧酸酐(1)接触而制造前述硫酯衍生物(I)。

[0062] [7]制造[2]所述的酮衍生物(II)的方法,前述方法包括下述工序:使[1]所述的硫酯衍生物(I)、选自下式(4a)表示的格氏试剂(4a)及下式(4b)表示的格氏试剂(4b)中的格氏试剂(4)与铜盐接触,从而制造前述酮衍生物(II),

[0063] [化学式10]

[0064] W^2MgX (4a)

[0065] [式中,W^2与[2]含义相同,X表示卤素原子],

[0066] [化学式11]

[0067] $W^2MgX.LiCl$ (4b)

[0068] [式中,W^2及X与上文含义相同]。

[0069] [8]如[7]所述的方法,其中,在前述工序中,使前述格氏试剂(4)与前述铜盐接触而形成有机铜试剂,然后使前述有机铜试剂与前述硫酯衍生物(I)接触从而制造前述酮衍生物(II)。

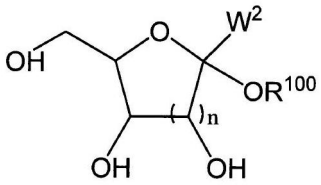
[0070] [9]如[7]或[8]所述的方法,其中,前述铜盐包含选自由氰化铜(I)、氯化铜(I)、乙酸铜(I)及噻吩-2-羧酸铜(I)组成的组中的至少1种。

[0071] [10]如[7]～[9]中任一项所述的方法,其中,相对于前述硫酯衍生物(I)1摩尔而言,以1摩尔以上3摩尔以下的量使用前述铜盐。

[0072] [11]如[7]～[10]中任一项所述的方法,其中,在前述工序中,在-20℃以上150℃以下的温度范围内,使前述硫酯衍生物(I)与前述格氏试剂(4)与前述铜盐接触。

[0073] [12]制造下式(V)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的方法,前述方法包括下述工序:使[2]所述的酮衍生物(II)与碱接触以使式:-CO-R表示的羟基保护基从前述酮衍生物(II)脱离,然后进一步接触酸,从而制造前述C-芳基-羟基糖苷衍生物(V),

[0074] [化学式12]

[0075] 

(V)

[0076] [式中,

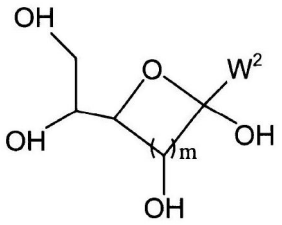
[0077] W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基,

[0078] R^{100}表示氢原子、可以具有取代基的烷基、或可以具有取代基的芳基,

[0079] n表示1或2]。

[0080] [13]制造下式(VI)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)的方法,前述方法包括下述工序:使下式(IIA)表示的酮衍生物(IIA)与脂酶接触,从而制造前述C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI),

[0081] [化学式13]

[0082] 

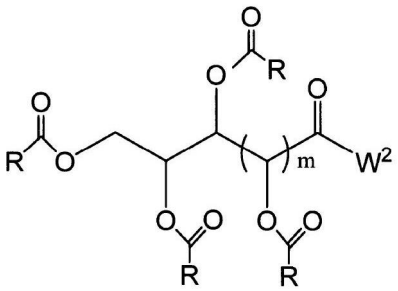
(VI)

[0083] [式中,

[0084] W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基,

[0085] m表示2]，

[0086] [化学式14]

[0087]  (IIA)

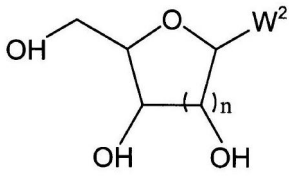
[0088] [式中，

[0089] W^2及m与上文含义相同，

[0090] R各自独立地表示可以具有取代基的烷基]。

[0091] [14]制造下式(VII)表示的C-芳基糖苷衍生物(VII)的方法，前述方法包括下述工序：通过[12]所述的方法制造前述C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)，然后使得到的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触，从而制造前述C-芳基糖苷衍生物(VII)，

[0092] [化学式15]

[0093]  (VII)

[0094] [式中，

[0095] W^2表示可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的链烯基、可以具有取代基的环烷基、可以具有取代基的杂环烷基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的杂芳基、可以具有取代基的芳基烷基、或可以具有取代基的芳基链烯基，

[0096] n表示1或2]。

[0097] 发明效果

[0098] 根据本发明，可提供新型硫酯衍生物及其制造方法、新型酮衍生物及其制造方法、C-芳基-羟基糖苷衍生物的新型制造方法、以及C-芳基糖苷衍生物的新型制造方法。根据本发明，可实现廉价且有效的硫酯衍生物、酮衍生物、C-芳基-羟基糖苷衍生物及C-芳基糖苷衍生物的工业制造，并可大幅抑制原料成本、设备成本、运行成本等。

附图说明

[0099] [图1]图1为示出实施例1中得到的化合物2的^{1}H NMR波谱(400MHz，$CDCl_3$，30℃)的图。

[0100] [图2]图2为示出实施例1中得到的化合物2的$^{13}C\{^1H\}$NMR波谱(100MHz，$CDCl_3$，30℃)的图。

[0101] [图3]图3为示出实施例2中得到的化合物3的^{1}H NMR波谱(400MHz，$CDCl_3$，30℃)的图。

[0102] [图4]图4为示出实施例2中得到的化合物3的$^{13}C\{^1H\}$NMR波谱(100MHz，$CDCl_3$，30℃)的图。

[0103] [图5]图5为示出实施例2中得到的化合物3的$^{19}F\{^{1}H\}$NMR波谱(376MHz,$CDCl_3$,30℃)的图。

[0104] [图6A]图6A为示出实施例11中得到的化合物4的$^{19}F\{^{1}H\}$NMR波谱(376MHz,DMSO-d_6,30℃)的图。

[0105] [图6B]为图6A中的两个峰的放大图。

[0106] [图7]图7为示出实施例12中得到的化合物5的^{1}H NMR波谱(400MHz,DMSO-d_6,30℃)的图。

[0107] [图8]图8为示出实施例12中得到的化合物5的$^{19}F\{^{1}H\}$NMR波谱(376MHz,$CDCl_3$,30℃)的图。

具体实施方式

[0108] 以下,针对本发明进行说明。

[0109] 《术语的说明》

[0110] 以下,针对本说明书中使用的术语进行说明。除了特别规定的情况以外,在本说明书中通篇适用以下的说明。需要说明的是,“值A～值B”这样的表述除了特别规定的情况以外,是指值A以上值B以下。

[0111] 卤素原子

[0112] 卤素原子选自氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

[0113] 烷基

[0114] 烷基的碳原子数例如为1～20,优选为1～10(例如为1～8、1～6、1～5、1～4、1～3或1～2)。烷基可以为直链状,也可以为支链状。直链状的烷基的碳原子数为1以上,支链状的烷基的碳原子数为3以上。

[0115] 链烯基

[0116] 链烯基的碳原子数例如为2～20,优选为2～10。链烯基的碳原子数例如为2～8、2～6、2～5、2～4或2～3。链烯基可以为直链状,也可以为支链状。直链状的链烯基的碳原子数为2以上,支链状的链烯基的碳原子数为3以上。

[0117] 环烷基

[0118] 环烷基的碳原子数例如为3～10,优选为3～8,更优选为3～6。

[0119] 杂环烷基

[0120] 杂环烷基包含例如独立地选自由氧原子、硫原子及氮原子组成的组中的1个或2个杂原子。杂环烷基例如为4～7元环的杂环烷基。杂环烷基优选包含氧原子来作为杂原子。作为杂环烷基,例如可举出四氢呋喃基、四氢吡喃基等。杂环烷基优选为四氢呋喃基。

[0121] 芳基

[0122] 芳基例如为单环式、二环式或三环式的碳原子数为4～14、优选为6～14、更优选为6～10的芳香族烃环基。作为芳基,例如可举出苯基、萘基等。芳基优选为苯基。

[0123] 杂芳基

[0124] 杂芳基包含例如独立地选自由氧原子、硫原子及氮原子组成的组中的1个、2个或3个杂原子。杂芳基例如为单环式或二环式的4～10元、优选为5～10元的芳香族杂环基。杂芳基优选为噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基或吡啶基,更优选为噻吩基或苯并噻

吩基。

[0125] 卤代烷基、卤代芳基及卤代杂芳基

[0126] 卤代烷基、卤代芳基及卤代杂芳基各自为具有1个以上的卤素原子的烷基、芳基及杂芳基，关于烷基、芳基及杂芳基的说明如上所述。卤代烷基、卤代芳基或卤代杂芳基所具有的卤素原子的数量例如为1～3，优选为1或2，更优选为1。

[0127] 亚烷基、亚芳基及杂亚芳基

[0128] 亚烷基、亚芳基及杂亚芳基各自为通过从烷基、芳基及杂芳基中除去1个氢原子而生成的二价的官能团，关于烷基、芳基及杂芳基的说明如上所述。

[0129] 卤代亚烷基、卤代亚芳基及卤代杂亚芳基

[0130] 卤代亚烷基、卤代亚芳基及卤代杂亚芳基各自为通过从卤代烷基、卤代芳基及卤代杂芳基中除去1个氢原子而生成的二价的官能团，关于卤代烷基、卤代芳基及卤代杂芳基的说明如上所述。

[0131] 芳基烷基

[0132] 芳基烷基为具有1个以上的芳基的烷基，关于烷基及芳基的说明如上所述。芳基烷基所具有的芳基的数量例如为1～3，优选为1或2，更优选为1。

[0133] 芳基链烯基

[0134] 芳基链烯基为具有1个以上的芳基的链烯基，关于链烯基及芳基的说明如上所述。芳基链烯基所具有的芳基的数量例如为1～3，优选为1或2，更优选为1。

[0135] 烷基羰基及芳基羰基

[0136] 烷基羰基及芳基羰基各自为式：-CO-烷基及式：-CO-芳基表示的基团，关于烷基及芳基的说明如上所述。

[0137] 烷基氧基、卤代烷基氧基、杂环烷基氧基及芳基烷基氧基

[0138] 烷基氧基、卤代烷基氧基、杂环烷基氧基及芳基烷基氧基各自为式：-O-烷基、式：-O-卤代烷基、式：-O-杂环烷基及式：-O-芳基烷基表示的基团，关于烷基、卤代烷基、杂环烷基及芳基烷基的说明如上所述。

[0139] 烷基硫基、卤代烷基硫基、杂环烷基硫基及芳基烷基硫基

[0140] 烷基硫基、卤代烷基硫基、杂环烷基硫基及芳基烷基硫基各自为式：-S-烷基、式：-S-卤代烷基、式：-S-杂环烷基及式：-S-芳基烷基表示的基团，关于烷基、卤代烷基、杂环烷基及芳基烷基的说明如上所述。

[0141] 烷基氧基羰基

[0142] 烷基氧基羰基为式：-CO-O-烷基表示的基团，关于烷基的说明如上所述。烷基氧基羰基中所含的烷基的碳原子数优选为1～10，更优选为1～8，更优选为1～6，更优选为1～4。

[0143] 单烷基氨基

[0144] 单烷基氨基为式：-NH(-Q^1)[式中，Q^1表示烷基]表示的基团，关于烷基的说明如上所述。Q^1表示的烷基的碳原子数优选为1～6，更优选为1～4，更优选为1～3，更优选为1或2。

[0145] 二烷基氨基

[0146] 二烷基氨基为式：-N(-Q^2)(-Q^3)[式中，Q^2及Q^3各自独立地表示烷基]表示的基团，关于烷基的说明如上所述。Q^2或Q^3表示的烷基的碳原子数优选为1～6，更优选为1～4，更优选为1～3，更优选为1或2。

[0147] 脂环式氨基

[0148] 脂环式氨基例如为5元环或6元环的脂环式氨基，作为5元环或6元环的脂环式氨基，例如可举出吗啉代基、硫代吗啉代基、吡咯烷-1-基、吡唑烷-1-基、咪唑烷-1-基、哌啶-1-基等。就脂环式氨基而言，除了脂环式氨基的具有结合键的氮原子之外，还可以包含从由氧原子、硫原子及氮原子组成的组中独立地选择的杂原子(例如，1个杂原子)。脂环式氨基优选为吗啉代基。

[0149] 氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基及脂环式氨基羰基

[0150] 氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基及脂环式氨基羰基各自为式：-CO-氨基、式：-CO-单烷基氨基、式：-CO-二烷基氨基及式：-CO-脂环式氨基表示的基团，关于单烷基氨基、二烷基氨基及脂环式氨基的说明如上所述。

[0151] 取代基组α

[0152] 取代基组α可由以下的取代基构成。

[0153] (α-1)卤素原子

[0154] (α-2)腈基

[0155] (α-3)硝基

[0156] (α-4)氨基

[0157] (α-5)烷基

[0158] (α-6)卤代烷基

[0159] (α-7)单烷基氨基

[0160] (α-8)二烷基氨基

[0161] (α-9)脂环式氨基

[0162] (α-10)烷基氧基羰基

[0163] (α-11)氨基羰基

[0164] (α-12)单烷基氨基羰基

[0165] (α-13)二烷基氨基羰基

[0166] (α-14)脂环式氨基羰基

[0167] (α-15)可以被保护基保护的羟基

[0168] (α-16)可以被保护基保护的硫醇基

[0169] 取代基组β

[0170] 取代基组β可由以下的取代基构成。

[0171] (β-1)式(i)表示的取代基

[0172] (β-2)式(ii)表示的取代基

[0173] 以下，针对取代基组α及β进行说明。

[0174] (α-5)及(α-6)中，烷基的碳原子数优选为1～10，更优选为1～8，更优选为1～6，更优选为1～4，更优选为1～3，更优选为1或2。(α-6)中，卤代烷基所具有的卤素原子的数量优选为1～3，更优选为1或2，更优选为1。

[0175] 可以被保护基保护的羟基

[0176] 羟基保护基优选为在进行目标反应时能够保护羟基、在目标反应结束后能够从羟基脱离的基团。作为羟基保护基，例如可举出烷基羰基型保护基、芳基羰基型保护基、芳基

烷基型保护基、烷基型保护基、芳基烷基氧基烷基型保护基、烷基氧基烷基型保护基、甲硅烷基型保护基、氧基羰基型保护基、缩醛基型保护基、芳基型保护基等。这些保护基可以具有1个以上的卤素原子。

[0177] 作为烷基羰基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数2～10的烷基羰基。取代基例如可以选自：卤素原子；硝基；氰基；苯基；碳原子数1～10、优选碳原子数1～8、更优选碳原子数1～6、更优选碳原子数1～4的烷基；碳原子数1～10、优选碳原子数1～8、更优选碳原子数1～6、更优选碳原子数1～4的烷基氧基；碳原子数2～11、优选碳原子数2～9、更优选碳原子数2～7、更优选碳原子数2～5的烷基氧基羰基等。作为可以具有1个以上的取代基的碳原子数2～10的烷基羰基，例如可举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丙酰基、三甲基乙酰基等。烷基羰基型保护基优选为碳原子数2～5的烷基羰基，更优选为乙酰基或三甲基乙酰基，更优选为乙酰基。

[0178] 作为芳基羰基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数7～11的芳基羰基等。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。作为可以具有1个以上的取代基的碳原子数7～11的芳基羰基，例如可举出苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、4-甲基氧基苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、4-叔丁基苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-苯基苯甲酰基、4-甲基氧基羰基苯甲酰基等。

[0179] 作为芳基烷基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数7～11的芳基烷基等。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。作为可以具有1个以上的取代基的碳原子数7～11的芳基烷基，例如可举出苄基、1-苯基乙基、二苯基甲基、1,1-二苯基乙基、萘基甲基、三苯甲基等。芳基烷基型保护基优选为苄基。

[0180] 作为烷基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数1～10的烷基等。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。烷基型保护基优选为可以具有1个以上的取代基的碳原子数1～5的烷基，更优选为甲基、乙基、叔丁基，更优选为甲基。

[0181] 作为芳基烷基氧基烷基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数8～12的芳基烷基氧基甲基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数9～13的芳基烷基氧基乙基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数10～14的芳基烷基氧基丙基等芳基烷基氧基烷基。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。芳基烷基氧基烷基型保护基例如为可以具有1个以上的取代基的苄氧基甲基，优选为可以被卤素原子、硝基、氰基、甲基或甲基氧基取代的苄氧基甲基，更优选为苄氧基甲基。

[0182] 作为烷基氧基烷基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数2～10的烷基氧基甲基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数3～10的烷基氧基乙基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数4～10的烷基氧基丙基等烷基氧基烷基。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。烷基氧基烷基型保护基优选为可以具有1个以上的取代基的碳原子数2～10的烷基氧基甲基，更优选为可以具有卤素原子、硝基、氰基、甲基氧基或乙基氧基的碳原子数2～6的烷基氧基甲基，更优选为甲基氧基甲基。

[0183] 作为甲硅烷基型保护基，例如可举出具有选自下述基团的官能团的甲硅烷基：可以具有1个以上的取代基的碳原子数1～10的烷基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数7～11的芳基烷基及可以具有1个以上的取代基的碳原子数6～10的芳基。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。甲硅烷基型保护基优选具有选自碳原子数1～10的烷基及碳原子

数6～10的芳基中的官能团的甲硅烷基，更优选具有选自碳原子数1～5的烷基及苯基中的官能团的甲硅烷基，更优选为三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基。

[0184] 作为氧基羰基型保护基，例如可举出可以具有1个以上的取代基的碳原子数2～10的烷基氧基羰基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数3～10的烯基氧基羰基、可以具有1个以上的取代基的碳原子数8～12的芳基烷基氧基羰基等。取代基的具体例与烷基羰基型保护基同样。氧基羰基型保护基优选为碳原子数2～6的烷基氧基羰基、碳原子数3～6的烯基氧基羰基或苄氧基羰基，更优选为甲基氧基甲基、烯丙氧基羰基或苄氧基羰基。

[0185] 作为缩醛基型保护基，例如可举出四氢呋喃基、四氢吡喃基等。

[0186] 作为芳基型保护基，例如可举出苯基等芳基。

[0187] 被保护基保护的羟基优选为式：-O-Q表示的基团。Q表示烷基、卤代烷基、芳基、卤代芳基、杂环烷基、烷基羰基、芳基羰基或芳基烷基。式：-O-Q表示的基团的碳原子数优选为1～10，更优选为1～8。Q优选为烷基、杂环烷基、烷基羰基或芳基烷基，更优选为乙基、四氢呋喃基、乙酰基或苄基。

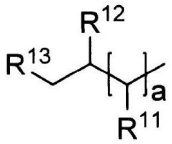
[0188] 可以被保护基保护的硫醇基

[0189] 就硫醇基保护基而言，优选在进行目标反应时能够保护硫醇基、在目标反应结束后能够从硫醇基脱离的保护基。作为硫醇基保护基，例如可举出烷基羰基型保护基、芳基羰基型保护基、芳基烷基型保护基、烷基型保护基、芳基烷基氧基烷基型保护基、烷基氧基烷基型保护基、甲硅烷基型保护基、氧基羰基型保护基、缩醛基型保护基、芳基型保护基等。这些保护基可以具有1个以上的卤素原子。关于这些保护基的说明如上所述。

[0190] 被保护基保护的硫醇基优选为式：-S-Q表示的基团。关于Q的说明如上所述。

[0191] 式(i)表示的取代基

[0192] [化学式16]

[0193] 

(i)

[0194] 式(i)中，R^{11}、R^{12}及R^{13}各自独立地表示烷基、卤代烷基、芳基、卤代芳基或可以被保护基保护的羟基。可以被保护基保护的羟基优选为上述式：-O-Q表示的基团。a为0以上3以下。

[0195] 式(ii)表示的取代基

[0196] [化学式17]

[0197] $-(V^{10})_b-(W^{10})_c-(X^{10})$

[0198] 式(ii)中，V^{10}表示亚烷基、卤代亚烷基、亚芳基、卤代亚芳基、杂亚芳基、卤代杂亚芳基、酯键、醚键或羰基。亚烷基或卤代亚烷基的碳原子数优选为1～10，更优选为1～8。亚芳基、卤代亚芳基、杂亚芳基或卤代杂亚芳基的碳原子数优选为4～14，更优选为6～14。V^{10}优选为亚烷基，更优选为亚甲基或亚乙基。

[0199] 式(ii)中，b表示0或1。b优选为1。

[0200] 式(ii)中，W^{10}表示亚烷基、卤代亚烷基、亚芳基、卤代亚芳基、杂亚芳基、卤代杂亚芳基、酯键、醚键或羰基。W^{10}优选为杂亚芳基，更优选为包含硫原子作为杂原子的5元环的杂

亚芳基，更进一步优选为亚噻吩基(thienylene)。

[0201] 式(ii)中，c表示0或1。c优选为1。

[0202] 式(ii)中，X^{10}表示氢原子、可以具有取代基的烷基、可以具有取代基的芳基、或可以具有取代基的杂芳基。

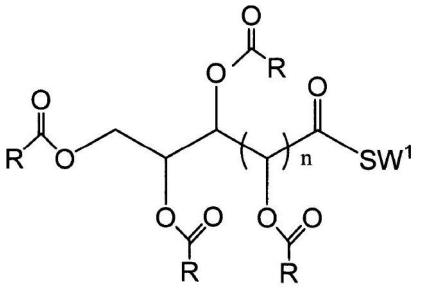
[0203] X^{10}表示的烷基、芳基或杂芳基可以具有1个以上的取代基，1个以上的取代基能够各自独立地从取代基组α中选择。1个以上的取代基优选各自独立地从卤素原子、烷基、卤代烷基、烷基氧基、卤代烷基氧基、烷基硫基、卤代烷基硫基、杂环烷基氧基及杂环烷基硫基中选择，更优选从卤素原子、碳原子数1～3的烷基氧基及杂环烷基氧基中选择，更优选从氟原子、乙基氧基及四氢呋喃基氧基中选择。

[0204] X^{10}优选为可以具有取代基的芳基或可以具有取代基的杂芳基，更优选为具有包含卤素原子、碳原子数1～3的烷基氧基或氧原子作为杂原子的杂环烷基氧基的芳基、或者非取代的杂芳基，更优选为具有氟原子、乙基氧基或四氢呋喃基氧基的苯基、或者非取代的苯并噻吩基。

[0205] 《硫酯衍生物(I)》

[0206] 硫酯衍生物(I)由下式(I)表示。

[0207] [化学式18]

[0208] 

(I)

[0209] 式(I)中，n表示1或2。

[0210] 式(I)中，R各自独立地表示可以具有取代基的烷基。关于烷基的说明如上所述。烷基可以为直链状，也可以为支链状，优选为直链状。烷基的碳原子数优选为1～10，更优选为1～8，更优选为1～6，更优选为1～4，更优选为1～3。烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0211] 式(I)中，在n＝1的情况下，4个R可以不同，但从式：-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发，优选相同。在一个实施方式中，4个R均为甲基。

[0212] 式(I)中，在n＝2的情况下，5个R可以不同，但从式：-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发，优选相同。在一个实施方式中，5个R均为甲基。

[0213] 式(I)中，W^1表示：

[0214] (1)可以具有取代基的烷基，

[0215] (2)可以具有取代基的链烯基，

[0216] (3)可以具有取代基的环烷基，

[0217] (4)可以具有取代基的杂环烷基，

[0218] (5)可以具有取代基的芳基，

[0219] (6)可以具有取代基的杂芳基，

[0220] (7)可以具有取代基的芳基烷基，或

[0221] (8)可以具有取代基的芳基链烯基。

[0222] 以下，针对官能团(1)～(8)进行说明。

[0223] 可以具有取代基的烷基

[0224] 关于烷基的说明如上所述。烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0225] 可以具有取代基的链烯基

[0226] 关于链烯基的说明如上所述。链烯基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0227] 可以具有取代基的环烷基

[0228] 关于环烷基的说明如上所述。环烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0229] 可以具有取代基的杂环烷基

[0230] 关于杂环烷基的说明如上所述。杂环烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0231] 可以具有取代基的芳基

[0232] 关于芳基的说明如上所述。芳基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0233] 可以具有取代基的杂芳基

[0234] 关于杂芳基的说明如上所述。杂芳基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0235] 可以具有取代基的芳基烷基

[0236] 关于芳基烷基的说明如上所述。芳基烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

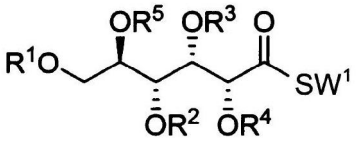
[0237] 可以具有取代基的芳基链烯基

[0238] 关于芳基链烯基的说明如上所述。芳基链烯基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0239] 在一个实施方式中，式(I)中的W^1为可以具有取代基的烷基，优选为可以具有取代基的碳原子数1～20的烷基，更优选为可以具有取代基的碳原子数1～16的烷基，更优选为可以具有取代基的碳原子数1～12的烷基。

[0240] 在一个实施方式中，硫酯衍生物(I)是下式(Ia)表示的硫酯衍生物(Ia)。硫酯衍生物(Ia)是n＝2的硫酯衍生物(I)的一例。

[0241] [化学式19]

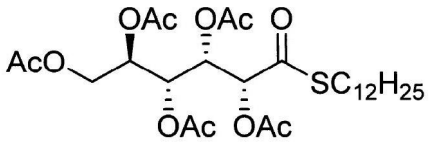
[0242] 

(Ia)

[0243] 式(Ia)中，R^1～R^5各自独立地表示式：-CO-R表示的羟基保护基。R与式(I)含义相同。R^1～R^5可以是不同的羟基保护基，但从羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发，优选为相同的羟基保护基。在一个实施方式中，R^1～R^5均为乙酰基。

[0244] 式(Ia)中，W^1与式(I)含义相同。在一个实施方式中，式(Ia)中的W^1为可以具有取代基的烷基，优选为可以具有取代基的碳原子数1～20的烷基，更优选为可以具有取代基的碳原子数1～16的烷基，更优选为可以具有取代基的碳原子数1～12的烷基。作为W^1为可以具有取代基的烷基的硫酯衍生物(Ia)，例如可举出以下的化合物。需要说明的是，“Ac”表示乙酰基(本说明书中通篇相同)。

[0245] [化学式20]

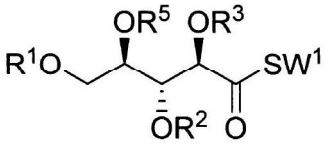
[0246] 

[0247] 上述化合物中，对应于W^1的$-C_{12}H_{25}$可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0248] 上述化合物中，对应于W^1的$-C_{12}H_{25}$可变更为其他烷基。作为其他烷基，例如可举出$-C_{10}H_{21}$、$-C_{11}H_{23}$等。其他烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3，更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0249] 其他实施方式中，硫酯衍生物(I)为下式(Ib)表示的硫酯衍生物(Ib)。硫酯衍生物(Ib)是n＝1的硫酯衍生物(I)的一例。

[0250] [化学式21]

[0251] 

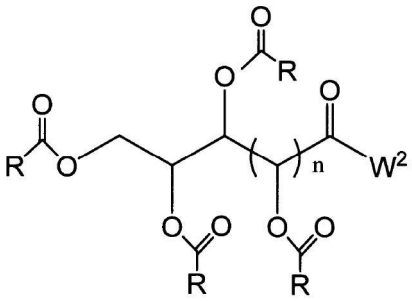
(Ib)

[0252] 式(Ib)中的R^1、R^2、R^3、R^5及W^1与式(Ia)含义相同。

[0253] 《酮衍生物(II)》

[0254] 酮衍生物(II)由下式(II)表示。

[0255] [化学式22]

[0256]  (II)

[0257] 式(II)中,R及n与式(I)含义相同。因此,关于R及n的上述说明也适用于式(II)中的R及n。

[0258] 式(II)中,在n=1的情况下,4个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,4个R均为甲基。

[0259] 式(II)中,在n=2的情况下,5个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,5个R均为甲基。

[0260] 式(II)中,W^2表示:

[0261] (1)可以具有取代基的烷基,

[0262] (2)可以具有取代基的链烯基,

[0263] (3)可以具有取代基的环烷基,

[0264] (4)可以具有取代基的杂环烷基,

[0265] (5)可以具有取代基的芳基,

[0266] (6)可以具有取代基的杂芳基,

[0267] (7)可以具有取代基的芳基烷基,或

[0268] (8)可以具有取代基的芳基链烯基。

[0269] 官能团(1)~(8)与式(I)含义相同,关于官能团(1)~(8)的上述说明也适用于式(II)中的官能团(1)~(8)。

[0270] 官能团(5)(即,可以具有取代基的芳基)中,芳基的位于具有结合键的碳原子(即,式(II)中与-CO-(-CO-W^2中的-CO-)键合的碳原子)的两侧的碳原子不具有取代基是优选的。剩余的碳原子可以具有取代基。

[0271] 官能团(6)(即,可以具有取代基的杂芳基)中,杂芳基的位于具有结合键的碳原子(即,式(II)中与-CO-(-CO-W^2中的-CO-)键合的碳原子)的两侧的碳原子或杂原子不具有取代基是优选的。剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基。

[0272] W^2可以与W^1相同,也可以不同。

[0273] W^2优选由下式(iv)表示。

[0274] [化学式23]

[0275] $-(Y^{10})-(V^{10})_b-(W^{10})_c-(X^{10})$ (iv)

[0276] 式(iv)中,Y^{10}表示可以具有取代基的亚烷基、可以具有取代基的亚芳基、或可以具有取代基的杂亚芳基。亚烷基的碳原子数优选为1~10,更优选为1~8。亚芳基或杂亚芳基的碳原子数优选为4~14,更优选为6~14。

[0277] Y^{10}表示的亚烷基、亚芳基或杂亚芳基可以具有1个以上的取代基,1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α。1个以上的取代基优选各自独立地选自卤素原子、烷基、

卤代烷基、烷基氧基、卤代烷基氧基、烷基硫基及卤代烷基硫基，更优选选自卤素原子、碳原子数1～3的烷基及碳原子数1～3的烷基氧基。

[0278] Y^{10}优选为具有取代基的亚芳基，更优选为具有卤素原子或碳原子数1～3的烷基的亚芳基，更优选为具有氟原子、氯原子或甲基的亚苯基。

[0279] Y^{10}优选为：位于与-CO-(-CO-W^2中的-CO-)键合的碳原子的两侧的碳原子不具有取代基、而剩余的碳原子可以具有取代基的亚芳基；或者，位于与-CO-(-CO-W^2中的-CO-)键合的碳原子的两侧的碳原子或杂原子不具有取代基、而剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基的杂亚芳基。Y^{10}更优选为相对于与-CO-(-CO-W^2中的-CO-)键合的碳原子在邻位不具有取代基、而在间位及/或对位可以具有取代基的亚苯基。

[0280] 式(iv)中，V^{10}、W^{10}、X^{10}、b及c各自与式(ii)含义相同。

[0281] 或者，W^2优选由下式(vi)表示。

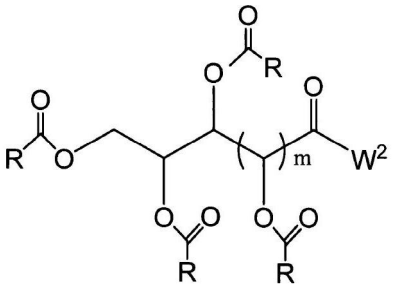
[0282] [化学式24]

[0283]  (vi)

[0284] 式(vi)中，R^{41}及R^{42}各自独立地表示氢原子或氨基的保护基。作为氨基的保护基，可以使用氨基甲酸酯系、酰基系、酰胺系、磺酰胺系、邻苯二甲酰基等任意保护基。作为氨基甲酸酯系的保护基，例如可举出叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基等。作为酰基系的保护基，例如可举出乙酰基、三甲基乙酰基、苯甲酰基等。作为酰胺系的保护基，例如可举出三氟乙酰基等。作为磺酰胺系的保护基，例如可举出对甲苯磺酰基、2-硝基苯磺酰基等。氨基的保护基优选为酰基系或酰胺系的保护基。氨基的保护基更优选为三甲基乙酰基或三氟乙酰基。R^{41}及R^{42}可以彼此键合而形成邻苯二甲酰基等氨基的保护基。若W^2具有式(vi)的结构，则能够适于用作瑞德西韦的中间体。

[0285] 酮衍生物(II)中包含下式(IIA)表示的酮衍生物(IIA)。酮衍生物(IIA)相当于n＝2的酮衍生物(II)。

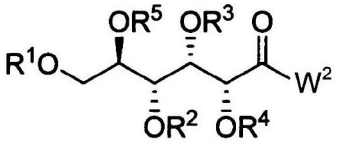
[0286] [化学式25]

[0287]  (IIA)

[0288] 式(IIA)中，W^2及R与式(II)含义相同，m表示2。

[0289] 在一个实施方式中，酮衍生物(II)为下式(IIa)表示的酮衍生物(IIa)。酮衍生物(IIa)是n＝2的酮衍生物(II)(即，酮衍生物(IIA))的一例。

[0290] [化学式26]

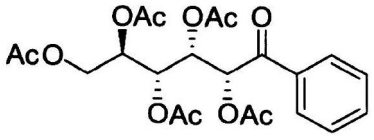
[0291] 

(IIa)

[0292] 式(IIa)中,R^1～R^5各自独立地表示式:-CO-R表示的羟基保护基。R与上述含义相同。R^1～R^5可以是不同的羟基保护基,但从羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选为相同的羟基保护基。在一个实施方式中,R^1～R^5均为乙酰基。

[0293] 式(IIa)中,W^2与式(II)含义相同。在一个实施方式中,式(IIa)中的W为可以具有取代基的芳基。作为W^2为可以具有取代基的芳基的酮衍生物(IIa),例如可举出以下的化合物。需要说明的是,"Ac"表示乙酰基(本说明书中通篇相同)。

[0294] [化学式27]

[0295] 

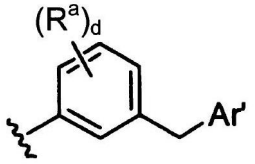
[0296] 上述化合物中,对应于W^2的苯基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3,更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0297] 就式(II)、(IIA)或(IIa)中的W^2而言,从将酮衍生物(II)、(IIA)或(IIa)用作SGLT-2抑制剂或其衍生物的制造原料的观点出发,优选与SGLT-2抑制剂所具有的官能团相同,或者为将SGLT-2抑制剂所具有的官能团衍生而成的官能团。

[0298] 此处,以卡格列净(1-(β-D-吡喃葡糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯)、恩格列净((1S)-1,5-脱水-1-C-{4-氯-3-[(4-{[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基}苯基)甲基]苯基}-D-葡萄糖醇)、伊格列净((1S)-1,5-脱水-1-C-{3-[(1-苯并噻吩-2-基)甲基]-4-氟苯基}-D-葡萄糖醇-(2S)-吡咯烷-2-甲酸)及达格列净((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基氧基苄基)苯基]-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-硫醇)为代表的SGLT-2抑制剂具有下式(A)表示的官能团。

[0299] 因此,式(II)、(IIA)或(IIa)中的W^2优选为下式(A)表示的官能团。

[0300] [化学式28]

[0301] 

(A)

[0302] 式(A)中,d表示0～4的整数。d优选为1～3,更优选为1或2,更优选为1。d为2以上的情况下,d个R^a可以相同,也可以不同。

[0303] 式(A)中,d个R^a能够各自独立地选自取代基组α。d个R^a优选各自独立地选自卤素原子、烷基、卤代烷基、烷基氧基、卤代烷基氧基、烷基硫基及卤代烷基硫基,更优选选自卤素原子、碳原子数1～3的烷基及碳原子数1～3的烷基氧基。

[0304] 式(A)中,Ar'为下式(v)表示的基团。

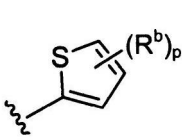
[0305] [化学式29]

[0306] $-(W^{10})_c-(X^{10})$ (v)

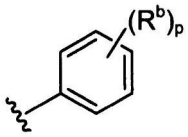
[0307] 式(v)中，W^{10}、X^{10}及c各自与式(ii)含义相同。

[0308] 式(A)中，Ar'优选为以下的式(Ar'-1)、(Ar'-2)或(Ar'-3)表示的基团。

[0309] [化学式30]

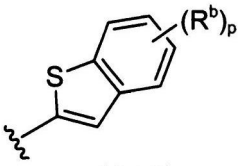


(Ar'-1)



(Ar'-3)

[0310]



(Ar'-2)

[0311] 式(Ar'-1)、(Ar'-2)及(Ar'-3)中，p为0～5的整数。p优选为0～3的整数，更优选为0～2的整数，更优选为0或1。

[0312] 式(Ar'-1)、(Ar'-2)及(Ar'-3)中，p个R^b能够各自独立地从取代基组α、可以具有选自取代基组α中的1个以上的取代基的芳基、以及可以具有选自取代基组α中的1个以上的取代基的杂芳基中选择。P个R^b优选各自独立地从取代基组α、以及可以具有选自取代基组α中的1个以上的取代基的芳基中选择。就选自取代基组α中的1个以上的取代基而言，优选各自独立地选自卤素原子、烷基、卤代烷基、烷基氧基、卤代烷基氧基、烷基硫基、卤代烷基硫基、杂环烷基氧基及杂环烷基硫基，更优选选自卤素原子、碳原子数1～3的烷基、碳原子数1～3的烷基氧基及杂环烷基氧基，更优选选自氟原子、乙基氧基及四氢呋喃基氧基。

[0313] p为2以上的情况下，p个R^b可以相同，也可以不同。

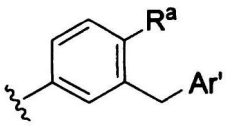
[0314] 式(Ar'-1)中，p优选为1，R^b优选为可以具有取代基的苯基，更优选为具有卤素原子的苯基，更优选为具有氟原子的苯基。非取代或取代的苯基所键合的位置优选为噻吩环的2位。在具有卤素原子的苯基中，卤素原子所键合的位置优选为苯环的4位。

[0315] 式(Ar'-2)中，p优选为0。

[0316] 式(Ar'-3)中，p优选为1，R^b优选为可以具有取代基的烷基氧基或可以具有取代基的杂环烷基氧基。可以具有取代基的烷基氧基优选为碳原子数1～3的烷基氧基，更优选为甲氧基或乙氧基。可以具有取代基的杂环烷基氧基优选为四氢呋喃基氧基。可以具有取代基的烷基氧基或可以具有取代基的杂环烷基氧基所键合的位置优选为苯环的4位。

[0317] d＝1的情况下，式(A)表示的官能团优选为下式(B)表示的基团。

[0318] [化学式31]

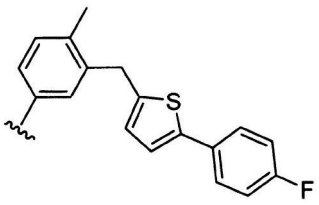
[0319] 

(B)

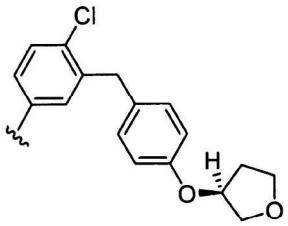
[0320] 式(B)中，R^a及Ar'与式(A)含义相同。

[0321] 式(A)或(B)表示的基团优选为下式(Ar-1)、(Ar-2)、(Ar-3)或(Ar-4)表示的基团。需要说明的是，“Et”表示乙基(本说明书中通篇相同)。

[0322] [化学式32]

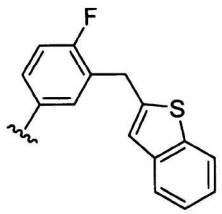


(Ar-1)

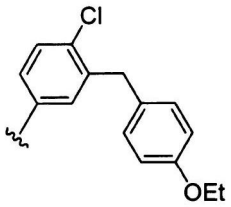


(Ar-3)

[0323]



(Ar-2)

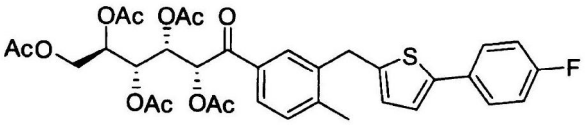


(Ar-4)

[0324] 酮衍生物(II)、(IIA)或(IIa)例如是W^2为式(Ar-1)表示的基团的化合物。作为这样的化合物,例如可举出以下的化合物。需要说明的是,“Ac”表示乙酰基(本说明书中通篇相同)。

[0325] [化学式33]

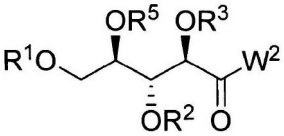
[0326]



[0327] 其他实施方式中,酮衍生物(II)为下式(IIb)表示的酮衍生物(IIb)。酮衍生物(IIb)为n=1的酮衍生物(II)的一例。

[0328] [化学式34]

[0329]



(IIb)

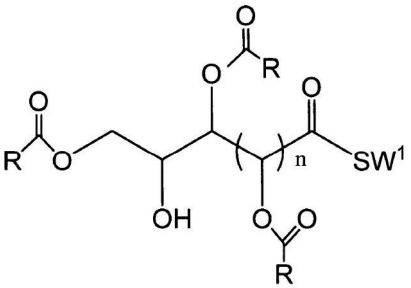
[0330] 式(IIb)中,R^1、R^2、R^3、R^5及W^2与式(IIa)含义相同。

[0331] 《硫醇衍生物(III)》

[0332] 硫醇衍生物(III)由下式(III)表示。

[0333] [化学式35]

[0334]



(III)

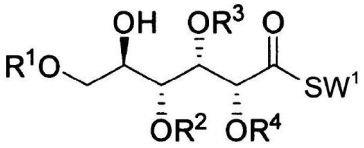
[0335] 式(III)中,W^1、R及n与式(I)含义相同。因此,关于W^1、R及n的上述说明也适用于式(III)中的W^1、R及n。

[0336] 式(III)中,在n＝1的情况下,3个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,3个R均为甲基。

[0337] 式(III)中,在n＝2的情况下,4个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,4个R均为甲基。

[0338] 在一个实施方式中,硫醇衍生物(III)为下式(IIIa)表示的硫醇衍生物(IIIa)。硫醇衍生物(IIIa)为n＝2的硫醇衍生物(III)的一例。

[0339] [化学式36]

[0340] 

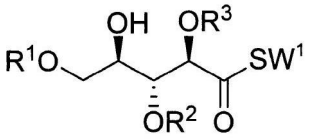
(IIIa)

[0341] 式(IIIa)中,R^1～R^4与式(Ia)含义相同。因此,关于R^1～R^4的上述说明也适用于式(IIIa)中的R^1～R^4。

[0342] 式(IIIa)中,R^1～R^4可以为不同的羟基保护基,但从羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选为相同的羟基保护基。在一个实施方式中,R^1～R^4均为乙酰基。

[0343] 其他实施方式中,硫醇衍生物(III)为下式(IIIb)表示的硫醇衍生物(IIIb)。硫醇衍生物(IIIb)为n＝1的硫醇衍生物(III)的一例。

[0344] [化学式37]

[0345] 

(IIIb)

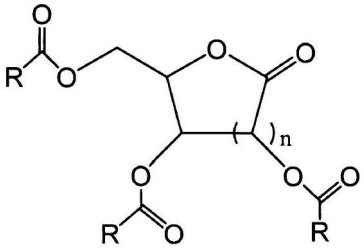
[0346] 式(IIIb)中,R^1～R^3与式(Ib)含义相同。因此,关于R^1～R^3的上述说明也适用于式(IIIb)中的R^1～R^3。

[0347] 式(IIIb)中,R^1～R^3可以是不同的羟基保护基,但从羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选为相同的羟基保护基。在一个实施方式中,R^1～R^3均为乙酰基。

[0348] 《酰基保护内酯衍生物(IV)》

[0349] 酰基保护内酯衍生物(IV)由下式(IV)表示。

[0350] [化学式38]

[0351] 

(IV)

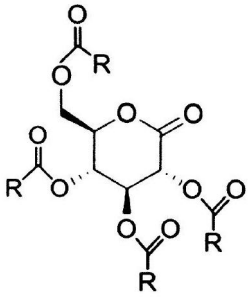
[0352] 式(IV)中,R及n与式(I)含义相同。因此,关于R及n的上述说明也适用于式(IV)中的R及n。

[0353] 式(IV)中,在n＝1的情况下,3个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,3个R均为甲基。

[0354] 式(IV)中,在n＝2的情况下,4个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,4个R均为甲基。

[0355] 在一个实施方式中，酰基保护内酯衍生物(IV)为下式(IVa)表示的酰基保护内酯衍生物(IVa)。酰基保护内酯衍生物(IVa)为n＝2(即6元环)的酰基保护内酯衍生物(IV)的一例。

[0356] [化学式39]

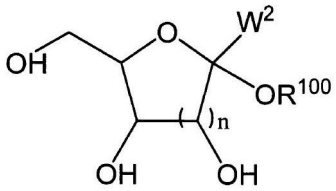
[0357]  (IVa)

[0358] 式(IVa)中，R与式(IV)含义相同。

[0359] 《C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)》

[0360] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)由下式(V)表示。

[0361] [化学式40]

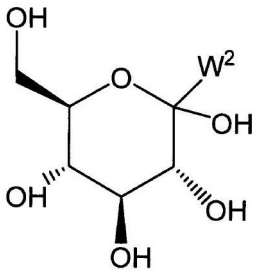
[0362]  (V)

[0363] 式(V)中，W^2及n与式(II)含义相同。因此，关于W^2及n的上说明也适用于式(V)中的W^2及n。

[0364] 如后所述，R^{100}是由制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)时所用的酸确定的基团。具体而言，R^{100}为氢原子、可以具有取代基的烷基、或可以具有取代基的芳基。式(V)中的可以具有取代基的烷基及可以具有取代基的芳基与式(I)含义相同，关于官能团(1)及(5)的上述说明也适用于式(V)中的可以具有取代基的烷基及可以具有取代基的芳基。R^{100}优选为氢原子、甲基、苯基或甲基苯基，更优选为甲基。

[0365] 在一个实施方式中，C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)为下式(Va)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)。C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)为n＝2(即6元环)、且R^{100}为氢原子的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的一例。式(Va)中，W^2与式(V)含义相同。

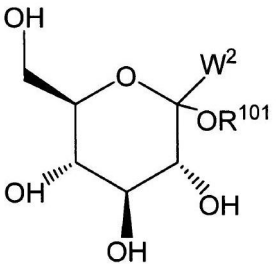
[0366] [化学式41]

[0367]  (Va)

[0368] 在另一实施方式中，C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)为由下式(Vb)表示的C-芳基-羟基糖苷衍生物(Vb)。C-芳基-羟基糖苷衍生物(Vb)为n＝2(即6元环)、且R^{100}为R^{101}的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的一例。R^{101}为氢原子以外的基团，换言之，为可以具有取代基的烷基、

或可以具有取代基的芳基。R^{101}优选为甲基、苯基或甲基苯基，更优选为甲基。式(Vb)中，W^2与式(V)含义相同。

[0369] [化学式42]

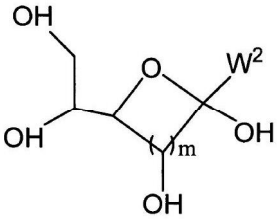
[0370] 

(Vb)

[0371] 《C-芳基糖苷衍生物(VI)》

[0372] C-芳基糖苷衍生物(VI)由下式(VI)表示。

[0373] [化学式43]

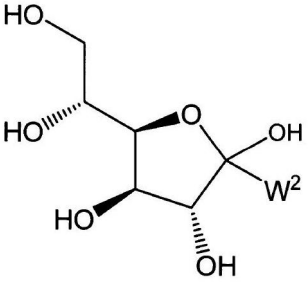
[0374] 

(VI)

[0375] 式(VI)中，W^2与式(II)含义相同，m表示2。因此，关于W^2的上述说明也适用于式(VI)中的W^2。

[0376] 在一个实施方式中，C-芳基糖苷衍生物(VI)为下式(VIa)表示的C-芳基糖苷衍生物(VIa)。式(VIa)中，W^2与式(VI)含义相同。

[0377] [化学式44]

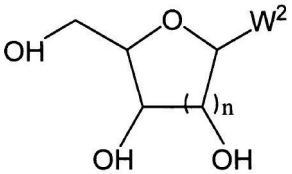
[0378] 

(VIa)

[0379] 《C-芳基糖苷衍生物(VII)》

[0380] C-芳基糖苷衍生物(VII)由下式(VII)表示。

[0381] [化学式45]

[0382] 

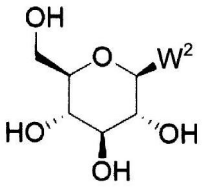
(VII)

[0383] 式(VII)中，W^2及n与式(II)含义相同。关于W^2及n的上述说明也适用于式(VI)中的W^2及n。

[0384] 在一个实施方式中，C-芳基糖苷衍生物(VII)为下式(VIIa)表示的C-芳基糖苷衍生物(VIIa)。C-芳基糖苷衍生物(VIIa)为n＝2(即6元环)的C-芳基糖苷衍生物(VII)的一

例。式(VIIa)中,W^2与式(VII)含义相同。

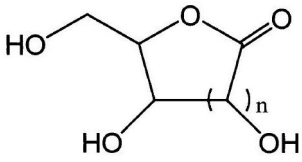
[0385] [化学式46]

[0386]  (VIIa)

[0387] 《内酯衍生物(VIII)》

[0388] 内酯衍生物(VIII)由下式(VIII)表示。

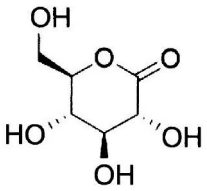
[0389] [化学式47]

[0390]  (VIII)

[0391] 式(VIII)中,n与式(I)含义相同。因此,关于n的上述说明也适用于式(VIII)中的n。

[0392] 在一个实施方式中,内酯衍生物(VIII)为下式(VIIIa)表示的内酯衍生物(VIIIa)。内酯衍生物(VIIIa)为n=2(即6元环)的内酯衍生物(VIII)的一例。

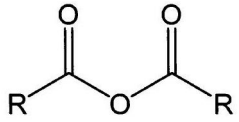
[0393] [化学式48]

[0394]  (VIIIa)

[0395] 《羧酸酐(1)》

[0396] 羧酸酐(1)由下式(1)表示。

[0397] [化学式49]

[0398]  (1)

[0399] 式(1)中,R与式(I)含义相同。因此,关于R的上述说明也适用于式(1)中的R。

[0400] 式(1)中,2个R可以不同,但从式:-CO-R表示的羟基保护基的高效的导入及除去的观点出发,优选相同。在一个实施方式中,2个R均为甲基。即,一个实施方式涉及的羧酸酐(1)为乙酸酐。

[0401] 式(1)中的R与式(III)中的R可以不同,优选相同。在一个实施方式中,式(1)中的R及式(III)中的R均为甲基。

[0402] 《硫醇(2)》

[0403] 硫醇(2)由下式(2)表示。

[0404] [化学式50]

[0405] W^1-SH (2)

[0406] 式(2)中,W^1与式(I)含义相同。因此,关于W^1的上述说明也适用于式(2)中的W^1。

[0407] 《格氏试剂(3)》

[0408] 格氏试剂(3)由下式(3)表示。

[0409] [化学式51]

[0410] W^3MgX (3)

[0411] 式(3)中,W^3表示:

[0412] (1)可以具有取代基的烷基,

[0413] (2)可以具有取代基的链烯基,

[0414] (3)可以具有取代基的环烷基,

[0415] (4)可以具有取代基的杂环烷基,

[0416] (5)可以具有取代基的芳基,

[0417] (6)可以具有取代基的杂芳基,

[0418] (7)可以具有取代基的芳基烷基,或

[0419] (8)可以具有取代基的芳基链烯基。

[0420] 官能团(1)～(8)与式(I)含义相同,关于官能团(1)～(8)的上述说明也适用于式(3)中的官能团(1)～(8)。

[0421] 官能团(5)(即,可以具有取代基的芳基)中,芳基的位于具有结合键的碳原子(即,式(3)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子优选不具有取代基。剩余的碳原子可以具有取代基。

[0422] 官能团(6)(即,可以具有取代基的杂芳基)中,杂芳基的位于具有结合键的碳原子(即,式(3)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子或杂原子优选不具有取代基。剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基。

[0423] W^3可以与W^1及/或W^2相同,也可以不同。

[0424] 式(3)中,X表示卤素原子。卤素原子优选选自氯原子、溴原子及碘原子,更优选选自氯原子及溴原子,更优选为氯原子。

[0425] 在一个实施方式中,式(3)中的W^3为可以具有取代基的烷基。关于烷基的说明如上所述。烷基可以为直链状,也可以为支链状,优选为直链状。烷基的碳原子数优选为1～10,更优选为1～8,更优选为1～6,更优选为1～4,更优选为1～3。烷基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3,更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0426] 其他实施方式中,式(3)中的W^3为可以具有取代基的芳基。关于芳基的说明如上所述。芳基的碳原子数优选为6～14,更优选为6～10。芳基例如为苯基。芳基可以具有1个以上的取代基。取代基的数量优选为1～3,更优选为1或2。1个以上的取代基能够各自独立地选自取代基组α及β。可以从取代基组α中选择1个以上的取代基、且同时从取代基组β中选择1个以上的取代基。

[0427] 作为W^3为烷基的格氏试剂(3),例如可举出烷基溴化镁、烷基氯化镁等,其中,优选烷基氯化镁。

[0428] 作为烷基溴化镁,例如可举出甲基溴化镁、乙基溴化镁、正丙基溴化镁、异丙基溴化镁、正丁基溴化镁、异丁基溴化镁等。

[0429] 作为烷基氯化镁，例如可举出甲基氯化镁、乙基氯化镁、正丙基氯化镁、异丙基氯化镁、正丁基氯化镁、异丁基氯化镁等。

[0430] 作为W^3为芳基的格氏试剂(3)，例如可举出芳基溴化镁、芳基氯化镁等，其中，优选芳基氯化镁。

[0431] 作为芳基溴化镁，例如可举出苯基溴化镁等。

[0432] 作为芳基氯化镁，例如可举出苯基氯化镁等。

[0433] 《格氏试剂(4)》

[0434] 格氏试剂(4)可选自下式(4a)表示的格氏试剂(4a)及下式(4b)表示的格氏试剂(4b)。

[0435] [化学式52]

[0436] W^2MgX (4a)

[0437] [化学式53]

[0438] $W^2MgX \cdot LiCl$ (4b)

[0439] 式(4a)及(4b)中，W^2与式(II)含义相同。即，式(4a)及(4b)中，W^2表示：

[0440] (1)可以具有取代基的烷基，

[0441] (2)可以具有取代基的链烯基，

[0442] (3)可以具有取代基的环烷基，

[0443] (4)可以具有取代基的杂环烷基，

[0444] (5)可以具有取代基的芳基，

[0445] (6)可以具有取代基的杂芳基，

[0446] (7)可以具有取代基的芳基烷基，或

[0447] (8)可以具有取代基的芳基链烯基。

[0448] 关于W^2的上述说明也适用于式(4a)及(4b)中的W^2。

[0449] 官能团(5)(即，可以具有取代基的芳基)中，芳基的位于具有结合键的碳原子(即，式(4a)或(4b)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子优选不具有取代基。剩余的碳原子可以具有取代基。

[0450] 官能团(6)(即，可以具有取代基的杂芳基)中，杂芳基的位于具有结合键的碳原子(即，式(4a)或(4b)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子或杂原子优选不具有取代基。剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基。

[0451] 式(4a)及(4b)中，X表示卤素原子。卤素原子优选选自氯原子、溴原子及碘原子，更优选选自氯原子及溴原子，更优选为溴原子。式(4a)及(4b)中的X可以与式(3)中的X相同，也可以不同。

[0452] 《制造硫酯衍生物(I)的方法》

[0453] 硫酯衍生物(I)能够通过包括在碱的存在下使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触而制造硫酯衍生物(I)的工序的方法来制造。

[0454] 在一个实施方式中，硫酯衍生物(I)为硫酯衍生物(Ia)。硫酯衍生物(Ia)能够通过包括在碱的存在下使硫醇衍生物(IIIa)与羧酸酐(1)接触而制造硫酯衍生物(Ia)的工序的方法来制造。

[0455] 其他实施方式中，硫酯衍生物(I)为硫酯衍生物(Ib)。硫酯衍生物(Ib)能够通过包

括在碱的存在下使硫醇衍生物(IIIb)与羧酸酐(1)接触而制造硫酯衍生物(Ib)的工序的方法来制造。

[0456] 硫醇衍生物(III)及羧酸酐(1)可以是市售品,也可以通过常规方法来制造。

[0457] 在碱的存在下使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触时,硫醇衍生物(III)中所含的羟基被式:-CO-R表示的羟基保护基保护,可得到硫酯衍生物(I)。

[0458] 硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)的接触优选在溶剂中进行。通过在溶剂中混合硫醇衍生物(III)和羧酸酐(1),能够使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触。溶剂优选为有机溶剂。作为溶剂,例如可举出乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、二异丙基醚、二甲基氧基乙烷、二甘醇二甲醚、丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等极性非质子性溶剂;二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等非极性溶剂。可以单独使用1种溶剂,也可以组合使用2种以上的溶剂。溶剂优选为THF、叔丁基甲基醚、二氯甲烷、甲苯或它们的混合溶剂。

[0459] 相对于硫醇衍生物(III)1g而言,溶剂的使用量例如为1～200mL,优选为2～100mL。

[0460] 硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)的接触在碱的存在下进行。

[0461] 相对于硫醇衍生物(III)1摩尔而言,羧酸酐(1)的使用量例如为0.1～10摩尔,优选为0.2～5摩尔,更优选为0.5～3摩尔。

[0462] 作为碱,例如可举出三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶(4-DMAP)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、咪唑、二氮杂双环十一碳烯(DBU)、二乙基苯胺等有机胺、乙酸钠、肖滕-鲍曼(Schotten-Baumann)条件等。

[0463] 相对于硫醇衍生物(III)1摩尔而言,碱的使用量例如为0.1～10摩尔,优选为0.2～5摩尔,更优选为0.3～3摩尔。

[0464] 使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触时,接触温度(反应温度)例如为-30～100℃,优选为-10～80℃,更优选为0～50℃,接触时间(反应时间)例如为0.1～24小时,优选为0.5～17小时,更优选为0.5～5小时。接触环境优选为在非活性气氛下,更优选为在氩气氛下或氮气氛下。

[0465] 得到的硫酯衍生物(I)能够通过以下的方法进行分离。

[0466] 首先,向反应液中加入淬灭液(quenching liquid)(例如水、HCl水溶液等)而使反应停止。对加入了淬灭液的反应液进行搅拌,分离成水层和有机层。萃取有机层后,向水层中加入有机溶剂,再次分离成有机层和水层。萃取有机层,与先前萃取到的有机层合并而得到总有机层。用清洗液(例如水、HCl水溶液、饱和$NaHCO_3$水溶液、食盐水等)清洗总有机层后,使用硫酸钠等使其干燥,得到包含硫酯衍生物(I)的产物的残渣。

[0467] 作为加入到水层中的有机溶剂,例如可举出乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、二异丙基醚、二甲基氧基乙烷、二甘醇二甲醚、丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等。可以单独使用1种有机溶剂,也可以组合使用2种以上的有机溶剂。有机溶剂优选二氯甲烷、甲苯、己烷或它们的混合溶剂,更优选二氯甲烷。

[0468] 硫酯衍生物(I)的结构例如能够通过核磁共振(NMR)光谱分析进行确认。

[0469] 制造硫酯衍生物(I)的方法可以包括制造硫醇衍生物(III)的工序。该情况下,在

制造硫醇衍生物(III)的工序之后,进行使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触来制造硫酯衍生物(I)的工序。

[0470] 硫醇衍生物(III)能够通过在三烷基铝的存在下使硫醇(2)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触,使生成的化合物与羧酸酐(1)接触来制造。通过在三烷基铝的存在下使硫醇(2)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触而生成的化合物包含羟基。该羟基通过与羧酸酐(1)的反应而被式:-CO-R表示的羟基保护基保护,由此得到硫醇衍生物(III)。三烷基铝起到反应剂(reactant)的作用。作为三烷基铝,例如可举出三甲基铝、三乙基铝、三丙基铝等。关于在三烷基铝的存在下进行的硫醇(2)与酰基保护内酯衍生物(IV)的反应条件等,能够参照国际公开第2020/129899号、Tiffany Malinky Gierasch,Zhangjie Shi及Gregory L.Verdine,“Extensively Stereodiversified Scaffolds for Use in Diversity-Oriented Library Synthesis”ORGANIC LETTERS,2003,Vol.5,No.5 621-624等。

[0471] 但是,一直以来用作反应剂的三甲基铝等三烷基铝由于起火性高,因此其处理需要注意。因此,优选使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触来制造硫醇衍生物(III)。由于格氏试剂(3)与三甲基铝等三烷基铝相比起火性低,因此相对地无需严加注意使用环境。因此,使用格氏试剂(3)的情况下,与使用三甲基铝等三烷基铝的情况相比,能够高效地制造硫醇衍生物(III),进而能够实现硫醇衍生物(III)的大量生产。

[0472] 在一个实施方式中,硫醇衍生物(III)为硫醇衍生物(IIIa)。硫醇衍生物(IIIa)能够通过使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IVa)接触而制造。

[0473] 硫醇(2)、格氏试剂(3)及酰基保护内酯衍生物(IV)可以是市售品,也可以通过常规方法来制造。

[0474] 作为硫醇(2),例如可举出乙硫醇、叔丁基硫醇、苯硫酚、苄硫醇、1-癸硫醇、1-十二烷硫醇等。

[0475] 相对于1摩尔的酰基保护内酯衍生物(IV)而言,硫醇(2)的使用量例如为0.5～4摩尔,优选为0.7～3摩尔,更优选为0.9～2摩尔。硫醇(2)的物质量优选多于酰基保护内酯衍生物(IV)的物质量。

[0476] 格氏试剂(3)在使酰基保护内酯衍生物(IV)开环后,作为与硫醇(2)反应的反应剂而发挥作用。可以单独使用1种格氏试剂(3),也可以组合使用2种以上的格氏试剂(3)。

[0477] 使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触时,优选通过硫醇(2)与格氏试剂(3)的反应来形成硫醇镁,然后通过硫醇镁与酰基保护内酯衍生物(IV)的反应来形成硫醇衍生物(III)。即,认为硫醇(2)与格氏试剂(3)反应时,如下式所示,会生成烃(W^3H)与硫醇镁($XMgSW^1$)。而且,认为生成的硫醇镁与酰基保护内酯衍生物(IV)反应时,会生成硫醇衍生物(III)。

[0478] [化学式54]

[0479] $W^3MgX+W^1SH\rightarrow XMgSW^1+W^3h$

[0480] 相对于1摩尔的硫醇(2)而言的格氏试剂(3)的使用量例如为0.1～1摩尔,优选为0.3～1摩尔,更优选为0.5～1摩尔。

[0481] 相对于1摩尔的酰基保护内酯衍生物(IV)而言的格氏试剂(3)的使用量例如为0.1～1摩尔,优选为0.3～1摩尔,更优选为0.5～1摩尔。

[0482] 需要说明的是,就“格氏试剂(3)的量”而言,在使用1种格氏试剂(3)的情况下是指

该1种格氏试剂(3)的量，在使用2种以上的格氏试剂(3)的情况下是指该2种以上的格氏试剂(3)的合计量。对于其他物质的量也是同样的。

[0483] 使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触时，接触温度(反应温度)例如为-30～50℃，优选为-20～40℃，更优选为-10～30℃，接触时间(反应时间)例如为0.1～5小时，优选为0.2～4小时，更优选为0.5～3小时。接触环境优选为非活性气氛下，更优选为氩气氛下或氮气氛下。

[0484] 硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)的接触优选在溶剂中进行。通过在溶剂中混合硫醇(2)、格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)，能够使硫醇(2)、格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触。溶剂优选为有机溶剂。作为溶剂，例如可举出二氯甲烷、氯苯、四氢呋喃(THF)、二乙基醚、二丁基醚、2-甲基四氢呋喃、甲苯、二甲苯、均三甲苯、己烷、庚烷等。可以单独使用1种溶剂，也可以组合使用2种以上的溶剂。溶剂优选为THF、二丁基醚、2-甲基四氢呋喃或它们的混合溶剂。

[0485] 相对于酰基保护内酯衍生物(IV)1g而言，溶剂的使用量例如为0.5～100mL，优选为2～50mL。

[0486] 使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)在溶剂中接触时，硫醇(2)、格氏试剂(3)、酰基保护内酯衍生物(IV)及溶剂的添加顺序没有特别限定。例如能够在酰基保护内酯衍生物(IV)中添加硫醇(2)及溶剂，然后添加格氏试剂(3)。格氏试剂(3)的添加例如能够通过滴加来进行。

[0487] 硫醇衍生物(III)可以在从通过使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触而得到的反应混合物中分离之后用于与羧酸酐(1)的反应，也可以在不从该反应混合物中分离的情况下用于与羧酸酐(1)的反应。

[0488] 在一个实施方式中，进行下述工序：在不从通过使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触而得到的反应混合物中分离硫醇衍生物(III)的情况下向该反应混合物中添加羧酸酐(1)，由此使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触而制造硫酯衍生物(I)。在该实施方式中，相对于酰基保护内酯衍生物(IV)1摩尔而言，羧酸酐(1)的使用量例如为0.5～10摩尔，优选为0.8～5.0摩尔，更优选为1.0～3.0摩尔。该实施方式中，反应混合物中所含的格氏试剂(3)作为碱而发挥作用，因此无需在反应混合物中添加碱。即，根据该实施方式，能够在格氏试剂(3)之下使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触而制造硫酯衍生物(I)。

[0489] 得到的硫醇衍生物(III)的分离例如能够通过以下的方法来进行。

[0490] 首先，向反应液中加入冰水等淬灭液使反应停止。接下来，优选向添加淬灭液后的反应液中加入布朗斯台德酸(Bronsted acid)。由此，能够抑制硫醇衍生物(III)环化而向酰基保护内酯衍生物(IV)的结构转变的情况。特别是与以具有6元环的环元数的酰基保护内酯衍生物(IV)作为基质而得到的硫醇衍生物(III)相比，以具有5元环的环元数的酰基保护内酯衍生物(IV)作为基质而得到的硫醇衍生物(III)容易向基质的结构转变。针对这样的问题，通过使反应液的pH为酸性，抑制硫醇衍生物(III)的环化，可提高其收率。

[0491] 相对于1摩尔的酰基保护内酯衍生物(IV)而言，布朗斯台德酸的量例如为1摩尔以上，优选为3摩尔以上，更优选为5摩尔以上。布朗斯台德酸的量的上限没有特别限定，根据一例，为30摩尔以下。

[0492] 作为布朗斯台德酸，例如可举出卤化氢、硫酸(H_2SO_4)、碳酸、乙酸、草酸、柠檬酸、三氟乙酸(TFA)、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、磷酸等。可以单独使用1种布朗斯台德酸，也可以组合使用2种以上的布朗斯台德酸。作为卤化氢，例如可举出氟化氢(HF)、氯化氢(HCl)、溴化氢(HBr)、碘化氢(HI)等。作为布朗斯台德酸，例如可举出氯化氢、溴化氢、硫酸等。可以使用使布朗斯台德酸溶解于水而成的酸性溶液。

[0493] 在使用1M盐酸作为布朗斯台德酸的情况下，其量相对于1g酰基保护内酯衍生物(IV)而言优选为10～30mL。

[0494] 接下来，对加入了布朗斯台德酸的反应液进行搅拌，分离成水层和有机层。萃取有机层后，向水层中加入有机溶剂，再次分离成有机层和水层。萃取有机层，与先前萃取到的有机层合并而得到总有机层。将总有机层用清洗液(例如水、HCl水溶液、饱和$NaHCO_3$水溶液、食盐水等)清洗之后，使用硫酸钠等使其干燥，得到包含硫醇衍生物(III)的产物的残渣。

[0495] 作为可加入至水层的有机溶剂，例如可举出乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、二异丙基醚、二甲基氧基乙烷、二甘醇二甲醚、丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等。可以单独使用1种有机溶剂，也可以组合使用2种以上的有机溶剂。有机溶剂优选二氯甲烷、甲苯、己烷或它们的混合溶剂，更优选二氯甲烷。

[0496] 硫醇衍生物(III)的结构例如能够通过核磁共振(NMR)光谱分析进行确认。

[0497] 在制造硫酯衍生物(I)的方法包括使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触而制造硫醇衍生物(III)的工序的情况下，制造硫酯衍生物(I)的方法可以包括制造酰基保护内酯衍生物(IV)的工序。该情况下，在制造酰基保护内酯衍生物(IV)的工序之后，进行使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触而制造硫醇衍生物(III)的工序。

[0498] 酰基保护内酯衍生物(IV)能够通过在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触来制造。

[0499] 在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触时，内酯衍生物(VIII)中所含的羟基被式：-CO-R表示的羟基保护基保护，可得到酰基保护内酯衍生物(IV)。

[0500] 在一个实施方式中，酰基保护内酯衍生物(IV)为酰基保护内酯衍生物(IVa)。酰基保护内酯衍生物(IVa)能够通过在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIIIa)与羧酸酐(1)接触来制造。

[0501] 相对于内酯衍生物(VIII)1摩尔而言，羧酸酐(1)的使用量例如为1～200摩尔，优选为1～100摩尔，更优选为1～50摩尔。

[0502] 内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)的接触可以在无溶剂条件下进行，优选在溶剂中进行。通过将内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)在溶剂中混合，能够使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触。溶剂优选为有机溶剂。作为溶剂，例如可举出四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、甲苯、乙酸乙酯、二噁烷、叔丁基甲基醚等。可以单独使用1种溶剂，也可以组合使用2种以上的溶剂。溶剂优选为二氯甲烷、甲苯或它们的混合溶剂。作为布朗斯台德酸，例如可举出三氟乙酸(TFA)、硫酸、甲磺酸等，优选为TFA、硫酸等。

[0503] 相对于内酯衍生物(VIII)1g而言,溶剂的使用量例如为0～100mL,优选为0～50mL,更优选为0～10mL。

[0504] 相对于内酯衍生物(VIII)1g而言,布朗斯台德酸的使用量例如为0.1～100mL,优选为0.5～50mL,更优选为1～30mL。

[0505] 内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)的接触可以在碱的存在下进行。

[0506] 碱的具体例与在使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触时所使用的碱的具体例同样。

[0507] 相对于内酯衍生物(VIII)1摩尔而言,碱的使用量例如为0～10摩尔,优选为0.1～5摩尔,更优选为0.5～3摩尔。

[0508] 在使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触时,接触温度(反应温度)例如为-10～50℃,优选为-5～40℃,更优选为0～30℃,接触时间(反应时间)例如为0.1～10小时,优选为1～8小时,更优选为2～5小时。接触环境优选为在非活性气氛下,更优选为在氩气氛下或氮气氛下。

[0509] 酰基保护内酯衍生物(IV)可以从通过在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触而得到的反应混合物中分离之后用于与硫醇(2)及格氏试剂(3)的反应,也可以在不从该反应混合物中分离的情况下用于与硫醇(2)及格氏试剂(3)的反应。例如可以向通过在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触而得到的反应混合物中加入甲苯等溶剂,使具有挥发性的布朗斯台德酸及羧酸酐(1)蒸发,由此浓缩酰基保护内酯衍生物(IV)。浓缩物能够直接(即,不从浓缩物中分离酰基保护内酯衍生物(IV))用于与硫醇(2)及格氏试剂(3)的反应。

[0510] 在一个实施方式中,进行下述工序:在不从通过在布朗斯台德酸的存在下使内酯衍生物(VIII)与羧酸酐(1)接触而得到的反应混合物中分离酰基保护内酯衍生物(IV)的情况下向该反应混合物中添加硫醇(2)及格氏试剂(3),使硫醇(2)与格氏试剂(3)与酰基保护内酯衍生物(IV)接触来制造硫醇衍生物(III)。然后,进行下述工序:在不从得到的反应混合物中分离硫醇衍生物(III)的情况下向该反应混合物中添加羧酸酐(1),由此使硫醇衍生物(III)与羧酸酐(1)接触来制造硫酯衍生物(I)。在该实施方式中,相对于内酯衍生物(VIII)1摩尔而言,羧酸酐(1)的合计使用量(用于酰基保护内酯衍生物(IV)的制造的羧酸酐(1)的使用量、与用于硫酯衍生物(I)的制造的羧酸酐(1)的使用量的合计)例如为1～200摩尔,优选为1～100摩尔,更优选为1～50摩尔。

[0511] 《制造酮衍生物(II)的方法》

[0512] 酮衍生物(II)能够通过包括下述工序的方法来制造:使硫酯衍生物(I)与选自格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)中的格氏试剂(4)与铜盐接触来制造酮衍生物(II)。

[0513] 在一个实施方式中,酮衍生物(II)为酮衍生物(IIa)。酮衍生物(IIa)能够通过包括下述工序的方法来制造:使硫酯衍生物(Ia)与选自格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)中的格氏试剂(4)与铜盐接触来制造酮衍生物(IIa)。

[0514] 其他实施方式中,酮衍生物(II)为酮衍生物(IIb)。酮衍生物(IIb)能够通过包括下述工序的方法来制造:使硫酯衍生物(Ib)与选自格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)中的格氏试剂(4)与铜盐接触来制造酮衍生物(IIb)。

[0515] 作为格氏试剂(4),可以选择格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)中的一者,也可以选择

这两者。在选择这两者的情况下，可以将这两者的混合物添加至反应体系，也可以将这两者分别地添加至反应体系。

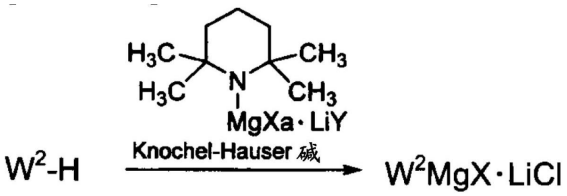
[0516] 格氏试剂(4a)可以是市售品，也可以通过常规方法来制造。

[0517] 就格氏试剂(4)而言，从提高反应速度的观点出发，优选包含格氏试剂(4b)。需要说明的是，格氏试剂(4b)称作Turbo格氏试剂。

[0518] 格氏试剂(4b)可以是市售品，也可以通过常规方法来制造。格氏试剂(4b)例如能够通过在置换为非活性气体(例如氮、氩等)的反应容器中，在锂盐的存在下使镁与式：W^2X[式中，W^2及X与上述含义相同]表示的卤素有机化合物在有机溶剂中反应而制造。

[0519] 此外，格氏试剂(4b)也可以按照Angew Chem.Int.Ed2006,45,2958等中记载的已知的方法，通过使式：TMPMgX·LiY[式中，TMP表示2,2,6,6-四甲基哌啶]表示的knochel-hauser碱与式：W^2-H表示的化合物进行反应而制造。

[0520] [化学式55]

[0521] 

[0522] 作为铜盐，例如可举出包括氯化铜(I)(CuCl)、氯化铜(II)($CuCl_2$)、溴化铜(I)(CuBr)、溴化铜(II)($CuBr_2$)、氰化铜(I)(CuCN)、3-甲基水杨酸铜(I)、均三甲苯铜(I)(MesCu)、异丙氧基铜(I)(iPrOCu)、碘化铜(I)(CuI)、碘化铜(II)(CuI_2)、乙酸铜(I)(CuOAc)、乙酸铜(II)($Cu(OAc)_2$)、硫酸铜(II)($CuSO_4$)、氧化铜(I)(Cu_2O)、氧化铜(II)(CuO)、特戊酸铜(I)(CuOPiv)、特戊酸铜(II)($Cu(OPiv)_2$)、包含硫(S)的铜盐等。

[0523] 作为包含硫(S)的铜盐，例如可举出噻吩-2-羧酸铜(I)(CuTC)等。S与Cu的亲和性高，在铜盐中，S容易配位于Cu。通过该配位，Cu被活化，收率提高。

[0524] 铜盐中所含的铜原子的价数通常为一价或二价，优选为一价。铜原子的价数为一价的铜盐的催化作用优异。铜原子的价数为一价的铜盐之中，CuCN、CuCl、CuI、CuBr、CuOAc及CuTC的催化作用特别优异。因此，铜盐优选为CuCN、CuCl、CuI、CuBr、CuOAc或CuTC，更优选为CuCN、CuCl、CuOAc或CuTC。

[0525] 通过使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触，能够以高收率得到酮衍生物(II)。本申请的发明人推测，其原因在于形成有下式(10)表示的阴离子性络合物(10)或下式(11)表示的阴离子性络合物(11)。即，认为这是因为硫酯衍生物(I)的碳-硫键的氧化性加成被呈阴离子性而非中性的络合物(10)或(11)促进。

[0526] [化学式56]

[0527] $[W^2\text{-}Cu\text{-}W^2]^-$ (10)

[0528] [化学式57]

[0529] $[W^2\text{-}Cu\text{-}CN]^-$ (11)

[0530] 需要说明的是，认为阴离子性络合物(10)在使用CuCN以外的铜盐(例如CuCl、CuBr、CuI、CuOAc等)的情况下形成，阴离子性络合物(11)在使用CuCN作为铜盐的情况下形成。

[0531] 相对于格氏试剂(4)1摩尔而言，铜盐的使用量优选为0.1～1摩尔，更优选为0.3～

0.9摩尔，更优选为0.4～0.8摩尔。通过将相对于格氏试剂(4)而言的铜盐的使用量设为上述范围，有阴离子性络合物(10)或(11)的形成顺利地进行的倾向。相对于格氏试剂(4)1摩尔而言，铜盐的使用量根据一例为0.5～0.9摩尔，根据另一例为0.6～0.8摩尔。

[0532] 在格氏试剂(4)包含格氏试剂(4b)的情况下，相对于格氏试剂(4b)1摩尔而言，铜盐的使用量例如为0.1～1摩尔，优选为0.3～0.9摩尔，更优选为0.4～0.8摩尔。或者，在格氏试剂(4)包含格氏试剂(4b)的情况下，相对于格氏试剂(4b)1摩尔而言，铜盐的使用量根据一例为0.4～0.92摩尔，根据另一例为0.5～0.82摩尔，根据又一例为0.6～0.72摩尔。

[0533] 相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言，铜盐的使用量例如为0.1～10摩尔，优选为0.5～5摩尔，更优选为1～3摩尔。

[0534] 相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言，格氏试剂(4)的使用量例如为1～10摩尔，优选为1～5摩尔，更优选为1.5～4摩尔。格氏试剂(4)的使用量相对于硫酯衍生物(I)的使用量而言无需过量。

[0535] 作为格氏试剂(4)，在选择格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)这两者的情况下，例如以格氏试剂(4a)及格氏试剂(4b)的合计质量为基准，格氏试剂(4b)的量为10～90质量%。

[0536] 硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐的接触优选在溶剂中进行。通过将硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐在溶剂中混合，能够使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触。溶剂优选有机溶剂。作为溶剂，例如可举出四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等。可以使用1种溶剂，也可以组合使用2种以上的溶剂。溶剂优选为THF、甲苯或它们的混合溶剂。

[0537] 相对于硫酯衍生物(I)1g而言，溶剂的使用量例如为1～100mL，优选为2～50mL。

[0538] 在使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触时，接触温度(反应温度)例如为-20～150℃，优选为-10～120℃，更优选为0～70℃，更优选为0～50℃。通过使用格氏试剂(4)，在较高的温度条件下也能够制造酮衍生物(II)。因此，与酮衍生物(II)的合成条件需要设为低于-10℃的超低温的方法相比，能够抑制与温度管理相关的设备成本，实现酮衍生物(II)的更廉价的工业生产。此外，若接触温度(反应温度)在上述温度范围内，则有酮衍生物(II)的收率进一步提高的倾向。

[0539] 在使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触时，接触时间(反应时间)例如为0.5～72小时，优选为1～48小时。

[0540] 在使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触时，优选在使格氏试剂(4)与铜盐接触而形成有机铜试剂之后混合硫酯衍生物(I)，使有机铜试剂与硫酯衍生物(I)接触。由此，能够以高收率得到酮衍生物(II)。

[0541] 在使格氏试剂(4)与铜盐接触时，接触温度(反应温度)例如为-20～150℃，优选为-10～100℃，更优选为0～50℃，接触时间(反应时间)例如为0.1～5小时，优选为0.2～2小时，更优选为0.5～1小时。

[0542] 在使有机铜试剂与硫酯衍生物(I)接触时，接触温度(反应温度)例如为-20～150℃，优选为-10～100℃，更优选为0～50℃，接触时间(反应时间)例如为0.1～5小时，优选为0.2～2小时，更优选为0.5～1小时。

[0543] 在使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触时，可以将下式(5a)表示的有机锌

化合物(5a)及下式(5b)表示的有机锌化合物(5b)中的一者或这两者与格氏试剂(4)及铜盐并用。

[0544] [化学式58]

[0545] W^2ZnX (5a)

[0546] [化学式59]

[0547] $(W^2)_2Zn$ (5b)

[0548] 有机锌化合物(5a)及有机锌化合物(5b)能够用作用于在硫酯衍生物(I)中导入基团W^2的试剂。

[0549] 式(5a)及(5b)中,W^2与式(II)含义相同。因此,关于W^2的上述说明也适用于式(5a)及(5b)中的W^2。

[0550] 式(5a)中,X表示卤素原子。卤素原子优选选自氯原子、溴原子及碘原子,更优选选自氯原子及溴原子,更优选为溴原子。式(5a)中的X可以与式(4a)及(4b)中的X相同,也可以不同。

[0551] 在将硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐混合时,优选尽可能不使用有机锌化合物(5a)及有机锌化合物(5b)中的任一种。若包含有机锌化合物(5a)及有机锌化合物(5b),则有酮衍生物(II)的收率降低的倾向。以硫酯衍生物(I)的质量为基准,有机锌化合物(5a)及有机锌化合物(5b)的合计使用量优选为10质量%以下,更优选为5质量%以下,更优选为1质量%以下。下限值为零。

[0552] 作为有机锌化合物(5a),例如可举出芳基锌卤化物(式(5a)中,W^2为芳基,X为卤素原子、优选为氯原子、溴原子或碘原子的化合物)、烷基锌卤化物(式(5a)中,W^2为烷基,X为卤素原子、优选为氯原子、溴原子或碘原子的化合物)等。

[0553] 作为有机锌化合物(5b),例如可举出二芳基锌(式(5b)中,W^2为芳基的化合物)、二烷基锌(式(5b)中,W^2为烷基的化合物)等。

[0554] 有机锌化合物(5a)及有机锌化合物(5b)可以是市售品,也可以通过常规方法来制造。

[0555] 有机锌化合物(5a)及/或有机锌化合物(5b)例如可以与氯化锂等锂盐一起使用。有机锌化合物(5a)也可以与锂盐形成复合体。有机锌化合物(5a)与锂盐的复合体例如能够由下式(5c)表示。

[0556] [化学式60]

[0557] $W^2ZnX.LiCl$ (5c)

[0558] 式(5c)中,W^2及X与式(5a)含义相同。

[0559] 在W^2为芳基或杂芳基的实施方式中,可以在制造酮衍生物(II)的方法中使用下式(6)表示的格氏试剂(6),前述芳基的位于具有结合键的碳原子(式(II)中与-CO-(即,-CO-W^2中的-CO-)键合的W^2的碳原子、式(4a)或(4b)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子不具有取代基、剩余的碳原子可以具有取代基,前述杂芳基的位于具有结合键的碳原子(式(II)中与-CO-(即,-CO-W^2中的-CO-)键合的W^2的碳原子、式(4a)或(4b)中与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子或杂原子不具有取代基、剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基。

[0560] [化学式61]

[0561] W^4MgX^1 (6)

[0562] 式(6)中，W^4表示在至少一个邻位具有取代基，在间位及/或对位可以具有取代基的苯基。

[0563] 式(6)中，X^1表示卤素原子。卤素原子优选选自氯原子、溴原子及碘原子，更优选选自氯原子及溴原子，更优选为溴原子。式(6)中的X^1可以与式(4a)及(4b)中的X相同，也可以不同。

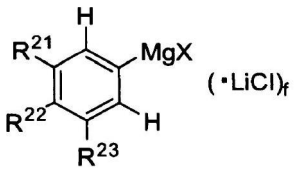
[0564] 格氏试剂(6)能够与格氏试剂(4a)及(4b)中的一者或这两者一起使用。该情况下，可以将格氏试剂(4a)及(4b)中的一者或这两者与格氏试剂(6)的混合物添加至反应体系，也可以将格氏试剂(4a)及(4b)中的一者或这两者与格氏试剂(6)分别地添加至反应体系。

[0565] 除了格氏试剂(4)及格氏试剂(6)之外，还可以使用其他格氏试剂。该情况下，以格氏试剂(4)、格氏试剂(6)及其他格氏试剂的合计质量为基准，格氏试剂(4)及格氏试剂(6)的合计量优选为80质量%以上，也可以为100质量%。

[0566] 在使用格氏试剂(6)的情况下，通过使硫酯衍生物(I)、格氏试剂(4)、铜盐与格氏试剂(6)接触，能够制造酮衍生物(II)。

[0567] 下式(4')表示的化合物是W^2为芳基或杂芳基的格氏试剂(4a)或(4b)的一例，前述芳基的位于具有结合键的碳原子(与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子不具有取代基、剩余的碳原子可以具有取代基的芳基，前述杂芳基的位于具有结合键的碳原子(与Mg键合的碳原子)的两侧的碳原子或杂原子不具有取代基、剩余的碳原子或杂原子可以具有取代基。

[0568] [化学式62]

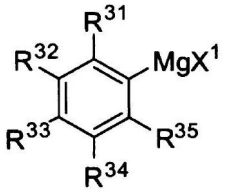
[0569] 

(4')

[0570] 式(4')中，位于与MgX键合的碳原子的两侧的碳原子(即，邻位)不具有取代基。相对于与MgX键合的碳原子而言的间位具有R^{21}及R^{23}。相对于与MgX键合的碳原子而言的对位具有R^{22}。R^{21}、R^{22}及R^{23}各自独立地为氢原子、或选自取代基组α及β中的取代基。f为0或1。

[0571] 下式(6')表示的化合物为格氏试剂(6)的一例，以下说明W^4的详细情况。

[0572] [化学式63]

[0573] 

(6')

[0574] 式(6')中，R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}及R^{35}各自独立地表示氢原子或取代基。相对于与MgX^1键合的碳原子而言的间位所键合的R^{31}及R^{35}中的至少一个为取代基。优选R^{31}及R^{35}这两者为取代基。

[0575] 取代基例如为烷基、芳基烷基、卤素基团、腈基、二烷基氨基、烷基氧基、芳基烷基氧基、烷基硫基或芳基烷基硫基。烷基、二烷基氨基、烷基氧基或烷基硫基的碳原子数优选为1～10。芳基烷基、芳基烷基氧基或芳基烷基硫基的碳原子数优选为5～14。

[0576] 取代基优选为烷基，更优选为甲基。作为W^4的优选具体例，可举出2,4,6-三甲基苯基(均三甲苯基)、2,6-二甲基苯基(2,6-二甲苯基)等。

[0577] 使用格氏试剂(6)时,能够进一步提高酮衍生物(II)的收率。本申请的发明人如下推测其理由。格氏试剂(4a)及(4b)是W^2为芳基或杂芳基的化合物,前述芳基的位于与Mg键合的碳原子的两侧的碳原子不具有取代基,前述杂芳基的位于与Mg键合的碳原子的两侧的碳原子或杂原子不具有取代基。就格氏试剂(6)而言,W^4为位于与Mg键合的碳原子的两侧的碳原子中的至少一个具有取代基的苯基。因此,认为使用格氏试剂(4a)及/或(4b)和格氏试剂(6)时会形成下式(12)表示的阴离子性络合物(12)。在阴离子性络合物(12)中,由于W^4在至少一个邻位上具有取代基,因此产生空间位阻,从-SW^1向-W^4的取代反应被阻碍。由此,从-SW^1向-W^2的取代反应被促进。其结果,与使用阴离子性络合物(10)或(11)的情况相比,能够进一步提高格氏试剂(4a)及(4b)的单位使用量的酮衍生物(II)的收率。此外,邻位的取代基通过给电子效应能够提高W^2的反应性。此外,能够通过将不供于反应的W^4导入反应剂(有机铜试剂)从而减少产生实际进行反应的W^2的格氏试剂的加入量。

[0578] [化学式64]

[0579] $[W^2\text{-}Cu\text{-}W^4]^-$ (12)

[0580] 此外,使用格氏试剂(6)时,由于能够促进硫酯衍生物(I)中的从-SW^1向-W^2的取代反应,因此能够相对减少铜盐及格氏试剂(4)的量。

[0581] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于格氏试剂(4)1摩尔而言,铜盐的使用量例如为0.1摩尔以上10摩尔以下,优选为0.5摩尔以上5摩尔以下,进一步优选为0.5摩尔以上2摩尔以下。

[0582] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于格氏试剂(6)1摩尔而言,铜盐的使用量例如为0.1摩尔以上10摩尔以下,优选为0.5摩尔以上5摩尔以下,进一步优选为0.5摩尔以上2摩尔以下。根据一例,相对于格氏试剂(6)1摩尔而言,铜盐的使用量为1摩尔以上3摩尔以下。

[0583] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言,铜盐的使用量例如为0.1摩尔以上10摩尔以下,更优选为0.5摩尔以上5摩尔以下,进一步优选为0.5摩尔以上1.4摩尔以下。

[0584] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言,格氏试剂(4)的使用量例如为0.1摩尔以上10摩尔以下,优选为0.5摩尔以上5摩尔以下,更优选为0.5摩尔以上1.4摩尔以下。

[0585] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于格氏试剂(4)1摩尔而言,格氏试剂(6)的使用量例如为0.01摩尔以上1摩尔以下,优选为0.01摩尔以上0.8摩尔以下,更优选为0.1摩尔以上0.8摩尔以下。

[0586] 在使用格氏试剂(6)的情况下,相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言,格氏试剂(6)的使用量例如为0.1摩尔以上10摩尔以下,优选为0.1摩尔以上5摩尔以下,更优选为0.1摩尔以上1.0摩尔以下。

[0587] 关于使用格氏试剂(6)的情况下的其他条件(溶剂、反应温度、反应时间等)与上述同样。

[0588] 使硫酯衍生物(I)、格氏试剂(4)、铜盐与格氏试剂(6)接触时,优选使格氏试剂(4)与铜盐接触,接下来接触格氏试剂(6)而形成有机铜试剂,然后混合硫酯衍生物(I),使有机铜试剂与硫酯衍生物(I)接触。由此,能够以高收率得到酮衍生物(II)。

[0589] 使格氏试剂(4)与铜盐接触时的接触温度(反应温度)及接触时间(反应时间)与上

述同样。

[0590] 使格氏试剂(4)与铜盐接触、然后接触格氏试剂(6)时，接触温度(反应温度)例如为-20～150℃，优选为-10～100℃，更优选为0～70℃，接触时间(反应时间)例如为0.1～5小时，优选为0.2～3小时，更优选为0.5～2小时。

[0591] 使有机铜试剂与硫酯衍生物(I)接触时的接触温度(反应温度)及接触时间(反应时间)与上述同样。

[0592] 在使用CuCN作为铜盐的情况下，若格氏试剂(6)的使用量多，则酮衍生物(II)的收率可能会降低。因此，在使用CuCN作为铜盐的情况下，格氏试剂(6)的使用量相对于格氏试剂(4)1摩尔而言优选为1摩尔以下，更优选为0.5摩尔以下，更优选为0.1摩尔以下，相对于硫酯衍生物(I)1摩尔而言优选为1摩尔以下，更优选为0.5摩尔以下，更优选为0.1摩尔以下。在使用CuCN作为铜盐的情况下，格氏试剂(6)的使用量的下限为零。

[0593] 《制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的方法》

[0594] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)能够通过包括下述工序的方法来制造：使酮衍生物(II)与碱接触以使式：-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(II)脱离，然后进一步接触酸，从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。

[0595] 在一个实施方式中，C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)为C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)或(Vb)。C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)或(Vb)能够通过包括下述工序的方法来制造：使酮衍生物(IIa)与碱接触以使式：-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(IIa)脱离，然后进一步接触酸，从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)或(Vb)。式(V)中的R^{100}的种类(式(Va)中为氢原子、式(Vb)中为R^{101})根据制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)时所使用的酸来确定。

[0596] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)也能够通过下述方式来制造：从式(IIa)中R^5为乙酰基、R^1～R^4为乙酰基以外的羟基保护基(例如苄基)的酮衍生物中，使R^5表示的羟基保护基脱离，接着使其环化，接下来使R^1～R^4表示的羟基保护基脱离。然而，该情况下，需要R^5表示的羟基保护基的脱离工序、环化工序、R^1～R^4表示的羟基保护基的脱离工序。与此相对，根据包括使酮衍生物(II)与碱接触以使式：-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(II)脱离后进一步接触酸，从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的工序的方法，使式：-CO-R表示的所有羟基保护基从酮衍生物(II)脱离，然后通过与酸的反应来进行环化工序。因此，在环化工序后，无需进行羟基保护基的脱离工序。因此，能够由酮衍生物(II)简便且高效地得到C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。

[0597] 作为碱，例如可举出碱金属醇盐、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等。作为碱金属醇盐，例如可举出甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾等。

[0598] 相对于酮衍生物(II)1摩尔而言，碱的使用量例如为0.01～50，优选为0.1～20摩尔，更优选为0.5～10摩尔。

[0599] 优选酮衍生物(II)与碱的接触在溶剂中进行。通过将酮衍生物(II)与碱在溶剂中混合，能够使酮衍生物(II)与碱接触。溶剂优选为水、有机溶剂或它们的混合溶剂。作为溶剂，例如可举出甲醇、乙醇、异丙醇(IPA)、叔丁醇、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、氯仿、乙腈、水等。

[0600] 相对于酮衍生物(II)1g而言，溶剂的使用量例如为0.5～100mL，优选为1～80mL，更优选为2～50mL。

[0601] 使酮衍生物(II)与碱接触时,接触温度(反应温度)例如为-20～100℃,优选为-10～70℃,更优选为0～50℃,接触时间(反应时间)例如为0.1～24小时,优选为0.2～17小时,更优选为0.5～8小时。接触环境优选为在非活性气氛下,更优选为在氩气氛下或氮气氛下。

[0602] 能够在使式:-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(II)脱离后,使酸与经脱保护的酮衍生物(II)接触,由此将经脱保护的酮衍生物(II)环化,从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。

[0603] 作为酸,例如可举出盐酸、硫酸、甲基磺酸等烷基磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸等芳基磺酸等。酸优选为甲基磺酸。

[0604] 式(V)中的R^{100}的种类(式(Va)中为氢原子、式(Vb)中为R^{101})根据制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)时所使用的酸来确定。具体而言,在酸为盐酸或硫酸的情况下,式(V)中的R^{100}为氢原子,在酸为式:R^{100}-SO_3H(式中,R^{100}表示可以具有取代基的烷基)表示的烷基磺酸的情况下,式(V)中的R^{100}为可以具有取代基的烷基,在酸为式:R^{100}-SO_3H(式中,R^{100}表示可以具有取代基的芳基)表示的芳基磺酸的情况下,式(V)中的R^{100}为可以具有取代基的芳基。更具体而言,在酸为甲基磺酸的情况下,式(V)中的R^{100}为甲基,在酸为对甲苯磺酸的情况下,式(V)中的R^{100}为甲基苯基,在酸为苯磺酸的情况下,式(V)中的R^{100}为苯基。

[0605] 相对于酮衍生物(II)1摩尔而言,酸的使用量例如为0.01～100,优选为0.1～50摩尔,更优选为0.5～10摩尔。

[0606] 经脱保护的酮衍生物(II)与酸的接触优选在溶剂中进行。通过将经脱保护的酮衍生物(II)与酸在溶剂中混合,能够使经脱保护的酮衍生物(II)与酸接触。溶剂优选为水、有机溶剂或它们的混合溶剂。作为溶剂,例如可举出甲醇、乙醇、异丙醇(IPA)、叔丁醇、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、氯仿、乙腈、水等。

[0607] 使经脱保护的酮衍生物(II)与酸接触时,接触温度(反应温度)例如为-20～60℃,优选为-10～50℃,更优选为0～40℃,接触时间(反应时间)例如为0.5～48小时,优选为1～24小时,更优选为2～17小时。接触环境优选为在非活性气氛下,更优选为在氩气氛下或氮气氛下。

[0608] 在使经脱保护的酮衍生物(II)与酸接触,从而使经脱保护的酮衍生物(II)环化,由此制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(Vb)的情况下,作为中间体,可以生成选自由5元环的C-芳基糖苷衍生物(VIa)及6元环的C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)组成的组中的至少1种。

[0609] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)之中,n＝2(即6元环)的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)特别有用。

[0610] 得到的C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)可以通过硅胶柱色谱法分离,也可以作为浓缩残渣以未纯化的状态直接用于下一工序。

[0611] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的结构例如能够通过核磁共振(NMR)光谱分析进行确认。

[0612] 制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的方法可以包括制造酮衍生物(II)的工序。该情况下,在制造酮衍生物(II)的工序之后,进行下述工序:使酮衍生物(II)与碱接触以使式:-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(II)脱离,然后进一步接触酸,从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。

[0613] 酮衍生物(II)能够通过包括下述工序的方法来制造:使硫酯衍生物(I)与格氏试

剂(4)与铜盐接触,从而制造酮衍生物(II)。关于该方法的说明如上所述。

[0614] 在制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的方法包括使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触而制造酮衍生物(II)的工序的情况下,可以从通过使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触而得到的反应混合物中分离出酮衍生物(II),然后使其与碱接触,也可以在不从该反应混合物中分离酮衍生物(II)的情况下向该反应混合物中添加碱,使其与碱接触。在后者的情况下,无需从通过使硫酯衍生物(I)与格氏试剂(4)与铜盐接触而得到的反应混合物中分离酮衍生物(II),因此能够高效地制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。

[0615] 《制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)的方法》

[0616] C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)能够通过包括下述工序的方法来制造:使酮衍生物(IIA)与脂酶接触,从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)。

[0617] 在一个实施方式中,C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)为C-芳基-羟基糖苷衍生物(VIa)。C-芳基-羟基糖苷衍生物(VIa)能够通过包括下述工序的方法来制造:使酮衍生物(IIa)与脂酶接触,从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(VIa)。

[0618] 作为脂酶,例如可举出来源于微生物的脂酶、来源于动物或者植物的组织或细胞的脂酶等,其中,优选来源于微生物的脂酶。脂酶能够按照常规方法从微生物的菌体、动物或者植物的组织或细胞等中得到。

[0619] 成为脂酶的起源的微生物可以是野生株,也可以是变异株,还可以是通过基因重组等基因工程方法诱导的微生物。作为成为脂酶的起源的微生物,例如可举出青霉(Penicillium)属微生物、毛霉(Mucor)属微生物、假单胞菌(Pseudomonas)属微生物、腐质霉(Humicola)属微生物、曲霉(Aspergillus)属微生物、念珠菌(Candida)属微生物、沙雷氏菌(Serratia)属微生物等。更具体而言,可举出圆弧青霉(Penicillium cyclopium)、爪哇毛霉(Mucor javanicus)、米赫毛霉(Mucor miehei)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、洋葱假单胞菌(Pseudomonas cepasia)、柔毛腐质霉(Humicola lanuginosa)、黑曲霉(Aspergilus niger)、柱状假丝酵母(Candida cylindracea)、南极假丝酵母(Candida antarctica)、粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens)等。

[0620] 脂酶例如能够以纯化酶或部分纯化酶(粗纯化酶)的形态使用。在为来源于微生物的脂酶的情况下,可以以微生物的菌体、培养物、它们的处理物(例如,培养上清液、菌体破碎物、菌体提取物等)等形态使用。在为来源于动物或者植物的组织或细胞的脂酶的情况下,可以以组织或细胞的提取物等形态使用。

[0621] 脂酶也可以以固定化酶的形态使用。固定化例如能够使用角叉菜胶凝胶、聚丙烯酰胺、海藻酸凝胶、琼脂凝胶、硅藻土、光交联性树脂等载体,按照常规方法实施。

[0622] 脂酶可以是市售的脂酶。作为市售的脂酶,例如可举出脂酶G(天野制药制,起源:圆弧青霉)、脂酶M(天野制药制,起源:爪哇毛霉),脂酶P(天野制药制,起源:荧光假单胞菌)、脂酶CE(天野制药制,起源:柔毛腐质霉)、Novozym388(Novo公司制,起源:米赫毛霉)、NovozymIM(Novo公司制,起源:米赫毛霉)、脂酶A(SIGMA公司制,起源:黑曲霉)、Novozym435(Novo公司制,起源:南极假丝酵母)、脂酶SP523(Novo公司制,起源:腐质霉sp.)、脂酶SP524(Novo公司制,起源:米赫毛霉)、脂酶SP525(Novo公司制,起源:南极假丝酵母)、脂酶SP526(Novo公司制,起源:南极假丝酵母)等,其中优选Novozym435。

[0623] 每1g酮衍生物(IIA)的脂酶的使用量例如为具有1～100000U的橄榄油分解活性的

量，优选具有50～50000U、更优选具有100～20000U的橄榄油分解活性的量。橄榄油分解活性能够按照对在脂酶作用于橄榄油时伴随着酯键的切断而增加的脂肪酸的量进行测定的脂肪消化力试验法(“医药研究”11〔3〕(1980)p.505-506)来求出。

[0624] 酮衍生物(IIA)与脂酶的接触优选在溶剂中进行。通过将酮衍生物(IIA)与脂酶在溶剂中混合，能够使酮衍生物(IIA)与脂酶接触。溶剂优选为水、有机溶剂或它们的混合溶剂。作为溶剂，例如可举出乙腈、丙腈、四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷、水等。可以单独使用1种溶剂，也可以使用包含2种以上的溶剂的混合溶剂。溶剂优选为乙腈、乙醇、水或它们的混合溶剂。

[0625] 酮衍生物(IIA)与脂酶的接触优选在脂酶可发挥酶活性(脂酶活性)的pH下进行，更优选在脂酶的最适pH下进行。在酮衍生物(IIA)与脂酶的接触在溶剂中进行的情况下，使酮衍生物(IIA)与脂酶接触时所使用的溶剂的pH优选为脂酶可发挥酶活性(脂酶活性)的pH，更优选为脂酶的最适pH。脂酶可发挥酶活性(脂酶活性)的pH例如为6～10，优选为6.5～10，更优选为7～9。

[0626] 使酮衍生物(IIA)与脂酶接触时所使用的溶剂中，为了调节及/或维持溶剂的pH，可以包含缓冲液。作为缓冲液，例如可举出磷酸缓冲液等。

[0627] 相对于酮衍生物(IIA)1g而言，溶剂的使用量例如为1～100mL，优选为3～70mL，更优选为4～50mL。

[0628] 使酮衍生物(II)与脂酶接触时，接触温度(反应温度)例如为0～80℃，优选为10～50℃，更优选为15～40℃，接触时间(反应时间)例如为1～48小时，优选为2～24小时，更优选为5～20小时。

[0629] 得到的C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)可以通过硅胶柱色谱法分离，也可以作为浓缩残渣以未纯化的状态直接用于下一工序。

[0630] C-芳基-羟基糖苷衍生物(VI)的结构例如能够通过核磁共振(NMR)光谱分析进行确认。

[0631] 《制造C-芳基糖苷衍生物(VII)的方法》

[0632] C-芳基糖苷衍生物(VII)能够通过包括下述工序的方法来制造：使C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触，从而制造C-芳基糖苷衍生物(VII)。

[0633] 在一个实施方式中，C-芳基糖苷衍生物(VII)为C-芳基糖苷衍生物(VIIa)。C-芳基糖苷衍生物(VIIa)能够通过包括下述工序的方法来制造：使C-芳基-羟基糖苷衍生物(Va)或(Vb)与硅烷化合物接触，从而制造C-芳基糖苷衍生物(VIIa)。

[0634] 制造C-芳基糖苷衍生物(VII)的方法可以包括制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的工序。该情况下，在制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的工序之后，进行使C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触从而制造C-芳基糖苷衍生物(VII)的工序。

[0635] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)能够通过包括下述工序的方法来制造：使酮衍生物(II)与碱接触以使式：-CO-R表示的羟基保护基从酮衍生物(II)脱离，然后进一步接触酸，从而制造C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)。关于该方法的说明如上所述。

[0636] 硅烷化合物作为还原剂发挥作用。因此，使C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触时，C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的还原反应进行，得到C-芳基糖苷衍生物(VII)。

[0637] 作为硅烷化合物，例如可举出三乙基硅烷、三异丙基硅烷、苯基硅烷、二甲基苯基硅烷、叔丁基二甲基硅烷、三异丁基硅烷、三氯硅烷、三甲氧基氢硅烷、三乙氧基氢硅烷、四甲基二硅氧烷等。从反应性、价格方面考虑，硅烷化合物优选为三甲氧基氢硅烷、三乙氧基氢硅烷、四甲基二硅氧烷等，更优选为四甲基二硅氧烷。

[0638] 从使反应充分进行的方面考虑，相对于C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)1摩尔而言，硅烷化合物的使用量优选为1～10摩尔，更优选为1～5摩尔，更优选为1～3摩尔。

[0639] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物的接触优选在路易斯酸的存在下进行。

[0640] 作为路易斯酸，可举出BF_3·Et_2O(三氟化硼二乙基醚络合物)、BF_3·THF(三氟化硼四氢呋喃)、$AlCl_3$、$ZnCl_2$、$FeCl_3$、钛化合物等。其中，优选钛化合物。通过使用钛化合物，能够在低温下快速进行C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)的还原反应，并能够以高选择性且高收率得到目标C-芳基糖苷衍生物(VII)。

[0641] 作为钛化合物，例如已知有钛为0价的钛化合物、钛为二价的钛化合物、为三价的钛化合物、为4价的钛化合物等，可以是任意的钛化合物。作为钛化合物，可举出三异丙氧基一氯化钛(IV)、二异丙氧基二氯化钛(IV)、单异丙氧基三氯化钛(IV)、氯化钛(IV)、溴化钛(IV)、碘化钛(IV)、氧化钛(IV)等四价的钛盐或其溶剂合物；氯化钛(III)、溴化钛(III)等三价的钛盐或其溶剂合物；氯化钛(II)等二价的钛盐或其溶剂合物；金属Ti等零价的钛或其溶剂合物。作为溶剂合物，例如可举出水、四氢呋喃等溶剂配位而成的溶剂合物。

[0642] 钛化合物优选为式：$TiR^c_r(OR^d)_s$[式中，R^c为卤素原子、R^d为取代或非取代的烷基、r及s为满足r+s＝3或4的0～4的整数]表示的三价或四价的钛盐或其溶剂合物。R^c优选为氯原子、溴原子或碘原子，R^d优选为碳原子数1～6的烷基，更优选为碳原子数1～3的烷基。

[0643] 钛化合物优选为三异丙氧基一氯化钛(IV)、二异丙氧基二氯化钛(IV)、单异丙氧基三氯化钛(IV)、氯化钛(IV)、氯化钛(III)等，更优选为氯化钛(IV)。氯化钛(IV)熔点低、在常温下为液体，故而在处理容易的方面、廉价的方面等是优选的。

[0644] 相对于C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)1摩尔而言，路易斯酸的使用量例如为0.1～3摩尔，优选为0.5～2摩尔，更优选为1～1.5摩尔。在使用钛化合物的情况下，相对于C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)1摩尔而言，钛化合物的使用量例如为0.05～10摩尔，优选为0.1～7摩尔，更优选为1～5摩尔。

[0645] C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物的接触优选在溶剂中进行。溶剂优选为有机溶剂。作为溶剂，例如可举出乙腈、丙腈等脂肪族腈类、四氢呋喃(THF)、2-甲基-THF、1,4-二噁烷、叔丁基甲基醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚等醚类；丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮等酮类；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等乙酸酯类；二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯等卤代烃类；甲苯、二甲苯等芳香族烃；己烷、庚烷等脂肪族烃；等等。可以单独使用1种溶剂，也可以组合使用2种以上的溶剂。溶剂优选为乙腈、二氯甲烷或它们的混合溶剂。这些溶剂是非质子性极性溶剂，从不易受到硅烷还原的方面考虑是优选的。

[0646] 相对于C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)1g而言，溶剂的使用量例如为1～100mL，优选为1～50mL，更优选为2～20mL。

[0647] 使C-芳基-羟基糖苷衍生物(V)与硅烷化合物接触时，接触温度(反应温度)例如为-100℃～100℃的范围，更优选为-78℃～50℃，更优选为-60℃～10℃，接触时间(反应时

间)例如为10分钟～48小时,优选为0.5～24小时,更优选为1～17小时。

[0648] 反应气氛没有特别限定,但为了抑制水分的混入,优选在非活性气体气氛下或空气气氛下。

[0649] 反应体系内可以是大气压下、加压下、减压下中的任意,其中,优选在大气压下实施反应。

[0650] 通过还原反应,能够得到C-芳基糖苷衍生物(VII)。通过还原反应得到的产物可以是β-C-芳基糖苷衍生物(以下有时称为"β体")和α-C-芳基糖苷衍生物(以下有时称为"α体")的混合物。在使用钛化合物作为路易斯酸的情况下,能够高选择性且高收率地制造β-C-芳基糖苷衍生物,因此产物中的β体的比率高。

[0651] 得到的C-芳基糖苷衍生物(VII)优选从反应体系内取出。C-芳基糖苷衍生物(VII)例如能够通过在反应液中加入水后,使其与乙酸乙酯、甲苯、叔丁基甲基醚、二氯甲烷等水难溶性有机溶剂接触,用该水难溶性有机溶剂对C-芳基糖苷衍生物(VII)进行萃取,由此从反应体系内取出。

[0652] 得到的C-芳基糖苷衍生物(VII)也能够使用柱分离、重结晶等已知的方法而进一步高纯度化。但是,难以通过硅胶柱等柱纯化来分离β体和α体。因此,能够高选择性且高收率地制造β-C-芳基糖苷衍生物的本发明的有用性非常高。

[0653] 得到的C-芳基糖苷衍生物(VII)能够适宜地作为可用作抗糖尿病药的SGLT2抑制剂或其合成中间体而使用。

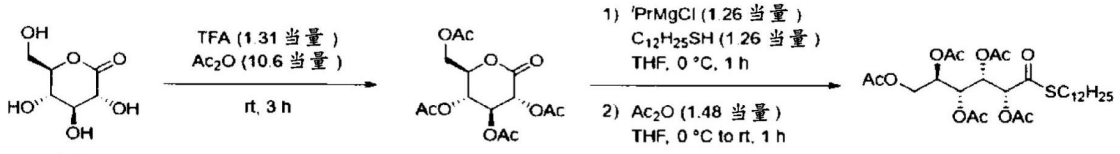
[0654] C-芳基糖苷衍生物(VII)的结构例如能够通过核磁共振(NMR)光谱分析进行确认。

[0655] 实施例

[0656] 〔实施例1〕乙酰基保护硫酯体的制造

[0657] 进行下式所示的反应,由化合物1(D-(+)-葡糖酸-1,5-内酯)制造化合物2。需要说明的是,"Ac"表示乙酰基,"^{i}Pr"表示异丙基。以下同样。

[0658] [化学式65]

[0659] 

(1) (2)

[0660] 向化合物1(1.78g,10.0mmol,1.00当量)中加入乙酸酐(10.0mL,106mmol,10.6当量)及三氟乙酸(TFA)(1.00mL,13.1mmol,1.31当量),接下来,将反应混合物在室温下搅拌3小时。使用甲苯(10mL×3)来蒸馏除去全部的挥发性物质,然后向残渣中加入1-十二烷硫醇(3.00mL,12.6mmol,1.26当量)及四氢呋喃(THF)(50.0mL)。于0℃经5分钟向得到的混合物中滴加^{i}PrMgCl的THF溶液(2M,6.30mL,12.6mmol,1.26当量)。搅拌1小时后,于0℃加入乙酸酐(1.40mL,14.8mmol,1.48当量),在室温下将反应混合物进一步搅拌1小时。用1N HCl水溶液(10mL)使反应淬灭,然后加入乙酸乙酯(50mL),用1N HCl水溶液(50mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)及食盐水(50mL)清洗有机层。使用硫酸钠使有机层干燥,通过抽真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝10:1)纯化残渣,得到作为无色油状物的化合物2,收率为91%(5.36g)。

[0661] 化合物2的NMR光谱分析结果如下所述。

[0662] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,30℃)δ5.67(dd,J＝5.5,3.8Hz,1H),5.48(d,J＝3.7Hz,1H),5.45(t,J＝5.7Hz,1H),5.03(dt,J＝5.7,4.6,Hz,1H),4.30(dd,J＝12.2,4.5Hz,1H),4.13(dd,J＝12.1,5.5Hz,1H),2.87(dt,J＝7.4,3.8,1H),2.24(s,3H),2.10(s,3H),2.09(s,3H),2.05(s,3H),2.04(s,3H),1.57-1.50(m,2H),1.34-1.25(m,18H),0.88(t,J＝6.8Hz,3H)

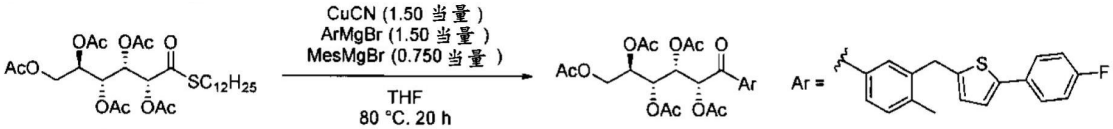
[0663] ^{13}C{^{1}H}NMR(100MHz,$CDCl_3$,30℃)δ196.0,170.5,169.8,169.8$_1$,169.7,169.3,76.2,69.7,69.1,68.8,61.5,32.0,29.7,29.6,29.5,29.2,29.1$_8$,28.9,28.8$_8$,22.8,20.8,20.7$_5$,20.7,20.5,14.2

[0664] 将化合物2的^{1}H NMR波谱(400MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图1,将化合物2的^{13}C{^{1}H}NMR波谱(100MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图2。

[0665] 〔实施例2〕乙酰基保护酮体的制造

[0666] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。需要说明的是,“Mes”表示均三甲苯基。以下同样。

[0667] [化学式66]

[0668] 

(2) (3)

[0669] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0670] 向切削片状镁(48.6mg,2.00mmol,2.00当量)中加入THF(2.00mL)及1,2-二溴乙烷(0.05mL)来使其活化,然后加入2-(5-溴-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(BMB)(361mg,1.00mmol,1.00当量)的THF溶液(2.00mL)。于80℃回流3小时后,将得到的溶液用于酮化反应。

[0671] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0672] 向切削片状镁(48.6mg,2.00mmol,2.00当量)中加入THF(2.00mL)及1,2-二溴乙烷(0.05mL)来使其活化,然后加入2-溴均三甲苯(200mg,1.00mmol,1.00当量)的THF溶液(2.00mL)。于80℃回流3小时后,将得到的溶液用于酮化反应。

[0673] 酮化反应

[0674] 向CuCN(33.6mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25MMesMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL)将反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片(celite pad)进行过滤。用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷＝1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色油状物的化合物3,收率为51%(85.3mg)。

[0675] 化合物3的NMR光谱分析结果如下所述。

[0676] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,30℃)δ7.81(d,J=1.7Hz,1H),7.73(dd,J=7.9,1.9Hz,1H),7.49-7.45(m,2H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.04-7.00(m,3H),6.66(d,J=3.6Hz,1H),6.10(d,J=5.1Hz,1H),5.73(t,J=4.8Hz,1H),5.49(dd,J=6.8,4.3,Hz,1H),5.14-5.10(m,1H),4.31(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),4.17(s,2H),4.08(dd,J=12.4,5.9Hz,1H),2.38(s,3H),2.13(s,3H),2.04(s,6H),2.03(s,3H),1.94(s,3H)

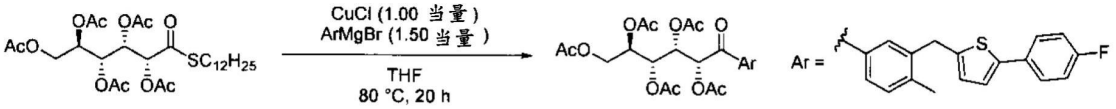
[0677] $^{13}C\{^{1}H\}$NMR(100MHz,$CDCl_3$,30℃)δ192.8,170.8,170.0,169.8,169.7,169.6,162.3(d,$^{1}J_{C-F}$=245.2Hz),143.6,142.4,142.0,139.1,133.3,131.1,130.9(d,$^{4}J_{C-F}$=3.6Hz),129.8,127.3(d,$^{3}J_{C-F}$=7.7Hz),127.2$_8$,126.4,122.9,115.9(d,$^{2}J_{C-F}$=21.9Hz),72.6,69.5,68.9,68.8$_8$,61.9,34.1,20.9,20.8,20.6,20.5$_7$,20.5,20.0$^{19}F\{^{1}H\}$NMR(376MHz,$CDCl_3$,30℃)δ-116.1HRMS(FAB$^+$)m/z $C_{34}H_{35}FO_{11}S$([M]$^+$)计算值670.1884实测值670.1888

[0678] 将化合物3的^{1}H NMR波谱(400MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图3,将化合物3的$^{13}C\{^{1}H\}$NMR波谱(100MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图4,将化合物3的$^{19}F\{^{1}H\}$NMR波谱(376MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图5。

[0679] 〔实施例3〕乙酰基保护酮体的制造

[0680] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0681] [化学式67]

[0682] 

(2) (3)

[0683] 0.25MArMgBr的THF溶液的制备

[0684] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0685] 酮化反应

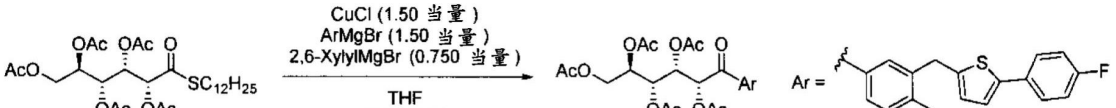
[0686] 向CuCl(24.8mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(2.00mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入1M HCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色油状物的化合物3,收率为23%(38.5mg)。

[0687] 实施例3中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0688] 〔实施例4〕乙酰基保护酮体的制造

[0689] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。需要说明的是,“2,6-Xylyl”表示2,6-二甲苯基。以下同样。

[0690] [化学式68]

[0691] 

(2) (3)

[0692] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0693] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0694] 0.25M 2,6-XylylMgBr的THF溶液的制备

[0695] 向切削片状镁(48.6mg,2.00mmol,2.00当量)中加入THF(2.00mL)及1,2-二溴乙烷(0.05mL)来使其活化,然后加入2,6-二甲苯基溴(185mg,1.00mmol,1.00当量)的THF溶液(2.00mL)。于80℃回流3小时后,将得到的溶液用于酮化反应。

[0696] 酮化反应

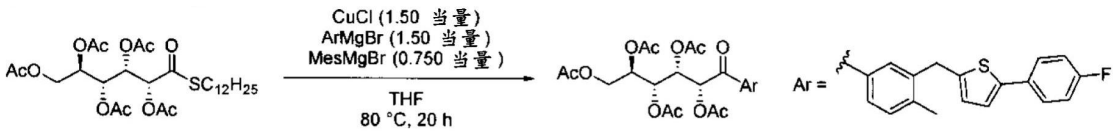
[0697] 向CuCl(37.1mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25M2,6-XylylMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于40℃加热20小时。向反应混合物中加入1M HCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色胶状物的化合物3,收率为17%(29.0mg)。

[0698] 实施例4中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0699] 〔实施例5〕乙酰基保护酮体的制造

[0700] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0701] [化学式69]

[0702] 

(2) (3)

[0703] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0704] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0705] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0706] 与实施例2同样地制备0.25M MesMgBr的THF溶液。

[0707] 酮化反应

[0708] 向CuCl(37.1mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25MMesMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入1M HCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色油状物的化合物3,收率为39%

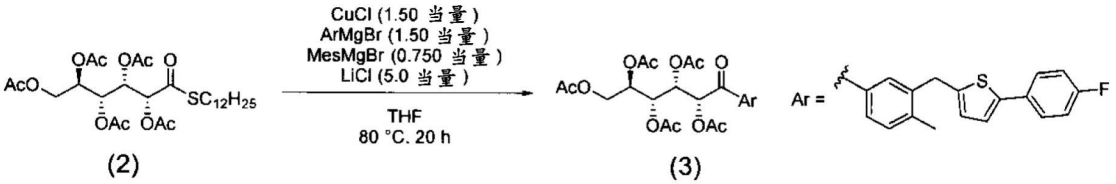
(65.2mg)。

[0709] 实施例5中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0710] 〔实施例6〕乙酰基保护酮体的制造

[0711] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0712] [化学式70]

[0713] 

[0714] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0715] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0716] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0717] 与实施例2同样地制备0.25M MesMgBr的THF溶液。

[0718] 酮化反应

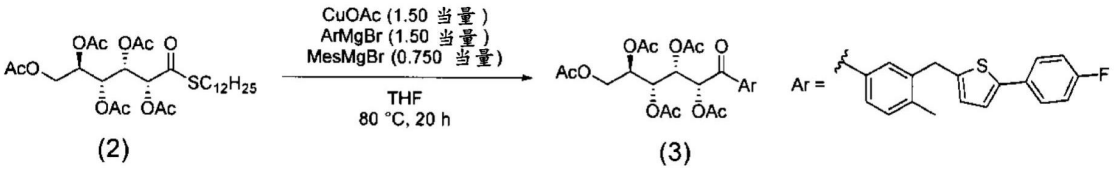
[0719] 向CuCl(37.1mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25MMesMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprateagent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)及LiCl(53.0mg,1.25mmol,5.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入1M HCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色油状物的化合物3,收率为45%(75.1mg)。

[0720] 实施例6中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0721] 〔实施例7〕乙酰基保护酮体的制造

[0722] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0723] [化学式71]

[0724] 

[0725] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0726] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0727] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0728] 与实施例2同样地制备0.25M MesMgBr的THF溶液。

[0729] 酮化反应

[0730] 向CuOAc(46.0mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混

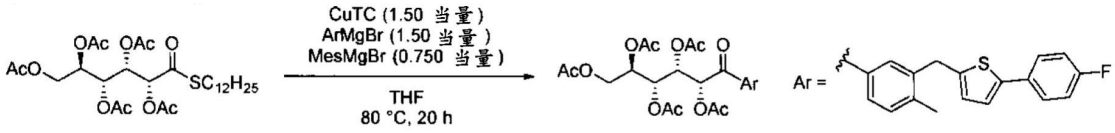
合物中加入0.25MMesMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入1M HCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为淡黄色胶状物的化合物3,收率为21%(35.1mg)。

[0731] 实施例7中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0732] 〔实施例8〕乙酰基保护酮体的制造

[0733] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0734] [化学式72]

[0735] 

(2) (3)

[0736] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0737] 与实施例2同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0738] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0739] 与实施例2同样地制备0.25M MesMgBr的THF溶液。

[0740] 酮化反应

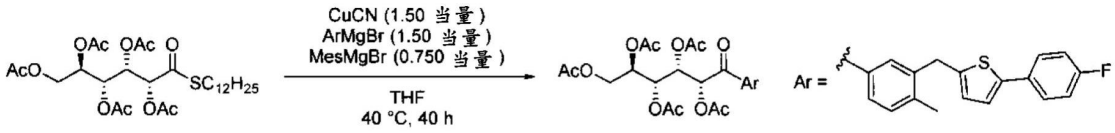
[0741] 向CuTC(噻吩-2-羧酸铜(I))(71.5mg,0.375mmol,1.50当量)的THF溶液(1.25mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(1.50mL,0.375mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25M MesMgBr的THF溶液(0.750mL,0.188mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(148mg,0.250mmol,1.00当量)的THF溶液(1.5mL),接下来,将反应混合物于80℃回流20小时。向反应混合物中加入1MHCl水溶液(1mL)及乙酸乙酯(5mL),使反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(10mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用1M HCl水溶液(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为黄色胶状物的化合物3,收率为25%(41.8mg)。

[0742] 实施例8中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0743] 〔实施例9〕乙酰基保护酮体的制造

[0744] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0745] [化学式73]

[0746] 

(2) (3)

[0747] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0748] 向切削片状镁(122mg,5.00mmol,2.00当量)中加入THF(2.00mL)及1,2-二溴乙烷(0.05mL)来使其活化,然后加入2-(5-溴-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(BMB)(903mg,2.50mmol,1.00当量)的THF溶液(8.00mL)。于80℃回流3小时后,将得到的溶液用于酮化反应。

[0749] 0.25M MesMgBr的THF溶液的制备

[0750] 向切削片状镁(60.8mg,2.50mmol,2.00当量)中加入THF(2.00mL)及1,2-二溴乙烷(0.05mL)来使其活化,然后加入2-溴均三甲苯(249mg,1.25mmol,1.00当量)的THF溶液(3.00mL)。于80℃回流3小时后,将溶液用于酮化反应。

[0751] 酮化反应

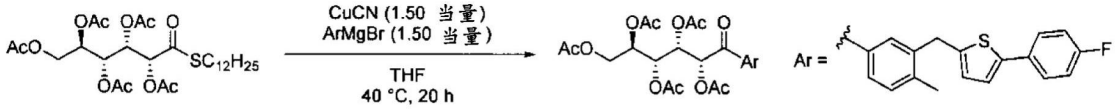
[0752] 向CuCN(134mg,1.50mmol,1.50当量)的THF溶液(5.00mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(6.00mL,1.50mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向反应混合物中加入0.25MMesMgBr的THF溶液(3.00mL,0.750mmol,0.750当量),将反应混合物在室温下进一步搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(591mg,1.00mmol,1.00当量)的THF溶液(6.0mL),接下来,将反应混合物于40℃回流40小时。向反应液中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及乙酸乙酯(20mL)将反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(20mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用食盐水(5mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为橙色油状物的化合物3,收率为55%(369mg)。

[0753] 实施例9中得到的化合物3的NMR光谱分析结果与实施例2中得到的数据一致。

[0754] 〔实施例10〕乙酰基保护酮体的制造

[0755] 进行下式所示的反应,由化合物2制造化合物3。

[0756] [化学式74]

[0757] 

(2) (3)

[0758] 0.25M ArMgBr的THF溶液的制备

[0759] 与实施例9同样地制备0.25M ArMgBr的THF溶液。

[0760] 酮化反应

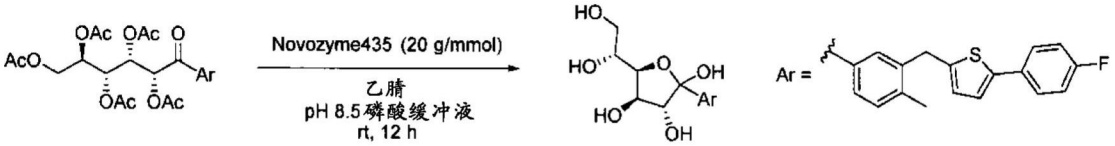
[0761] 向CuCN(134mg,1.50mmol,1.50当量)的THF溶液(8.00mL)中加入0.25M ArMgBr的THF溶液(6.00mL,1.50mmol,1.50当量),将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向得到的有机铜试剂(cuprate agent)中加入化合物2(591mg,1.00mmol,1.00当量)的THF溶液(6.0mL),接下来,将反应混合物于40℃回流20小时。向反应混合物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)及乙酸乙酯(20mL)将反应淬灭,接下来,使用乙酸乙酯(20mL×3),通过硅藻土片进行过滤。用食盐水(20mL)清洗有机层,使用硫酸钠使其干燥。通过抽真空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/3→1/1)纯化残渣,得到作为淡黄色胶状物的化合物3,收率为59%(399mg)。

[0762] 实施例10中得到的化合物3的NMR波谱与实施例2中得到的数据一致。

[0763] 〔实施例11〕C-芳基-羟基糖苷衍生物的制造

[0764] 进行下式所示的反应，由化合物3制造化合物4。

[0765] [化学式75]

[0766] 

(3) (4)

[0767] 0.1M磷酸缓冲液(pH8.5)的制备

[0768] 使NaH_2PO_4(0.477mmol，57.2mg)及$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$(9.52mmol，2.55g)溶解于水(100mL)。

[0769] 化合物3的脱乙酰化

[0770] 向化合物3(115mg，0.171mmol)的乙腈溶液(3.00mL)及0.1M磷酸缓冲液(pH8.5)(12mL)的混合液中加入Novozym435(≥5000U/g，3.00g)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。使用乙酸乙酯(15mL×3)，通过硅藻土片过滤反应混合物。用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)及食盐水(15mL)清洗有机层。使用硫酸钠使有机层干燥，然后通过抽真空除去溶剂。通过制备级薄层色谱(乙酸乙酯/n-己烷＝1/2)纯化残渣，得到作为白色固体的化合物4，收率为38％(30.2mg)。

[0771] 化合物4的NMR光谱分析结果如下所述。

[0772] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6，30℃)δ7.95-7.93(m，3H)，7.63-7.47(m，4H)，7.14(dd，J＝15.3，10.1Hz，1H)，6.93-6.86(m，1H)，6.30-6.16(m，3H)，5.76(d，J＝15.4Hz，1H)，4.37-4.12(m，1H)，3.65-3.55(m，3H)，2.23-2.12(m，3H)

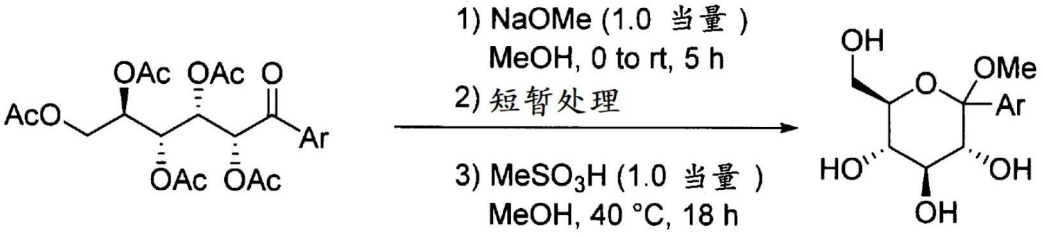
[0773] $^{19}F\{^1H\}$NMR(376MHz，DMSO-d_6，30℃)δ-117.3，-117.5

[0774] 将化合物4的$^{19}F\{^1H\}$NMR波谱(376MHz，DMSO-d_6，30℃)示于图6A及图6B。需要说明的是，图6B为图6A中的两个峰的放大图。

[0775] 〔实施例12〕C-芳基-羟基糖苷衍生物的制造

[0776] 进行下式所示的反应，由化合物3制造化合物5。

[0777] [化学式76]

[0778] 

(3) (5)

[0779] 向化合物3(168mg，0.250mmol，1.0当量)的甲醇溶液(5.00mL)中加入甲醇钠的甲醇溶液(质量浓度28％、Aldrich，产品编号：28-3391-5，0.05mL，0.250mmol，1.00当量)，于0℃搅拌5小时。然后，加入1当量的盐酸(1mL)及乙酸乙酯(10mL)将反应淬灭，用食盐水(5mL)清洗有机层，使用硫酸钠进行干燥。通过抽真空除去溶剂，然后向残渣中加入甲醇(5mL)及甲基磺酸(24.0mg，0.250mmol，1.00当量)，于40℃搅拌18小时。加入饱和碳酸氢钠(1mL)及乙酸乙酯(10mL)将反应淬灭，用食盐水(5mL)清洗有机层，使用硫酸钠进行干燥。通过抽真

空除去溶剂,然后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/n-己烷=1/2→1/1)纯化残渣,得到作为茶色胶状物的化合物5,收率为17%(20.7mg)。

[0780] 化合物5的NMR光谱分析结果如下所述。

[0781] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,30℃)δ7.78-7.72(m,1H)7.62-7.55(m,2H),7.38-7.14(m,5H),6.89-657(m,1H),5.54(t,J=6.0Hz,1H),4.52(d,J=5.9Hz,1H),4.37-4.22(m,2H),4.19-4.09(m,2H),4.04-3.92(m,1H),3.88-3.74(m,1H),3.63-3.60(m,1H),3.31-3.19(m,4H),2.91-2.89(m,1H),2.39-2.27(m,4H)

[0782] ^{19}F{^{1}H}NMR(376MHz,DMSO-d_6,30℃)δ-117.3,-117.4.

[0783] 将化合物5的^{1}H NMR波谱(400MHz,DMSO-d_6,30℃)示于图7,将化合物5的^{19}F{^{1}H}NMR波谱(376MHz,$CDCl_3$,30℃)示于图8。

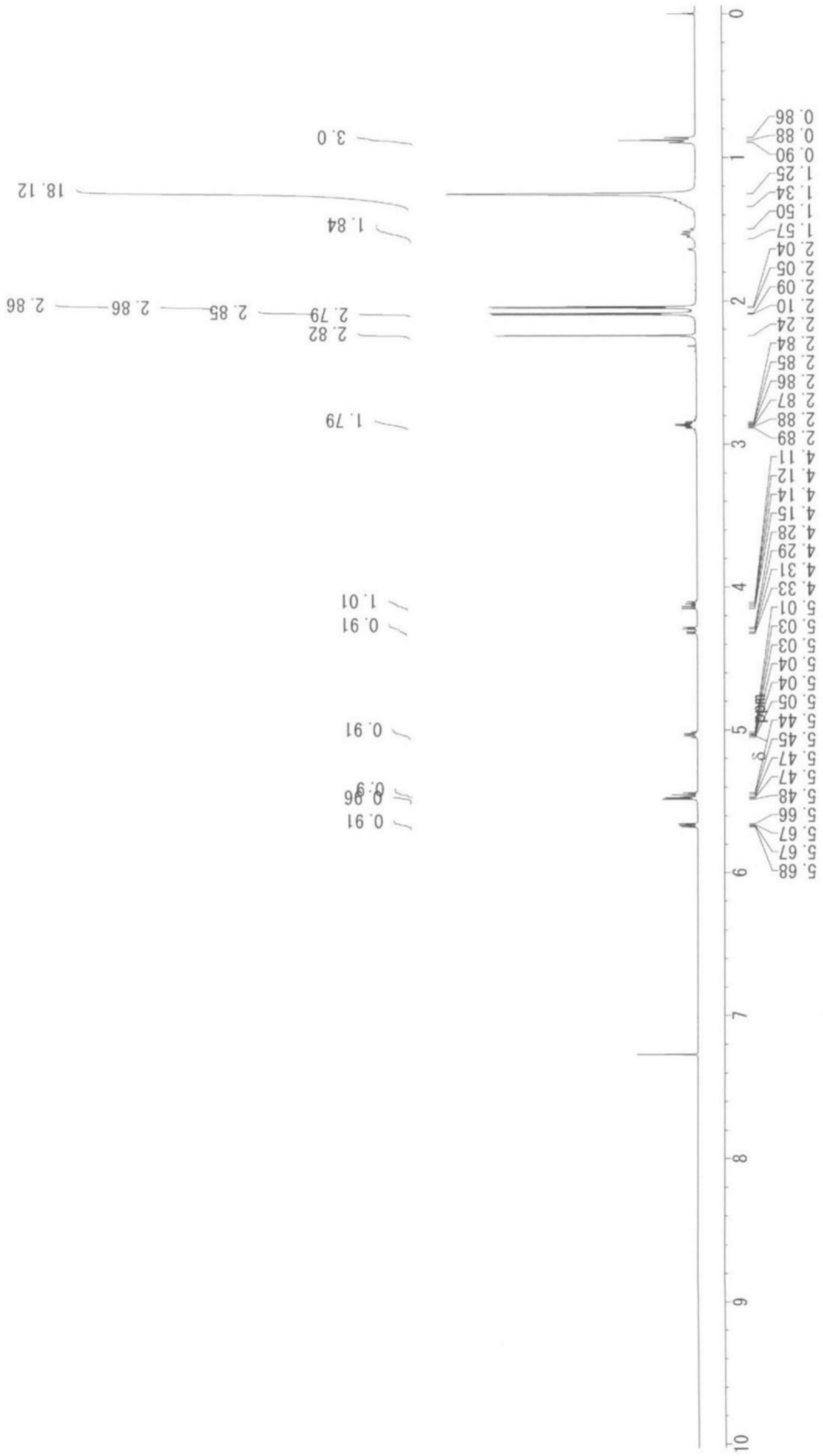

3.0
18.12
1.84
2.86
2.86
2.85
2.79
2.82
1.79
1.01
0.91
0.91
0.96
0.91
0.86
0.88
0.90
1.25
1.34
1.50
1.57
2.04
2.05
2.09
2.10
2.24
2.84
2.85
2.86
2.87
2.88
2.89
4.11
4.12
4.14
4.15
4.28
4.29
4.31
4.33
5.01
5.03
5.03
5.04
5.04
5.05
5.44
5.45
5.47
5.47
5.48
5.66
5.67
5.67
5.68
ppm
δ

图1

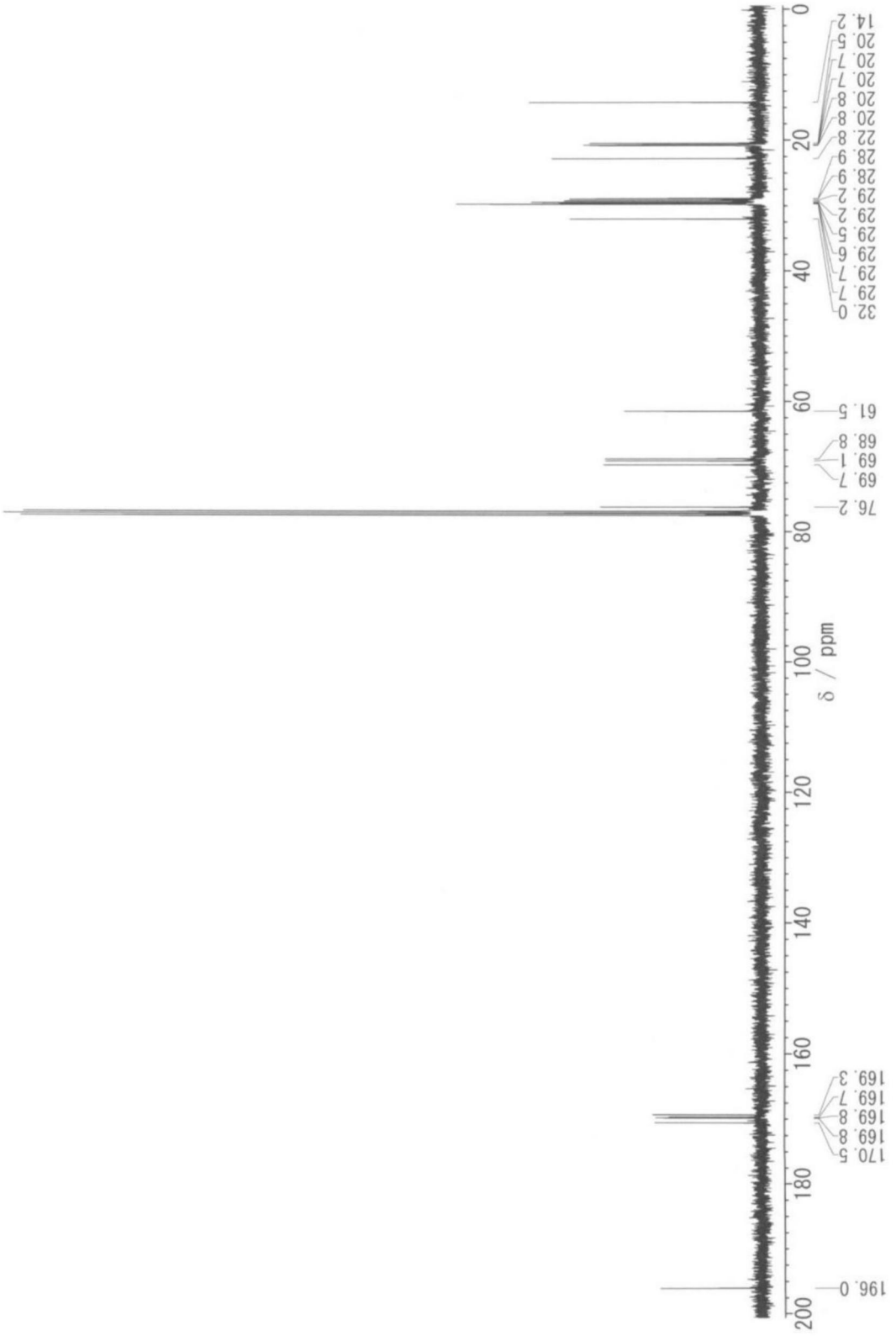

14.2
20.5
20.7
20.7
20.8
20.8
22.8
28.9
28.9
29.2
29.2
29.5
29.6
29.7
29.7
32.0
61.5
68.8
69.1
69.7
76.2
169.3
169.7
169.8
169.8
170.5
196.0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
δ / ppm

图2

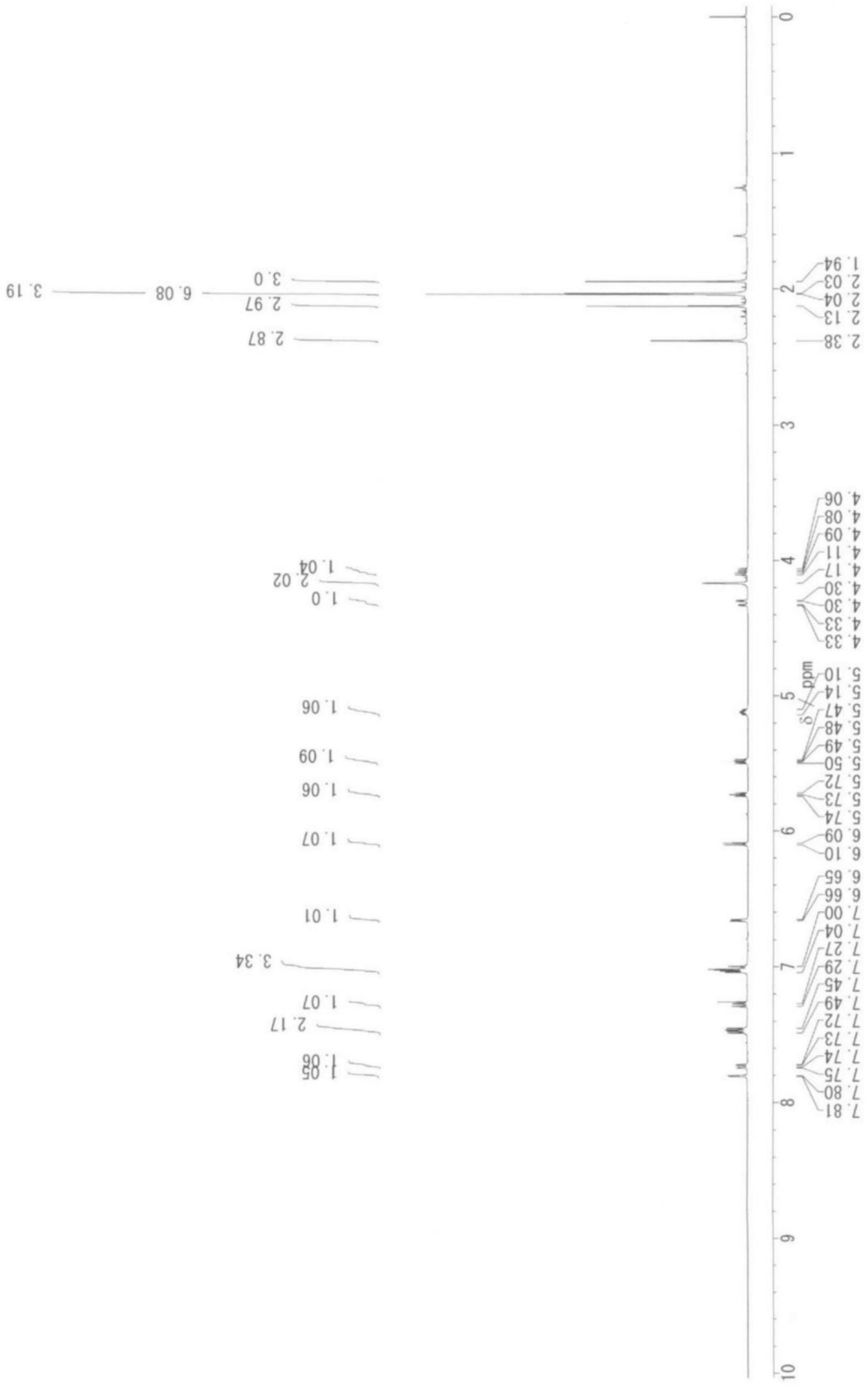

1.94
2.03
2.04
2.13
2.38
4.06
4.08
4.09
4.11
4.17
4.30
4.30
4.33
4.33
5.10
5.14
5.47
5.48
5.49
5.50
5.72
5.73
5.74
6.09
6.10
6.65
6.66
7.00
7.04
7.27
7.29
7.45
7.49
7.72
7.73
7.74
7.75
7.80
7.81
δ / ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
3.19
6.08
3.0
2.97
2.87
1.04
2.02
1.0
1.06
1.09
1.06
1.07
1.01
3.34
1.07
2.17
1.05
1.06

图3

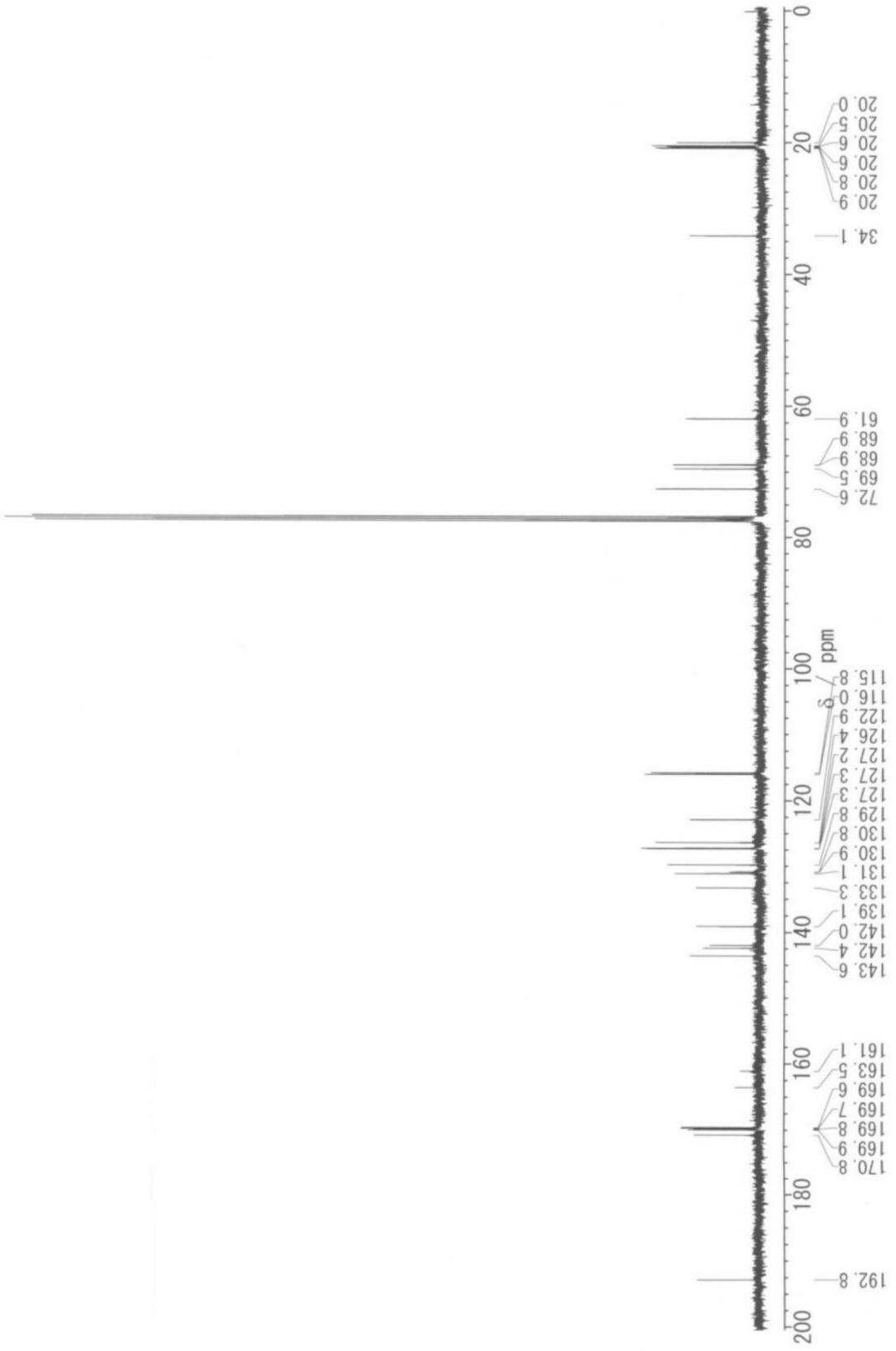

0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
ppm
δ
20.0
20.5
20.6
20.6
20.8
20.9
34.1
61.9
68.9
68.9
69.5
72.6
115.8
116.0
122.9
126.4
127.2
127.3
127.3
129.8
130.8
130.9
131.1
133.3
139.1
142.0
142.4
143.6
161.1
163.5
169.6
169.7
169.8
169.9
170.8
192.8

图4

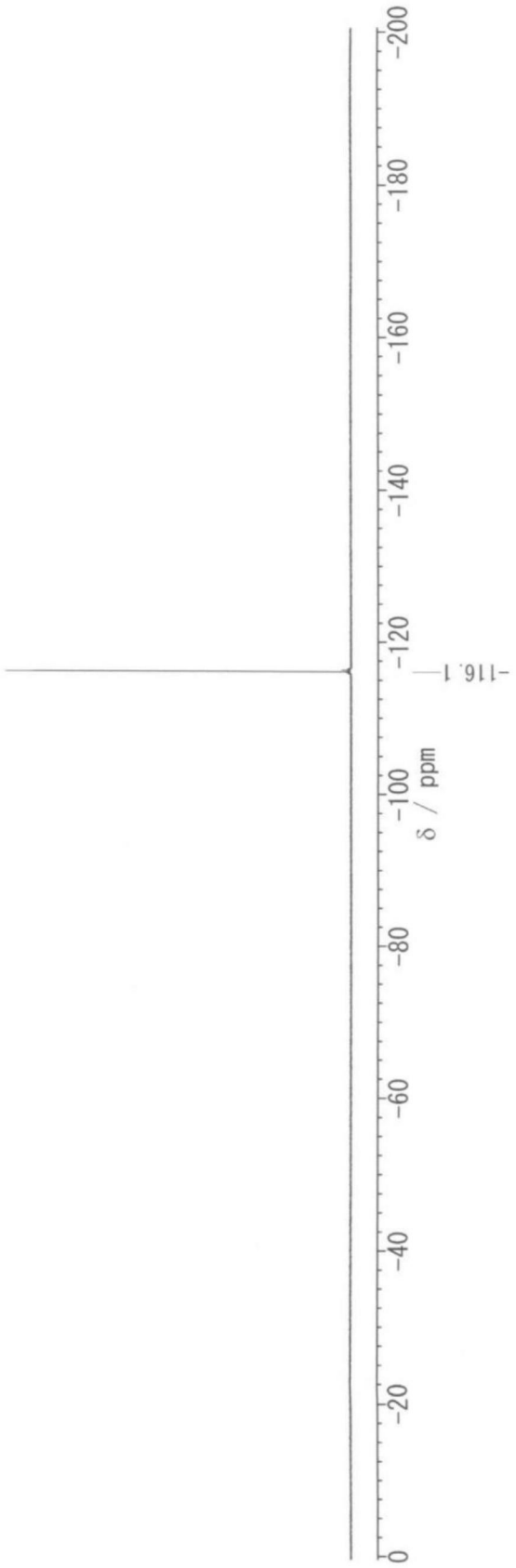


图5

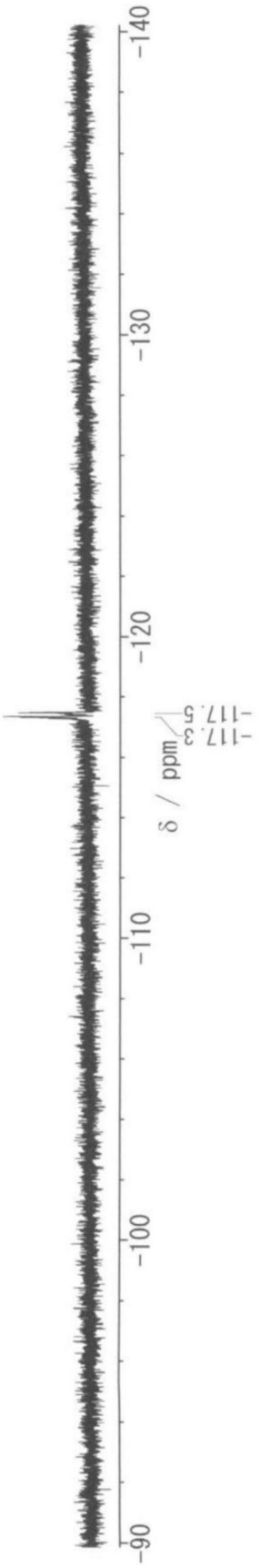


图6A

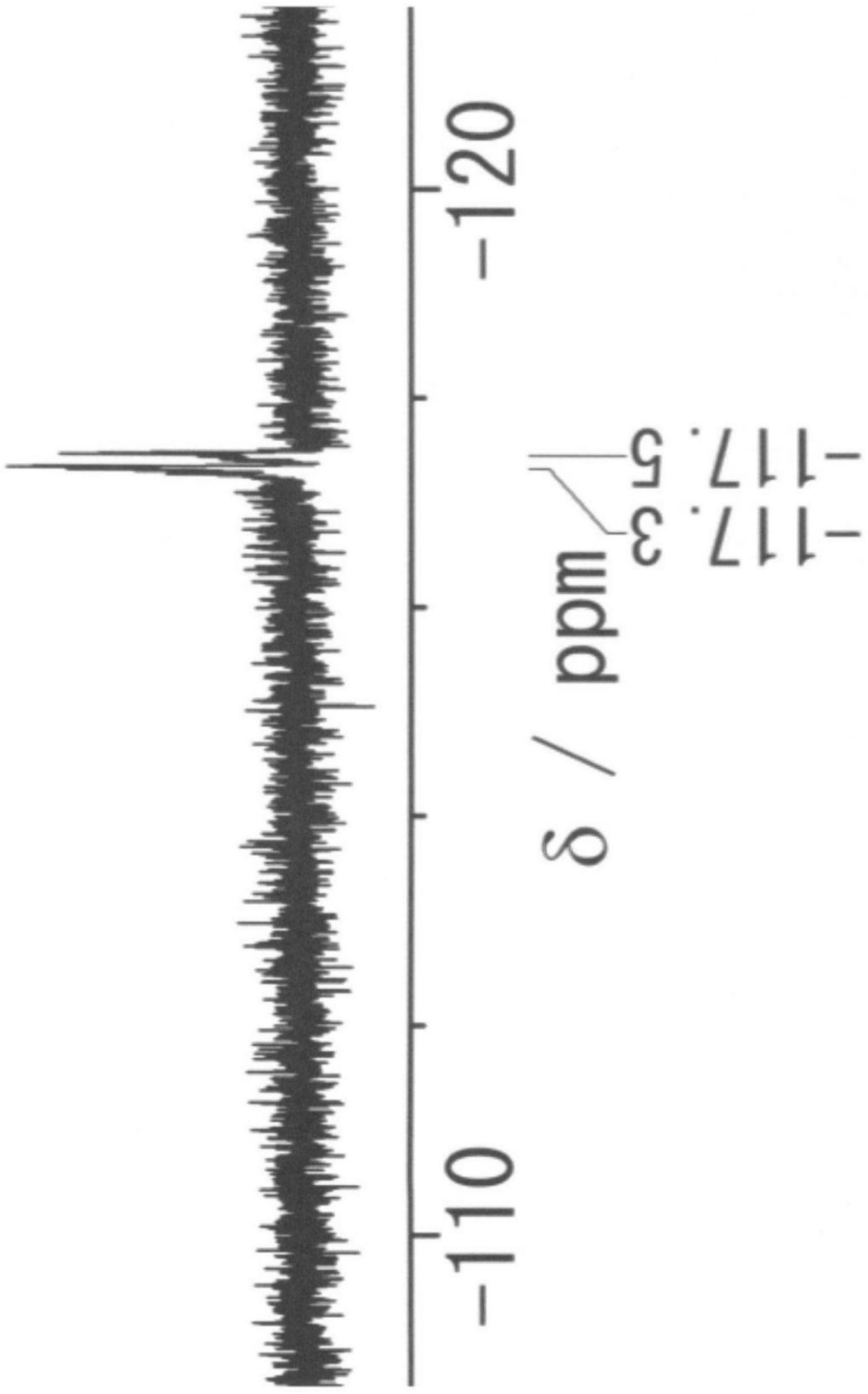


图6B

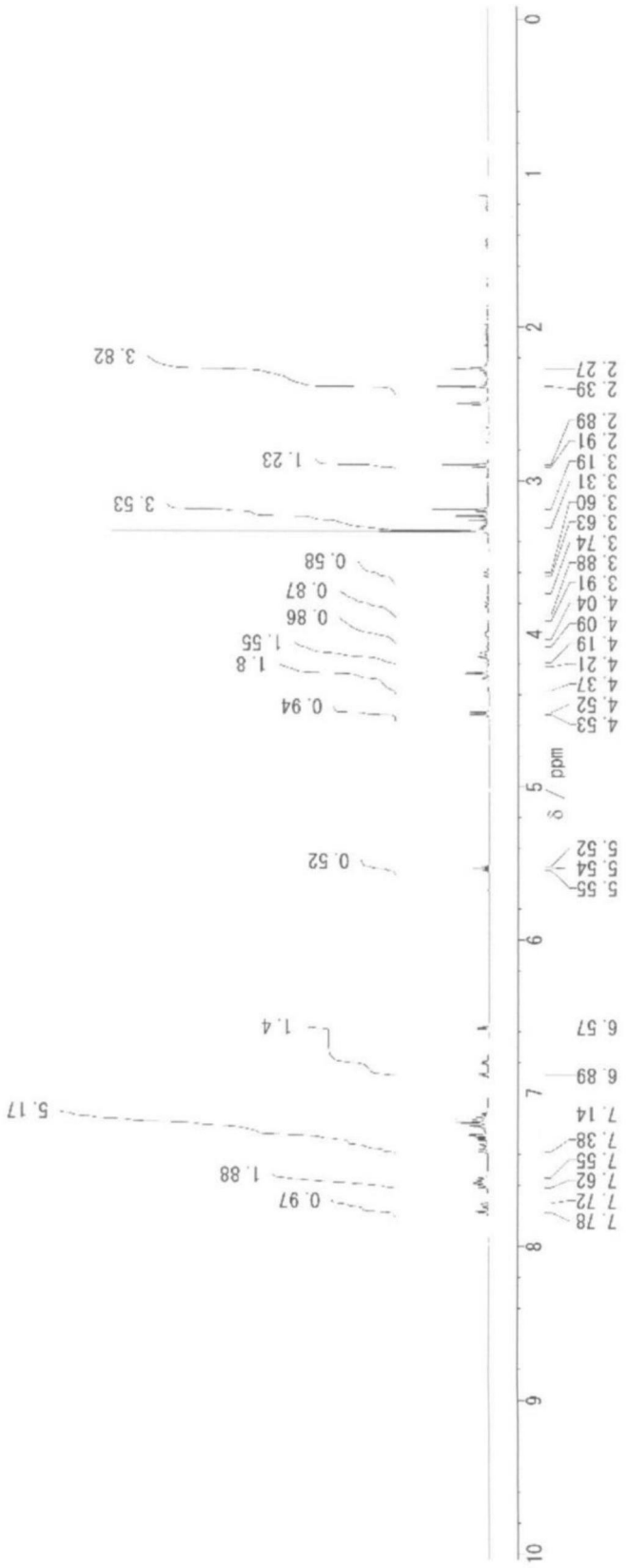

3.82
1.23
3.53
0.58
0.87
0.86
1.55
1.8
0.94
0.52
1.4
5.17
1.88
0.97
2.27
2.39
2.89
2.91
3.19
3.31
3.60
3.63
3.74
3.88
3.91
4.04
4.09
4.19
4.21
4.37
4.52
4.53
5.52
5.54
5.55
6.57
6.89
7.14
7.38
7.55
7.62
7.72
7.78
δ / ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

图7

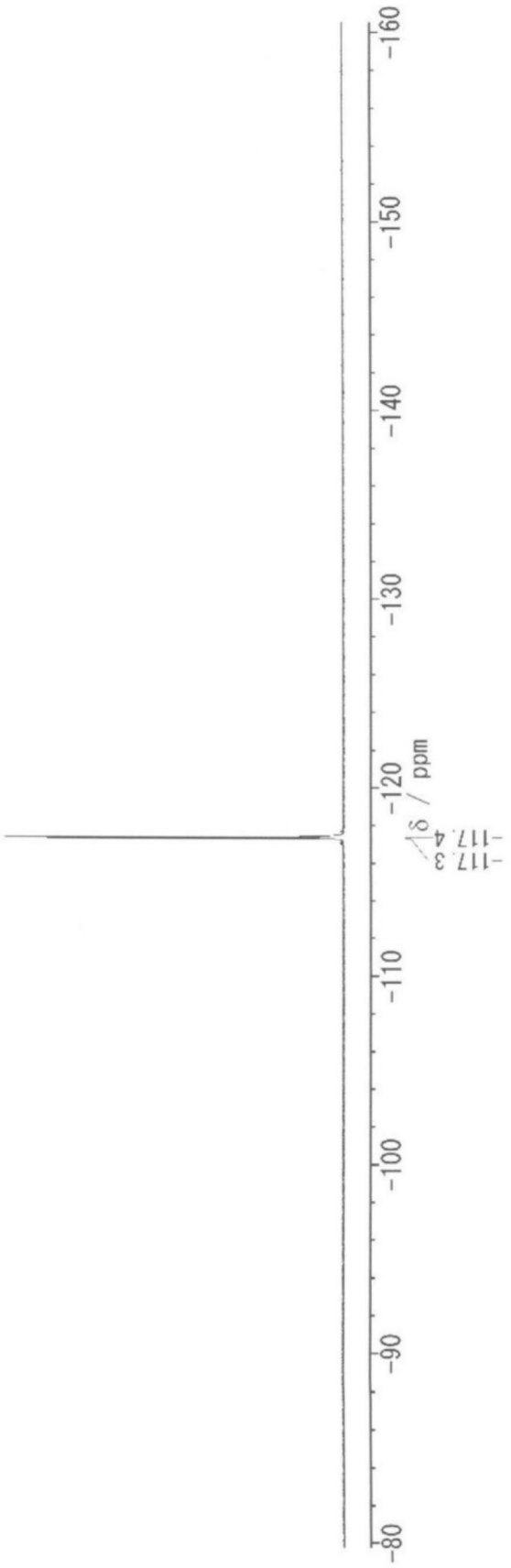


图8