(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106029644 B
(45)授权公告日 2018.07.27

(21)申请号 201580008843.9

(22)申请日 2015.01.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106029644 A

(43)申请公布日 2016.10.12

(30)优先权数据
2014-029978 2014.02.19 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2015/052304 2015.01.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/125572 JA 2015.08.27

(73)专利权人 富士胶片株式会社
地址 日本国东京都

(72)发明人 武田玲 渡边彻 胜又泰司
伊藤孝之 泽田敏彦

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 葛凡

(51)Int.Cl.
C07D 335/02(2006.01)
C07C 49/16(2006.01)
C07C 69/78(2006.01)
C07C 309/68(2006.01)
C07C 309/73(2006.01)

(56)对比文件
EP 1528066 A1,2005.05.04,
EP 1528066 A1,2005.05.04,
H DRIGUEZ等.A NOVEL SYNTHESIS OF 5-THIO-P-GLUCOSE.《Tetrahedron Letters》.1981,第22卷(第50期),第5061-5062页.
Junji Fujita等.Synthesis of thiosaccharides employing the Pummerer rearrangement of tetrahydrothiopyran oxides.《Tetrahedron》.2004,第60卷第6829-6851页.
Junji Fujita等.Synthesis of thiosaccharides employing the Pummerer rearrangement of tetrahydrothiopyran oxides.《Tetrahedron》.2004,第60卷第6829-6851页.

审查员 张旋

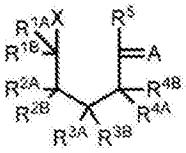
权利要求书4页 说明书50页

(54)发明名称

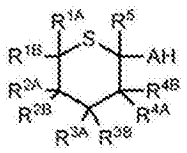
硫代吡喃糖化合物及其制造方法

(57)摘要

本发明提供一种硫代吡喃糖化合物及其制造方法。下述式(2)所表示的硫代吡喃糖化合物的制造方法中,使下述式(1)所表示的化合物与硫化合物进行反应。X表示离去基团。A表示氧原子或硫原子。R^{1A}～R^{4B}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}表示氢原子或特定取代基。[化学式1]



(1)

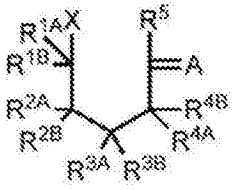


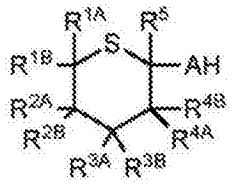
(2)

CN 106029644 B

1.一种下述式(2)所表示的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，使下述式(1)所表示的化合物与硫化合物进行反应，所述硫化合物为硫化氢或其盐，

[化学式1]


(1)


(2)

X表示卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基或C_{6-20}芳基磺酰氧基；

A表示氧原子或硫原子；

R^{1A}及R^{1B}相同或不同，表示氢原子、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-20}芳基或C_{2-20}杂环式基团；

R^5表示氢原子；

R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}相同或不同，表示氢原子、羟基、卤原子、氰基、叠氮基、氨基、羧基、$-OR^{OH}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳硫基、C_{1-20}酰氧基、C1-20酰亚氨基、C_{3-20}甲硅烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、C_{2-20}杂环式氧基或C_{2-20}杂环式硫基；

R^{2A}及R^{2B}、R^{3A}及R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}可以一起形成C_{1-6}烷叉基；

R^{1A}～R^{4A}及R^{1B}～R^{4B}中的两个可以一起形成$-O-Y^1-O-$所表示的基团；

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}可以带有取代基或保护基，

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}可以带有选自取代基组A及B中的取代基；

取代基组A：卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{1-20}酰基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{6-20}芳氧基羰基、C_{1-6}烷氧基羰氧基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{6-20}芳基磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基、C_{1-18}甲硅烷基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基；

选自所述取代基组A的取代基可以取代下述取代基组B的基团；

取代基组A的羟基、氨基、羧基可以被保护；

取代基组B：卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基；

选自所述取代基组B的取代基可以取代所述取代基组B的基团；

R^{OH}表示羟基保护基；

Y^1表示C_{1-6}烷撑基或C_{2-20}亚甲硅基。

2.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，

所述式中，

R^{1A}、R^{1B}选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基团、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基；

R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}选自氢原子、羟基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基

团、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷酰氧基、C_{7-20}芳酰氧基、C_{3-20}甲硅烷氧基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基；R^5是氢原子；

X选自卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基，

R^{1A}～R^{4A}的相邻两个烷氧基可以相连而形成$-O-Y^1-O-$。

3.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的A为氧原子。

4.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}分别独立地为氢原子或OR^{OH}。

5.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}及R^{4B}为氢原子。

6.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述硫化合物为硫氢化钠。

7.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的R^{2A}、R^{3A}及R^{4A}为OR^{OH}。

8.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的R^{1A}为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH}。

9.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的X为C_{1-6}烷基磺酰氧基或C_{6-20}芳基磺酰氧基。

10.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的X为卤原子。

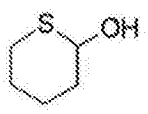
11.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，在非质子性极性溶剂中进行所述式(1)所表示的化合物与硫化合物的反应。

12.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，在质子性极性溶剂中进行所述式(1)所表示的化合物与硫化合物的反应。

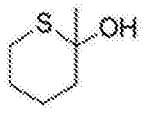
13.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式中的R^{1A}为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH}，R^{2A}为氢原子。

14.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式(2)所表示的化合物为下述式(2-1)～(2-6)中的任意一个所表示的化合物，

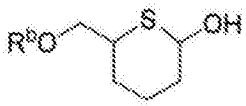
[化学式2]



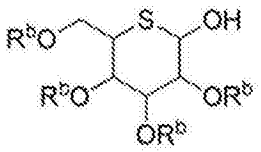
(2-1)



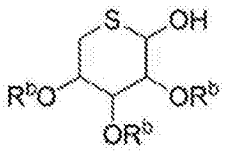
(2-2)



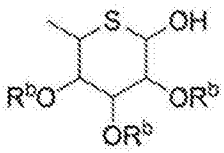
(2-3)



(2-4)



(2-5)



(2-6)

R^b表示C_{2-6}烷酰基、C_{7-20}芳酰基或C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基。

15.根据权利要求14所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，

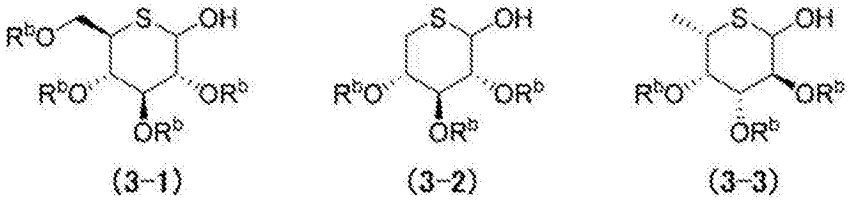
所述式(2-4)～(2-6)的R^b为C_{2-6}烷酰基或C_{7-20}芳酰基。

16.根据权利要求15所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，

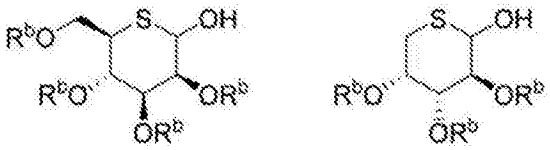
所述式(2-4)～(2-6)的R^b为乙酰基或苯甲酰基。

17.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述式(2)所表示的化合物为下述式(3-1)～(3-5)中的任意一个所表示的化合物，

[化学式3]



(3-1) (3-2) (3-3)



(3-4) (3-5)

所述R^b表示苯甲酰基。

18.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，所述羟基保护基R^{OH}是分子量为106以上的C_{7-20}芳酰基。

19.根据权利要求1所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，

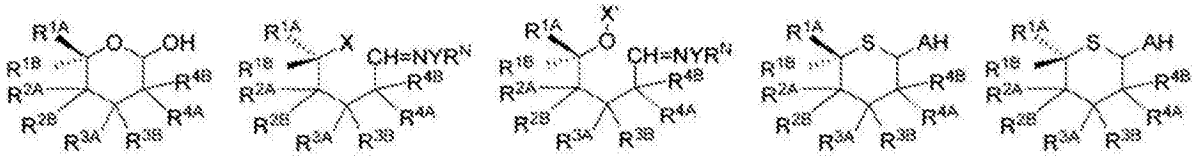
通过下述(i)～(iii)中的任意合成路径来合成所述式(2)所表示的化合物：

(i)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C)所表示的化合物合成所述式(1)的化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

(ii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物，进而经由下述(C)所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

(iii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物合成所述式(1)的化合物，由此得到式(E')的化合物作为式(2)的化合物

[化学式4]



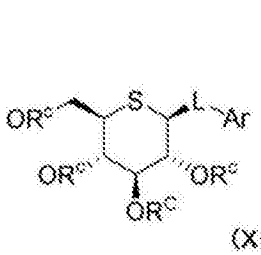
(A) (C) (C') (E) (E')

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、A与式(1)的含义相同；此处的X为卤原子；X'为C_{1-6}烷基磺酰基或C_{6-20}芳基磺酰基；Y表示氧原子或NR^N；R^N相同或不同，表示氢原子、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。

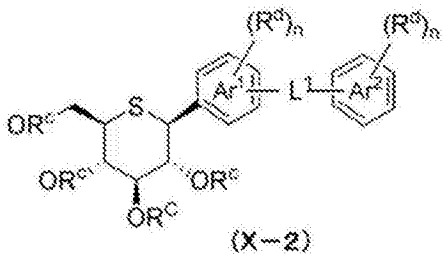
20.一种硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，

通过权利要求1所述的方法合成式(2)所表示的化合物，进而由式(2)所表示的化合物合成下述式(X-1)或(X-2)所表示的化合物，

[化学式8]



(X-1)



(X-2)

R^c为氢原子或羟基保护基;L为氧原子或硫原子;Ar为C_{6-20}芳基;

L^1为单键;R^d为取代基;n为0以上的整数;

Ar^1、Ar^2为C_{6-20}芳基。

硫代吡喃糖化合物及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种硫代吡喃糖化合物及其制造方法。

背景技术

[0002] 吡喃糖化合物为以5个碳和1个氧为顶点而构成6元环的碳水化物的总称。其中，包括具有葡萄糖结构的吡喃葡萄糖、具有甘露糖结构的吡喃甘露糖等。有合成该吡喃糖化合物的环结构中所含的氧原子取代为硫原子的硫代吡喃糖化合物的例子，并且已知作为树脂材料的有用性(参考专利文献1)。最近，5-硫代-β-葡萄糖苷化合物作为糖尿病治疗药的有效成分而备受期待，正在进行开发(参考专利文献2)。

[0003] 关于硫代吡喃糖化合物的合成方法，除了公开于上述专利文献1、2及专利文献3至4以外，还可以举出例如下述非专利文献1至2等的例子。

[0004] 以往技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1：美国专利第3,243,425号说明书

[0007] 专利文献2：国际公开第2004/014931号

[0008] 专利文献3：国际公开第2004/106352号

[0009] 专利文献4：日本特开2010-059173号公报

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1：Journal of the Serbian Chemical Society,Volume:55,Issue:6,Pages:359-61,Journal,1990(An improved synthesis of methyl 5-thio-D-arabino-pyranosides)

[0012] 非专利文献2：Carbohydrate Research Volume 282,Issue 2,23February 1996,Pages 207-221

[0013] 发明的概要

[0014] 发明要解决的技术课题

[0015] 但是，上述专利文献及非专利文献中所记载的制造方法未必一定有效，有改善的余地。具体而言，可以举出需要处理容易氧化的中间体、工序数较多且繁琐等几点。并且，吡喃糖化合物具有手性，但在上述专利文献及非专利文献中未对其合成控制加以特别考虑。若考虑如上所述的作为医药的利用等，则期望尽量稳定地得到所希望的产物。

[0016] 鉴于以上几点，本发明的目的在于提供一种不依赖于不稳定的合成中间体或繁琐的反应操作而能够合成硫代吡喃糖化合物的新型硫代吡喃糖化合物的制造方法及由此合成的产物以及其中间体。

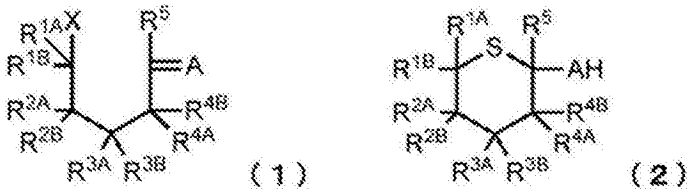
[0017] 并且，目的在于提供一种根据需要能够将产物的特定取代基的空间构象进行控制而得到的硫代吡喃糖化合物的制造方法及其产物以及其中间体。

[0018] 用于解决技术课题的手段

[0019] 根据本发明，提供以下方法：

[0020] 〔1〕一种下述式(2)所表示的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，使下述式(1)所表示的化合物与硫化合物进行反应。

[0021] [化学式1]

[0022] 

(1) (2)

[0023] X表示离去基团。

[0024] A表示氧原子或硫原子。

[0025] R^{1A}、R^{1B}及R^{5}相同或不同，表示氢原子、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-20}芳基或C_{2-20}杂环式基团。

[0026] R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}相同或不同，表示氢原子、羟基、卤原子、氰基、叠氮基、氨基、羧基、$-OR^{0H}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳硫基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰亚氨基、C_{3-20}甲硅烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、C_{2-20}杂环式氧基或C_{2-20}杂环式硫基。

[0027] R^{2A}及R^{2B}、R^{3A}及R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}可以一起形成C_{1-6}烷叉基。

[0028] R^{1A}～R^{4A}及R^{1B}～R^{4B}中的两个可以一起形成$-O-Y^{1}-O-$所表示的基团。

[0029] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}可以带有取代基或保护基。

[0030] R^{0H}表示羟基保护基。

[0031] Y^{1}表示C_{1-6}烷撑基或C_{2-20}亚甲硅基。

[0032] 〔2〕根据〔1〕所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，上述式中的R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}及X从下述列表中选定。

[0033] [表1]

[0034]

R^{1A} R^{1B}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基团、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	氢原子、羟基、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基团、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷酰氧基、C_{7-20}芳酰氧基、C_{3-20}甲硅烷氧基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基
R^{5}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基
X	卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基

[0035] R^{1A}～R^{4A}的相邻的两个烷氧基可以相连而形成$-O-Y^{1}-O-$。R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}可以带有选自取代基组A及B中的取代基。

[0036] 取代基组A：卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{1-20}酰基、C_{1-20}酰氧基、

C_{1-20}酰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{6-20}芳氧基羰基、C_{1-6}烷氧基羰氧基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{6-20}芳基磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基、C_{1-18}甲硅烷基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基。

[0037] 上述取代基A可以取代下述取代基组B的基团。

[0038] 取代基组A的羟基、氨基、羧基可以被保护。

[0039] 取代基组B:卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基。

[0040] 上述取代基可以进一步取代取代基组B的基团。

[0041] 〔3〕根据〔1〕或〔2〕所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的A为氧原子。

[0042] 〔4〕根据〔1〕至〔3〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^5为氢原子。

[0043] 〔5〕根据〔1〕至〔4〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}分别独立地为氢原子或OR^{OH}。

[0044] 〔6〕根据〔1〕至〔5〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}及R^{4B}为氢原子。

[0045] 〔7〕根据〔1〕至〔6〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述硫化合物为硫氢化钠。

[0046] 〔8〕根据〔1〕至〔7〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^{2A}、R^{3A}及R^{4A}为OR^{OH}。

[0047] 〔9〕根据〔1〕至〔8〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^{1A}为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH}。

[0048] 〔10〕根据〔1〕至〔9〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的X为C_{1-6}烷基磺酰氧基或C_{6-20}芳基磺酰氧基。

[0049] 〔11〕根据〔1〕至〔9〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的X为卤原子。

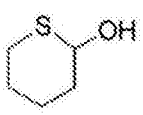
[0050] 〔12〕根据〔1〕至〔11〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,在非质子性极性溶剂中进行上述式(1)所表示的化合物与硫化合物的反应。

[0051] 〔13〕根据〔1〕至〔11〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,在质子性极性溶剂中进行上述式(1)所表示的化合物与硫化合物的反应。

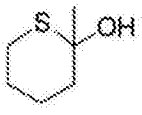
[0052] 〔14〕根据〔1〕至〔7〕、〔9〕至〔13〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式中的R^{1A}为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH},R^{2A}为氢原子。

[0053] 〔15〕根据〔1〕至〔14〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法,其中,上述式(2)所表示的化合物为下述式(2-1)～(2-6)中的任意一个所表示的化合物。

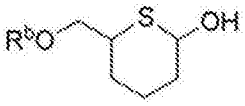
[0054] [化学式2]



(2-1)

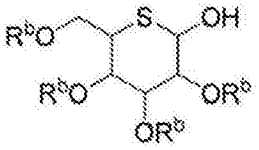


(2-2)

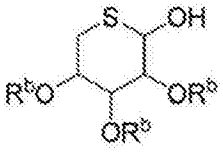


(2-3)

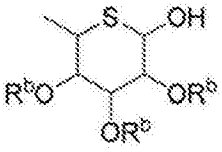
[0055]



(2-4)



(2-5)



(2-6)

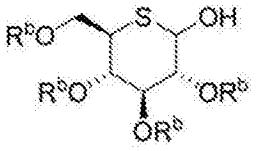
[0056] R^b表示C_{2-6}烷酰基、C_{7-20}芳酰基或C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基。

[0057] 〔16〕根据〔15〕所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，上述式(2-4)～(2-6)的R^b为C_{2-6}烷酰基或C_{7-20}芳酰基。

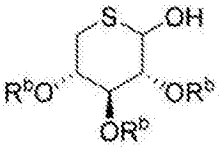
[0058] 〔17〕根据〔16〕所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，上述式(2-4)～(2-6)的R^b为乙酰基或苯甲酰基。

[0059] 〔18〕根据〔1〕～〔17〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，上述式(2)所表示的化合物为下述式(3-1)～(3-5)中的任意一个所表示的化合物。

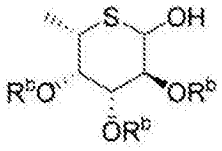
[0060] [化学式3]



(3-1)

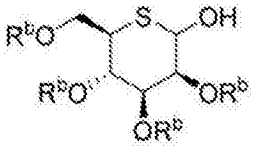


(3-2)

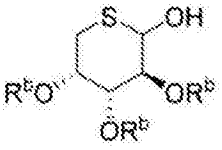


(3-3)

[0061]



(3-4)



(3-5)

[0062] 上述R^b表示苯甲酰基。

[0063] 〔19〕根据〔1〕至〔18〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，上述羟基保护基R^{OH}是分子量为106以上的C_{7-20}芳酰基。

[0064] 〔20〕根据〔1〕至〔19〕中任一个所述的硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，通过下述(i)～(iii)中的任意合成路径来合成上述式(2)所表示的化合物。

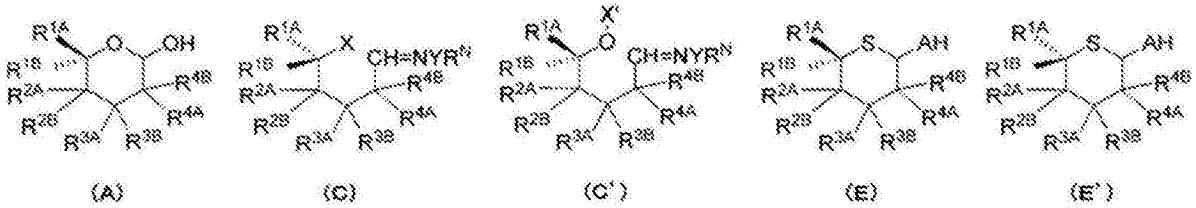
[0065] (i)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C)所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

[0066] (ii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物，进而经由下述(C)所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

[0067] (iii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E')的化合物作为式(2)的化合物

[0068] [化学式4]

[0069]

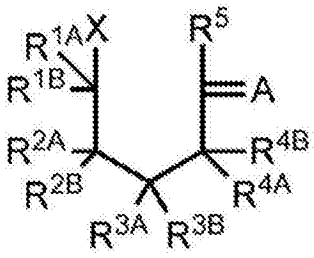


(A) (C) (C') (E) (E')

[0070] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、A与式(1)的含义相同。此处的X为卤原子。X'为C_{1-6}烷基磺酰基或C_{6-20}芳基磺酰基。Y表示氧原子或NR^N。R^N相同或不同，表示氢原子、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。

[0071] 〔21〕一种下述式(1)所表示的化合物。

[0072] [化学式5]

[0073] 

(1)

[0074] X表示离去基团。

[0075] A表示氧原子或硫原子。

[0076] R^{1A}、R^{1B}及R^5相同或不同，表示氢原子、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-20}芳基或C_{2-20}杂环式基团。

[0077] R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}相同或不同，表示氢原子、羟基、卤原子、氰基、叠氮基、氨基、羧基、$-OR^{OH}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳硫基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰亚氨基、C_{3-20}甲硅烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、C_{2-20}杂环式氧基或C_{2-20}杂环式硫基。

[0078] R^{2A}及R^{2B}、R^{3A}及R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}可以一起形成C_{1-6}烷叉基。

[0079] R^{1A}～R^{4A}及R^{1B}～R^{4B}中的两个可以一起形成$-O-Y^1-O-$所表示的基团。

[0080] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^5可以带有取代基或保护基。

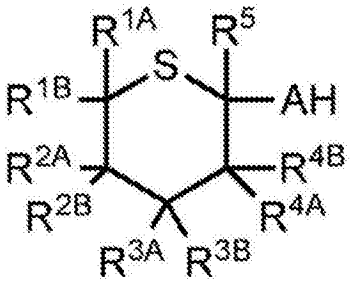
[0081] R^{OH}表示羟基保护基。

[0082] Y^1表示C_{1-6}烷撑基或C_{2-20}亚甲硅基。

[0083] 〔22〕根据〔21〕所述的化合物，其中，上述式中的R^{1B}及R^{1A}～R^{4A}中的至少一个为含有C_{6-20}芳基的基团。

[0084] 〔23〕一种下述式(2)所表示的化合物。

[0085] [化学式6]

[0086] 

（2）

[0087] A表示氧原子或硫原子。

[0088] R^{1A}、R^{1B}及R^{5}相同或不同，表示氢原子、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-20}芳基或C_{2-20}杂环式基团。

[0089] R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}相同或不同，表示氢原子、羟基、卤原子、氰基、叠氮基、氨基、羧基、$-OR^{0H}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳硫基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰亚氨基、C_{3-20}甲硅烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、C_{2-20}杂环式氧基或C_{2-20}杂环式硫基。

[0090] R^{2A}及R^{2B}、R^{3A}及R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}可以一起形成C_{1-6}烷叉基。

[0091] R^{1A}～R^{4A}及R^{1B}～R^{4B}中的两个可以一起形成$-O-Y^{1}-O-$所表示的基团。

[0092] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}可以带有取代基或保护基。

[0093] R^{0H}表示羟基保护基。

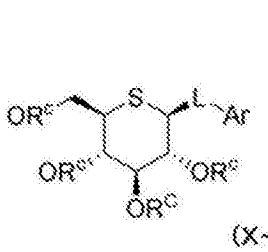
[0094] Y^{1}表示C_{1-6}烷撑基或C_{2-20}亚甲硅基。

[0095] 〔24〕根据〔23〕所述的化合物，其中，上述式中的R^{1B}及R^{1A}～R^{4A}中的至少一个为含有C_{6-20}芳基的基团。

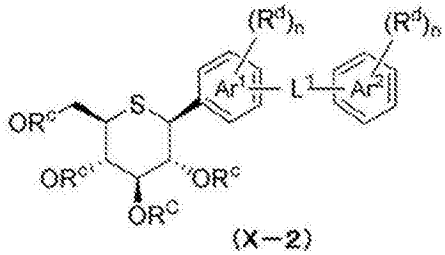
[0096] 〔25〕根据〔21〕至〔24〕中任一个所述的化合物，其为糖尿病药的合成中间体。

[0097] 〔26〕一种下述式(X-1)或(X-2)所表示的化合物，其通过〔1〕～〔20〕所述的方法合成式(2)所表示的化合物，进而由式(2)所表示的化合物合成式(X-1)或(X-2)所表示的化合物。

[0098] [化学式7]

[0099] 

(X-1)



(X-2)

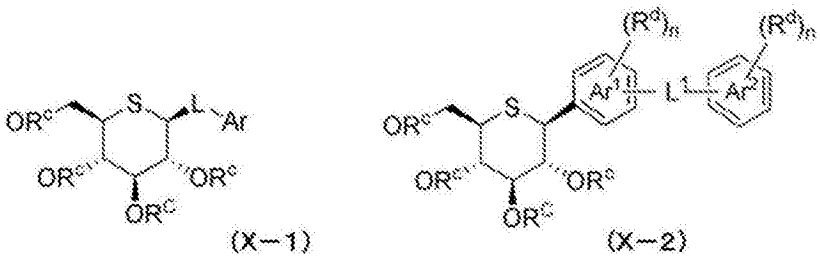
[0100] R^{c}为氢原子或羟基保护基。L为氧原子或硫原子。Ar为C_{6-20}芳基。

[0101] L^{1}为单键或连接基团。R^{d}为取代基。n为0以上的整数。

[0102] Ar^{1}、Ar^{2}为C_{6-20}芳基。

[0103] 〔27〕一种硫代吡喃糖化合物的制造方法，其中，通过〔1〕至〔20〕所述的方法合成式(2)所表示的化合物，进而由式(2)所表示的化合物合成下述式(X-1)或(X-2)所表示的化合物。

[0104] [化学式8]

[0105] 
(X-1) (X-2)

[0106] R^c为氢原子或羟基保护基。L为氧原子或硫原子。Ar为C_{6-20}芳基。

[0107] L^1为单键或连接基团。R^d为取代基。n为0以上的整数。

[0108] Ar^1、Ar^2为C_{6-20}芳基。

[0109] 在本发明中，硫代吡喃糖化合物是指5个碳原子和1个硫原子为顶点的6元环的碳水化物，具体而言，表示式(2)所表示的化合物。

[0110] 发明效果

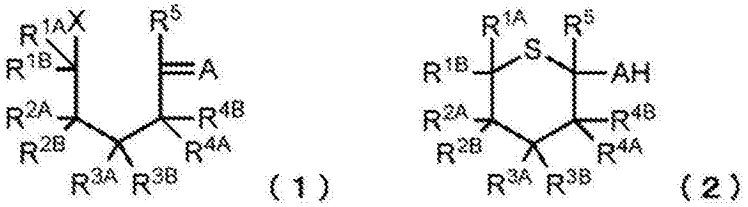
[0111] 根据本发明，不依赖于不稳定的合成中间体或繁琐的反应操作而能够合成硫代吡喃糖化合物。并且，根据需要对硫代吡喃糖化合物能够将其产物的特定取代基的空间构象进行控制而得到。

[0112] 根据下述记载可以更加明确本发明的上述及其他特征及优点。

具体实施方式

[0113] 在本发明的制造方法中，使下述式(1)所表示的化合物与硫化合物进行反应而得到下述式(2)所表示的硫代吡喃糖化合物。

[0114] [化学式9]

[0115] 
(1) (2)

[0116] X表示离去基团。

[0117] A表示氧原子或硫原子。

[0118] R^{1A}、R^{1B}及R^5相同或不同，表示氢原子、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-20}芳基或C_{2-20}杂环式基团。

[0119] R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}相同或不同，表示氢原子、羟基、卤原子、氰基、叠氮基、氨基、羧基、$-OR^{0H}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳硫基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰亚氨基、C_{3-20}甲硅烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、C_{2-20}杂环式氧基或C_{2-20}杂环式硫基。

[0120] R^{2A}及R^{2B}、R^{3A}及R^{3B}、R^{4A}及R^{4B}可以一起形成C_{1-6}烷叉基。

[0121] R^{1A}～R^{4A}及R^{1B}～R^{4B}中的两个可以一起形成-O-Y^1-O-所表示的基团。

[0122] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^5可以带有取代基或保护基。

[0123] R^{0H}表示羟基保护基。

[0124] Y^1表示C_{1-6}烷撑基或C_{2-20}亚甲硅基。

[0125] 本发明的制造方法中，推断硫化合物在式(1)所表示的化合物的(C＝A)R^5基上加

成之后，进行亲核取代反应(S_{N2}反应)而闭环，因此能够实现反应的高反应性、高选择性。并且，即使是具有羟基等官能团的戊糖乃至己糖衍生物，也能够有效地保护该官能团来实现较高的合成产率，这也是在本发明中发现的新的见解之一。另外，式(1)所表示的化合物可以通过糖类的开环反应等来进行制造，也可以利用其他方法来进行制造。

[0126] 上述式中的各取代基及氢原子优选从下述列表中选定。

[0127] [表2]

[0128]

R^{1A} R^{1B}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基团、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	氢原子、羟基、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{2-20}杂环式基团、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷酰氧基、C_{7-20}芳酰氧基、C_{3-20}甲硅烷氧基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基
R^{5}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基
X	卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基

[0129] R^{1A}～R^{4A}的相邻的两个烷氧基可以相连而形成-O-Y^1-O-。R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^5可以带有后述取代基A或取代基B。

[0130] 前述的各取代基更优选在下述表2-1中选定。

[0131] [表2-1]

[0132]

R^{1A} R^{1B}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、 C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、 C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷酰氧基、C_{7-20}芳酰氧基、C_{3-20}甲硅烷氧基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基
R^{5}	氢原子、 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基
X	卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基

[0133] 前述的各取代基尤其优选在下述表2-2中选定。

[0134] [表2-2]

[0135]

R^{1A}	C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、 C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基
R^{1B}	氢原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、 C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷酰氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰氧基C_{1-6}烷基、C_{3-20}甲硅烷氧基C_{1-6}烷基
R^{2A} R^{3A} R^{4A}	C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、 C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷酰氧基、C_{7-20}芳酰氧基、C_{3-20}甲硅烷氧基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基
R^{2B} R^{3B} R^{4B}	氢原子、C_{1-6}烷基、叠氮基、卤原子、C_{1-20}酰亚氨基
R^{5}	氢原子
X	卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基

[0136] 另外，若对各基团个别进行规定，则优选下述。

[0137] 上述式中的A优选为氧原子。

[0138] 上述式中的R^5优选为氢原子。

[0139] R^{2A}～R^{4A}及R^{2B}～R^{4B}优选分别独立地为氢原子或OR^{OH}。

[0140] R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}及R^{4B}优选为氢原子。

[0141] R^{2A}、R^{3A}及R^{4A}优选为OR^{OH}。

[0142] R^{1A}优选为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH}。

[0143] X优选为C_{1-6}烷基磺酰氧基或C_{6-20}芳基磺酰氧基。这些基团例如可以被卤原子、羟基、选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0144] 例如，作为C_{1-6}烷基磺酰氧基，优选甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基、九氟丁烷磺酰氧基，更优选甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基，尤其优选甲烷磺酰氧基。

[0145] 作为C_{6-20}芳基磺酰氧基，优选硝基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、二氯苯磺酰氧基、三氯苯磺酰氧基、五氟苯磺酰氧基，更优选为2-硝基苯磺酰氧基、3-硝基苯磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基、4-氯苯磺酰氧基、2-氯苯磺酰氧基、2,4-二氯苯磺酰氧基、3,5-二氯苯磺酰氧基、2,4,6-三氯苯磺酰氧基、2,4,5-三氯苯磺酰氧基或五氟苯磺酰氧基，尤其优选为4-氯苯磺酰氧基、2,4,5-三氯苯磺酰氧基。

[0146] 或者，X优选为卤原子。卤原子中，优选氯原子、溴原子、碘原子。从反应性的观点考虑，优选溴原子、碘原子，从稳定性的观点考虑，优选氯原子、溴原子。

[0147] 优选R^{1A}为氢原子、甲基或CH_2OR^{OH}，R^{2A}为氢原子。

[0148] 在本发明中，优选使用具有C_{6-20}芳基的保护基作为前述R^{OH}。若用与式(1)、(2)的关系说明，则优选上述式中的R^{1B}及R^{1A}～R^{4A}中的任意一个为含有C_{6-20}芳基的基团。由此，能够促进化合物的结晶化，目标化合物的制造适应性得到提高，因此优选。具体而言，可以举出C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳氧基C_{1-6}烷基、C_{7-20}芳酰基、C_{6-20}芳基磺酰基、C_{6-20}芳基C_{1-20}甲硅烷基，尤其优选C_{7-20}芳酰基。优选C_{7-20}芳酰基的分子量为106以上。上限没有特别限制，实际上为1,000以下。

[0149] 作为R^{OH}中所含的C_{6-20}芳基，优选两个以上的芳香环连接或缩环而得到的基团，具体而言，可以举出1-萘基、2-萘基、9-蒽基、4-对联苯基等。

[0150] • 反应溶剂

[0151] 作为上述反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醇化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物、芳香族烃化合物、尿素化合物及水，这些溶剂也可以混合使用。各自的具体例示于后述取代基等的简称项中。作为优选的溶剂，可以举出醇化合物、醚化合物、酯化合物、腈化合物、酰胺化合物及尿素化合物，更优选可以举出醇化合物、腈化合物、酰胺化合物及尿素化合物，尤其优选可以举出醇化合物、酰胺化合物。

[0152] 溶剂的使用量并没有特别限定，相对于式(1)所表示的化合物，优选为1倍量(v/w)以上。作为上限，优选为50倍量(v/w)以下，更优选为15倍量(v/w)以下。

[0153] • 硫化合物

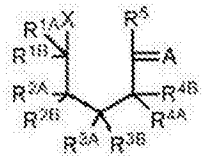
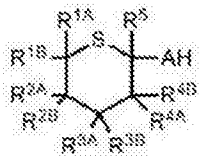
[0154] 作为硫化合物，可以举出硫化氢或其盐。作为硫化氢的盐，可以举出硫化锂、硫化钠、硫化钾、硫氢化钠、硫氢化钾、硫氢化钙及硫氢化镁等，优选硫氢化钠、硫氢化钾，尤其优选硫氢化锂。硫化合物的使用量相对于式(1)所表示的化合物优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1.0倍摩尔以上。作为上限，优选为5倍摩尔以下，更优选为2倍摩尔以下，尤其优选为1.5倍摩尔以下。硫化氢的盐的形式可以是固体，也可以是溶液，也可以与适当的溶剂组合而使用。并且，硫化氢的盐可以是水合物，也可以是酐。

[0155] • 反应温度

[0156] 反应温度优选为-20℃以上，更优选为-10℃以上，尤其优选为-5℃以上。作为上限，优选为50℃以下，更优选为30℃以下，尤其优选为10℃以下。反应时间优选5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为3小时以内，尤其优选为1小时以内。

[0157] 以下示出式(1)或(2)所表示的化合物的例子，但本发明并不由此而被限定解释。另外，表列出与下述式1～4对应的化合物。

[0158] [表3]

[0159] 式1  式2 

[0160]

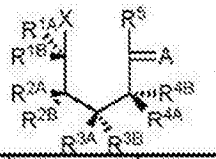
式1	式2	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
1-1	2-1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	Cl
1-2	2-2	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	Br
1-3	2-3	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	I
1-4	2-4	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OMs
1-5	2-5	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTs
1-6	2-6	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OCBS
1-7	2-7	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTCBS
1-8	2-8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTf
1-9	2-9	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	ONf
1-10	2-10	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	Br
1-11	2-11	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OMs
1-12	2-12	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OTs

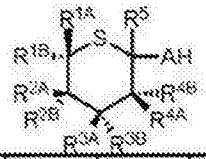
1-13	2-13	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OTCBS
1-14	2-14	$BzOCH_2$	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTCBS
1-15	2-15	Me	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	Br
1-16	2-16	Ph	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	Cl
1-17	2-17	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	O	Cl
1-18	2-18	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	OMs
1-19	2-19	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-20	2-20	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
1-21	2-21	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-22	2-22	Me	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Cl
1-23	2-23	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-24	2-24	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
1-25	2-25	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-26	2-26	Me	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Cl
1-27	2-27	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	Br
1-28	2-28	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	OMs
1-29	2-29	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	$AcOCH_2$	O	OTs
1-30	2-30	Me	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	Cl
1-31	2-31	$MeOCH_2$	H	MeO	H	MeO	H	MeO	H	H	O	Br
1-32	2-32	$MeOBnOCH_2$	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Cl
1-33	2-33	Me_2COCH_2	H	$(R^{1A})O$	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})O$	H	H	O	Br
1-34	2-34	$PivOCH_2$	H	PivO	H	PivO	H	PivO	H	H	O	Br
1-35	2-35	$iPrCO_2CH_2$	H	$iPrCO_2$	H	$iPrCO_2$	H	$iPrCO_2$	H	H	O	Br
1-36	2-36	$BzOCH_2$	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	$MeOCH_2O$	H	H	O	Br
1-37	2-37	$BzOCH_2$	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	BzO	H	H	O	Br
1-38	2-38	$TrOCH_2$	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Br
1-39	2-39	$MeOBnOCH_2$	H	AcO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Br
1-40	2-40	$TBDPSOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-41	2-41	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	N3	H	H	O	Br
1-42	2-42	$BnOCH_2$	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	Ph	O	Cl
1-43	2-43	$BzOCH_2$	H	BzO	H	F	H	BzO	H	H	O	Br
1-44	2-44	$AcOCH_2$	H	AcO	H	F	H	AcO	H	H	O	Br
1-45	2-45	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	AcNH	H	H	O	Br
1-46	2-46	H	H	BzO	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})o$	H	H	O	OMs
1-47	2-47	H	H	N3	H	AcO	H	AcO	H	H	O	OTs
1-48	2-48	H	H	N3	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})O$	H	H	O	OMs
1-49	2-49	H	H	BzO	H	F	H	BzO	H	H	O	OTs
1-50	2-50	H	H	BzO	H	Br	H	H	H	H	O	OMs
1-51	2-51	H	H	AcO	H	F	H	AcO	H	H	O	OTs
1-52	2-52	H	H	AcO	H	F	H	BzO	H	H	O	OMs
1-53	2-53	H	H	BzO	H	F	H	AcO	H	H	O	OTs
1-55	2-55	H	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	AcO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-56	2-56	Me	H	AcO	H	Allylo	H	AcO	H	H	O	Br

[0161] 式(1)及式(2)所表示的化合物可以表示作为下式(3)及式(4)的化合物。

[0162] [表4-1]

[0163]

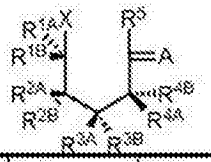
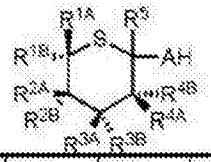
式3 

式4 

式3	式4	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
3-1	4-1	H	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-2	4-2	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-3	4-3	H	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-4	4-4	H	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-5	4-5	H	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-6	4-6	H	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-7	4-7	H	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-8	4-8	H	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-9	4-9	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	Br
3-10	4-10	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-11	4-11	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-12	4-12	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-13	4-13	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-14	4-14	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-15	4-15	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
3-16	4-16	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-17	4-17	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	Br
3-18	4-18	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-19	4-19	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-20	4-20	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-21	4-21	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-22	4-22	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-23	4-23	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
3-24	4-24	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-25	4-25	H	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OMs
3-26	4-26	H	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	$BzOCH_2$	O	OMs
3-27	4-27	H	Me	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-28	4-28	Me	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-29	4-29	H	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	O	OMs
3-30	4-30	H	H	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	OMs
3-31	4-31	$AcOCH_2$	H	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	Br
3-32	4-32	$AcOCH_2$	H	H	AcO	AcO	H	AcO	H	H	O	Br
3-33	4-33	H	H	H	AcO	H	AcO	AcO	H	$AcOCH_2$	O	OMs
3-34	4-34	H	Me	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	Br
3-35	4-35	H	H	H	TolO	H	TolO	H	TolO	H	O	OMs
3-36	4-36	H	H	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	OMs
3-37	4-37	$TolOCH_2$	H	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	Br
3-38	4-38	$TolOCH_2$	H	H	TolO	TolO	H	TolO	H	H	O	Br
3-39	4-39	H	H	H	TolO	H	TolO	TolO	H	$TolOCH_2$	O	OMs
3-40	4-40	H	Me	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	Br
3-41	4-41	H	H	H	PhBzO	H	PhBzO	H	PhBzO	H	O	OMs
3-42	4-42	H	H	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	OMs
3-43	4-43	$PhBzOCH_2$	H	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	Br
3-44	4-44	$PhBzOCH_2$	H	H	PhBzO	PhBzO	H	PhBzO	H	H	O	Br
3-45	4-45	H	H	H	PhBzO	H	PhBzO	PhBzO	H	$PhBzOCH_2$	O	OMs
3-46	4-46	H	Me	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	Br

[0164] [表4-2]

[0165]

式3  式4 

式3	式4	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
3-47	4-47	H	H	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	O	OMs
3-48	4-48	H	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	H	O	OMs
3-49	4-49	H	H	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	OMs
3-50	4-50	H	H	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	OMs
3-51	4-51	$BzOCH_2$	H	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	Cl
3-52	4-52	H	$BzOCH_2$	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	Cl
3-53	4-53	$BzOCH_2$	H	H	BnO	BnO	H	BnO	H	H	O	Cl
3-54	4-54	H	$BzOCH_2$	BnO	H	H	BnO	H	BnO	H	O	Cl
3-55	4-55	H	H	H	BnO	H	BnO	BnO	H	$BnOCH_2$	O	OMs
3-56	4-56	H	H	BnO	H	BnO	H	H	BnO	$BnOCH_2$	O	OMs
3-57	4-57	H	Me	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	Br
3-58	4-58	Me	H	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	Br
3-59	4-59	H	H	H	ClBnO	H	ClBnO	H	ClBnO	H	O	OMs
3-60	4-60	H	H	H	ClBnO	ClBnO	H	H	ClBnO	H	O	OMs
3-61	4-61	$ClBzOCH_2$	H	H	ClBnO	ClBnO	H	H	ClBnO	H	O	Cl
3-62	4-62	$ClBzOCH_2$	H	H	ClBnO	ClBnO	H	ClBnO	H	H	O	Cl
3-63	4-63	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-64	4-64	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-65	4-65	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-66	4-66	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-67	4-67	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-68	4-68	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-69	4-69	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-70	4-70	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-71	4-71	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-72	4-72	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-73	4-73	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-74	4-74	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-75	4-75	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-76	4-76	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-77	4-77	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-78	4-78	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-79	4-79	Me	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-80	4-80	H	Me	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs

[0166] 个别取代基的略号具有以下含义。

[0167] Ac:乙酰基

[0168] Bn:苄基

[0169] Bz:苯甲酰基

[0170] Et:乙基

[0171] Me:甲基

[0172] Ms:甲基磺酰基或甲磺酰基

[0173] Ph:苯基

[0174] ^{i}Pr:异丙基

[0175] TBDPS:叔丁基(二苯基)甲硅烷基

[0176] TIPS:三(丙烷-2-基)甲硅烷基(tris(propan-2-yl)silyl)

[0177] Tol:(4-甲基苯基)羰基或甲苯酰基

[0178] RT(min):保持时间(分钟)

[0179] Ts:(4-甲基苯基)磺酰基或甲苯磺酰基

[0180] Piv:新戊酰基

[0181] Tr:三苯甲基Ph_3C

[0182] Nf:九氟丁烷磺酰基

[0183] CBS:4-氯苯磺酰基

[0184] TCBS:2,4,5-三氯苯磺酰基

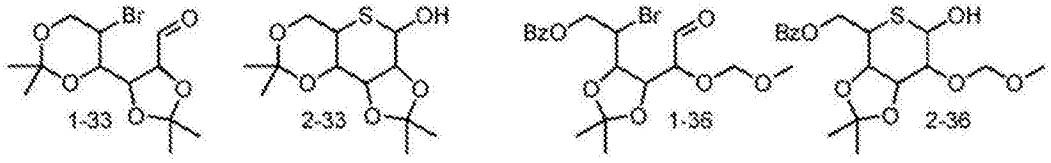
[0185] Tf:三氟甲烷磺酰基

[0186] N3:叠氮基

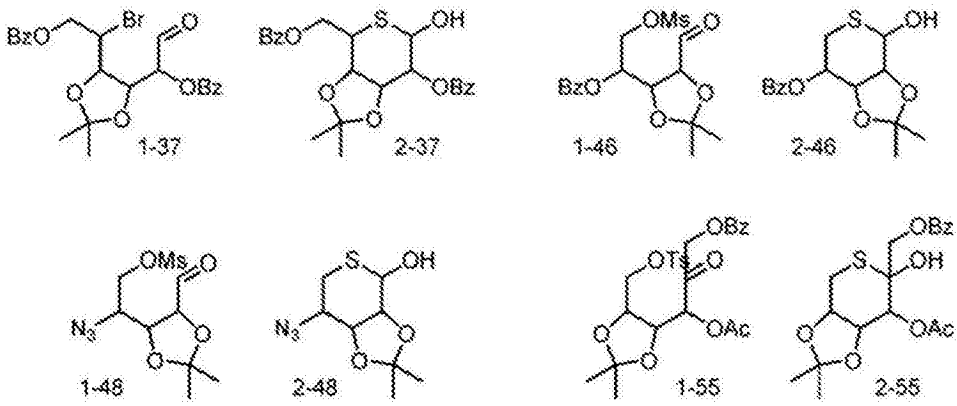
[0187] ClBn:4-氯苄基

[0188] 化合物1-33、2-33、1-36、2-36、1-37、2-37、1-46、2-46、1-48、2-48、1-55、2-55是指具有丙酮化合物(acetonide)保护基的化合物。其化学结构分别如下所示。

[0189] [化学式10]

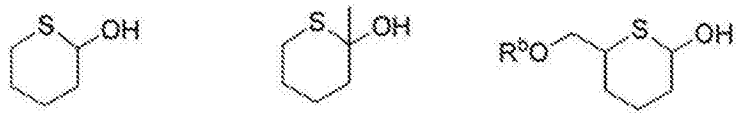


[0190]

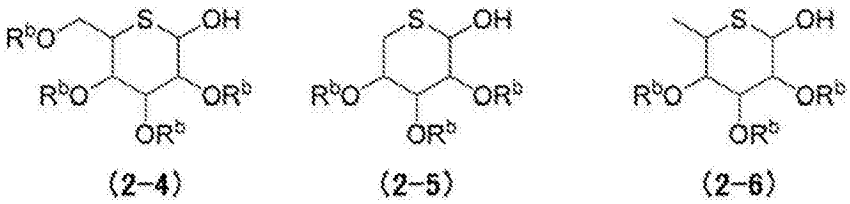


[0191] 其中,在本发明中,式(2)所表示的化合物优选下述各式的化合物。

[0192] [化学式11]



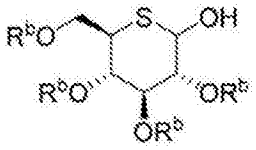
[0193]

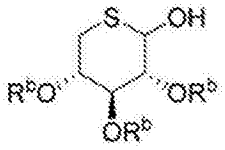


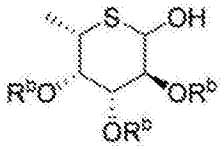
[0194] R^b表示C_{2-6}烷酰基、C_{7-20}芳酰基、或C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基。

[0195] 另外,在本发明中,更优选下述各式的化合物。

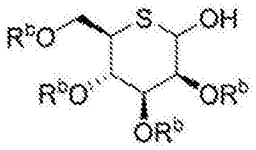
[0196] [化学式12]

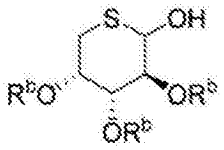

(3-1)


(3-2)


(3-3)

[0197]


(3-4)


(3-5)

[0198] 上述R^b表示苯甲酰基。

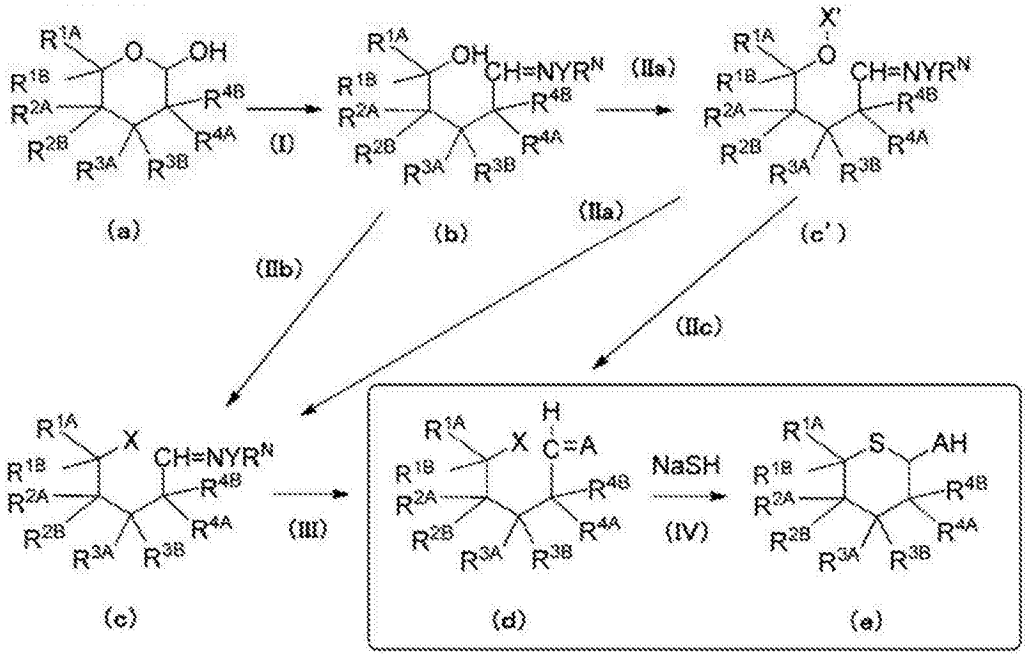
[0199] 另外，吡喃糖的相当于端基异构体位的1位的OH基可以是相对于硫代吡喃糖骨架位于跟前侧的构象，也可以是位于内侧的构象，也可以是以任意比率含有该两个的混合物。

[0200] 作为本发明的制造方法的优选实施方式，以下对由吡喃糖化合物衍生硫代吡喃糖化合物的过程的例子进行说明。但是，本发明并不限定性地解释为该例子。

[0201] [化学式13]

[0202] 方案A

[0203]



[0204] 另外，上述方案A中的各取代基与式(1)及(2)的含义相同。R^N为氢原子、C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。X'为与X相同含义的基团，但表示与X不同的基团。在本实施例中，X为卤原子，X'为R^SSO_2。R^S为可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代的C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。Y表示氧原子或NR^N。R^N相同或不同，表示氢原子、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。

[0205] • 工序(I)

[0206] 作为(a)所表示的化合物，例如可以使用常用的吡喃糖化合物。作为用于由该化合物得到化合物(b)的反应物质，可以举出羟胺化合物。作为羟胺化合物，优选H_2NOR^A或其盐。R^A优选C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基。具体而言，例如可以使用O-甲基羟胺、O-三苯

甲基羟胺及O-苄基羟胺等。作为H_2NOR^A的盐，例如可以举出盐酸盐等。通过该反应，在化合物(a)的环内的氧原子的位置开环，得到取代1位羟基的肟化合物(b、Y＝O)。在本发明中，从对后续的反应条件稳定并且能够在温和的条件下得到醛化合物(c)的观点考虑，优选使用该肟化合物来衍生醛化合物(d)，并将其用作原料。

[0207] 作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醇化合物、醚化合物、酯化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物、芳香族烃化合物、杂芳香族化合物及水。这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(a)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0208] 该反应中所使用的反应基质(羟胺化合物)的使用量相对于化合物(a)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为10倍摩尔以下，更优选为5倍摩尔以下，尤其优选为2倍摩尔以下。当使用作为反应基质的羟胺化合物的盐时，优选添加碱。作为碱，可以举出有机碱及无机碱，优选三乙胺及碳酸氢钠。碱的使用量相对于羟胺化合物优选为0.1倍摩尔以上，更优选为0.2倍摩尔以上，尤其优选为0.5倍摩尔以上。作为上限，优选为10倍摩尔以下，更优选为2倍摩尔以下，尤其优选为1.5倍摩尔以下。

[0209] 反应温度优选为-10℃以上，更优选为-5℃以上，尤其优选为0℃以上。作为上限，优选为100℃以下，更优选为80℃以下，尤其优选为60℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0210] 作为羟胺化合物以外的可使用的反应基质，可以举出伯胺化合物、肼化合物，分别提供亚胺化合物、腙化合物。

[0211] •工序(II)

[0212] 在本工序中，将化合物(b)的5位羟基转化为X(或OX')。该反应中使用下述的$R^SSO_2X^S$、碱金属的卤化物、卤化剂等。该工序可以以一阶段进行，也可以以多阶段进行。下述中，示出以两阶段进行卤化的工序(IIa)和以一阶段进行卤化的工序(IIb)。将导入R^SSO_2并直接导入到醛化合物(d)中的工序表示为(IIc)。

[0213] 然而，5位碳原子的取代基R^{1A}与R^{1B}不同的化合物的该部分成为不对称碳。通过对该化合物经由上述合成方案A的IIa及IIb的工序，能够得到在5位碳原子上具有与成为原料的吡喃糖化合物相同的空间构象的硫代吡喃糖化合物。另一方面，通过经由IIc，能够得到与原料不同的空间构象的硫代吡喃糖化合物。如此，通过适当区分使用合成路径，能够控制合成所希望的异构体来进行合成。

[0214] •工序(IIa)

[0215] 化合物(c')能够通过在碱的存在下使化合物(b)与$X'X^S$(优选$R^SSO_2X^S$)所表示的化合物进行反应来制造。X^S为溴原子、氯原子、氟原子。作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物及芳香族烃化合物，这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(b)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0216] 作为X'的优选例，为C_{1-6}烷基磺酰基或C_{6-20}芳基磺酰基。另外，更优选为甲基磺酰基、三氟甲烷磺酰基、2-硝基苯磺酰基、3-硝基苯磺酰基、4-硝基苯磺酰基、2,4,5-三氯苯磺酰基或五氟苯磺酰基，进一步优选为甲基磺酰基或2,4,5-三氯苯磺酰基。这些基团例如可

以被卤原子、羟基、选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0217] 作为该反应中所使用的碱，可以举出有机碱及无机碱，优选三乙胺、吡啶及N-甲基咪唑。碱的使用量相对于化合物(b)为0.5～10倍摩尔即可，优选0.8～4.0倍摩尔，更优选1.0～3.0倍摩尔。该反应中所使用的$R^{S}SO_2X^{1}$所表示的化合物的使用量相对于化合物(b)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为10倍摩尔以下，更优选为4倍摩尔以下，尤其优选为2倍摩尔以下。

[0218] 反应温度优选为-10℃以上，更优选为-5℃以上，尤其优选为0℃以上。作为上限，优选为100℃以下，更优选为80℃以下，尤其优选为60℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0219] 将X作为卤的化合物(c)能够通过使化合物(c')与碱金属的卤化物进行反应来制造。作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物、芳香族烃化合物及尿素化合物。这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(c)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0220] 作为该反应中所使用的碱金属的卤化物，可以举出氟化锂、氟化钠、氟化钾、溴化锂、溴化钠、溴化钾、氯化锂、氯化钠、氯化钾、碘化锂、碘化钠及碘化钾，优选溴化锂。碱金属的卤化物的使用量相对于化合物(c)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为20倍摩尔以下，更优选为8倍摩尔以下，尤其优选为5倍摩尔以下。

[0221] 反应温度优选为-10℃以上，更优选为0℃以上，尤其优选为20℃以上。作为上限，优选为150℃以下，更优选为100℃以下，尤其优选为80℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0222] •工序(IIb)

[0223] 为了由化合物(b)设为X为卤的化合物(c)，在碱的存在下使化合物(b)与卤化剂进行反应。作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物、芳香族烃化合物、尿素化合物及水，这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(b)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0224] 作为卤化剂，可以举出氯化剂及溴化剂。作为氯化剂，可以举出磷酰氯、三氯化磷、五氯化磷、Vilsmeier试剂(N,N-二甲基甲酰胺-五氯化磷、N,N-二甲基甲酰胺-三氯氧磷等)、Rydon试剂(Ph_3PCl_2、三苯基膦-四氯化碳)、亚硫酰氯及硫酰氯等，优选硫酰氯。作为溴化剂，可以举出三溴化磷、N,N-二甲基甲酰胺-三溴化磷、三苯基膦-四溴化碳及三苯基膦二溴化物等。卤化剂的使用量相对于化合物(b)优选为0.1倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为10倍摩尔以下，更优选为5倍摩尔以下，尤其优选为2倍摩尔以下。

[0225] 作为该反应中所使用的碱，可以举出有机碱及无机碱，优选三乙胺及吡啶。碱的使用量相对于化合物(b)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为50倍摩尔以下，更优选为20倍摩尔以下，尤其优选为10倍摩尔以下。

[0226] 在该反应中，优选添加盐。作为盐，可以举出氯化锂、溴化锂、溴化钠、溴化钙及吡啶盐酸盐等。在该卤化反应中，通常得到差向异构体混合物。为了提高化合物(c)的纯度，优选并用硫酰氯及氯化锂。盐的使用量相对于化合物(b)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为20倍摩尔以下，更优选为5倍摩尔以下，尤其优选为3倍摩尔以下。

[0227] 反应温度优选为-50℃以上，更优选为-40℃以上，尤其优选为-30℃以上。作为上限，优选为80℃以下，更优选为60℃以下，尤其优选为40℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0228] • 工序(IIc)

[0229] 在工序IIc中，由化合物(c')直接合成化合物(d)。其反应条件及步骤与下述工序(III)相同。在上述方案A中，化合物(d)的5位官能团为X，但经过该工序IIc时成为OX'。即，在接下来的工序中，使在6位具有OX'的化合物与后述的硫化合物进行反应来得到化合物(e)。

[0230] • 工序(III)

[0231] 化合物(d)能够通过在酸的存在下水解化合物(c)来制造。作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醇化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物、芳香族烃化合物、尿素化合物及水。这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(c)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0232] 作为该反应中所使用的酸，可以举出盐酸、硫酸、甲苯磺酸、乙酸、乙醛酸及磷酸，优选乙醛酸。酸的使用量相对于化合物(c)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为1倍摩尔以上，尤其优选为1.5倍摩尔以上。作为上限，优选为100倍摩尔以下，更优选为60倍摩尔以下，尤其优选为40倍摩尔以下。

[0233] 在该反应中，优选添加羰基化合物。作为羰基化合物，可以举出丙酮及2-丁酮等酮类以及甲醛、苯甲醛、乙二醛及乙醛酸等醛类，优选醛类，更优选乙醛酸。羰基化合物的使用量相对于化合物(c)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为1倍摩尔以上，尤其优选为1.5倍摩尔以上。作为上限，优选为100倍摩尔以下，更优选为60倍摩尔以下，尤其优选为40倍摩尔以下。

[0234] 反应温度优选为-10℃以上，更优选为0℃以上，尤其优选为20℃以上。作为上限，优选为120℃以下，更优选为100℃以下，尤其优选为80℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0235] • 工序(IV)

[0236] 化合物(e)能够通过使化合物(d)与硫化合物进行反应来制造。该反应依照前面记载的方法进行即可。此外，由化合物(d)的X为氯的基质引起的反应可以参考日本特开2006-335737号公报。但是，该公报中所公开的基质为甲苯的衍生物，未考虑反应性取代基或与其手性之间的关系。

[0237] 利用如上所述的反应路径的差异，能够通过下述(i)～(iii)中的任意合成路径合成式(2)所表示的化合物来得到规定的异构体。

[0238] (i)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C)所表示的化合物合成上述式(1)的

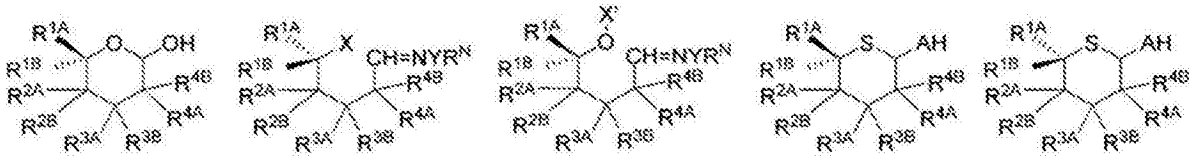
化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

[0239] (ii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物，进而经由下述(C)所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E)的化合物作为式(2)的化合物

[0240] (iii)由下述式(A)所表示的化合物经由下述(C')所表示的化合物合成上述式(1)的化合物，由此得到式(E')的化合物作为式(2)的化合物。

[0241] [化学式14]

[0242]



(A) (C) (C') (E) (E')

[0243] R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、A与式(1)的含义相同。此处的X为卤原子。X'为C_{1-6}烷基磺酰基或C_{6-20}芳基磺酰基。Y表示氧原子或氮原子。R^N表示氢原子、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基或C_{6-20}芳基。

[0244] 为了将化合物(e)的AH的氢原子取代为任意的取代基，可以使用通常的基质。例如可以使用乙酰氯、苯甲酰氯、苯磺酰氯及甲烷磺酰氯等。或者，例如可以使用乙酸酐及丙酸酐等。

[0245] 作为该反应中所使用的溶剂，例如可以举出脂肪族烃化合物、卤代烃化合物、醚化合物、酯化合物、酮化合物、腈化合物、酰胺化合物、亚砜化合物及芳香族烃化合物。这些溶剂也可以混合使用。溶剂的使用量并没有特别限定，只要相对于化合物(e)为1～50倍量(v/w)即可，优选1～15倍量(v/w)。

[0246] 该反应中所使用的取代化合物的使用量相对于化合物(e)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为50倍摩尔以下，更优选为20倍摩尔以下，尤其优选为10倍摩尔以下。

[0247] 该反应中优选添加碱。作为碱，可以举出有机碱及无机碱，优选三乙胺。碱的使用量相对于化合物(e)优选为0.5倍摩尔以上，更优选为0.8倍摩尔以上，尤其优选为1倍摩尔以上。作为上限，优选为50倍摩尔以下，更优选为20倍摩尔以下，尤其优选为15倍摩尔以下。

[0248] 反应温度优选为-10℃以上，更优选为-5℃以上，尤其优选为0℃以上。作为上限，优选为100℃以下，更优选为80℃以下，尤其优选为60℃以下。反应时间优选为5分钟以上。作为上限，优选为50小时以内，更优选为24小时以内，尤其优选为6小时以内。

[0249] 除上述以外，上述式(1)所表示的化合物(方案中的化合物(d))能够利用适当的常规方法来合成。例如，准备在1位具有羟基(或硫醇基)的碳原子数4或5的直链醇化合物。将取代基X导入到与该羟基相反侧的末端。或者，也可以采购这种化合物。通过常规方法将上述羟基部位氧化，由此能够得到相当于式(1)的(硫代)醛化合物。

[0250] 另外，作为另一方法，准备在末端具有乙烯基的不饱和脂肪酸。通过常规方法将该不饱和脂肪酸环化而作为具有羟基甲基的内酯体。通过常规方法进一步用保护基取代该羟基(或硫醇基)。接着，将内酯环开环而作为二醇体。其后，用X修饰一个羟基，并将剩余的末端的羟基氧化，从而能够得到醛化合物。

[0251] 通过上述制造方法而得到的化合物能够通过萃取、晶析、蒸馏或柱色谱法等通常

的方法来分离提纯。并且，通过上述制造方法而得到的化合物也可以不进行分离而直接使用于接下来的反应。

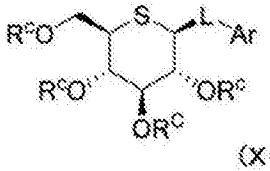
[0252] 通过上述制造方法而得到具有甲酰基(或硫醛基(thioformyl group))的化合物中有时存在水合物或醇加成体。本发明包含这些全部。并且，当存在互变异构体或对映异构体时，包含这些异构体。另外，当存在多晶型、盐、水合物或溶剂化物时，包含其所有的晶型、盐、水合物或溶剂化物。

[0253] • 用途

[0254] 利用本发明的制造方法而得到的硫代吡喃糖化合物可以适用于各种用途。例如，如上述专利文献1中所记载，作为树脂的原料或添加剂而有用。并且，根据最近的报道，如上述专利文献2～4，还作为糖尿病治疗药的基质而有用。

[0255] 若具体描述作为医药有效成分的利用，则例如可以举出上述专利文献2的国际公开第2004/014931号中公开的下述式X-1的化合物。

[0256] [化学式15]

[0257] 

(X-1)

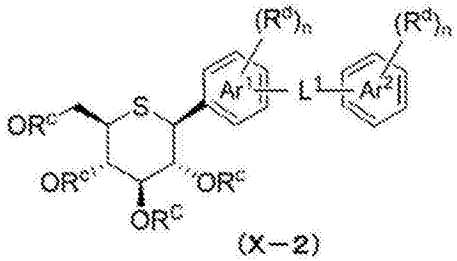
[0258] R^c为氢原子或羟基保护基。L为氧原子或硫原子。Ar为C_{6-20}芳基。

[0259] 该化合物例如能够按照上述专利文献2的国际公开第2004/014931号的34-36页的记载来合成。

[0260] 在上述公报的方法中，成为苷元的双芳基化合物例如通过使酚化合物与苄醇化合物在酸性条件下缩合来合成。在1位具有羟基的硫代吡喃糖化合物由五乙酰基硫代葡萄糖合成。接着，利用使用偶氮试剂及膦类的光延反应条件，使在1位具有羟基的硫代吡喃糖化合物与上述具有羟基的双芳基化合物缩合，从而能够得到式(X-1)的化合物。

[0261] 或者，还优选通过上述专利文献4的日本特开2010-059173号公报的[0165]～[0176]段落的步骤来合成下述式(X-2)所表示的化合物。

[0262] [化学式16]

[0263] 

(X-2)

[0264] R^c为氢原子或羟基保护基。L^1为单键或连接基团。R^d为取代基。n为0以上的整数。

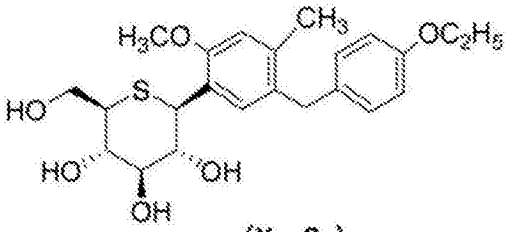
[0265] Ar^1、Ar^2为C_{6-20}芳基。

[0266] 若示出概略内容，则可以举出对于导入到硫代吡喃糖化合物中的取代基部分(苷元)使用规定的双芳基化合物(包含杂芳基化合物)的例子。当成为原料的芳基化合物具有烷氧基时，在第一步骤中进行卤化之后，依次实施弗里德尔-克拉夫茨(Friedel-Crafts)反应、还原，从而能够得到卤化的双芳基化合物。

[0267] 另一方面，当式(2)的A为氧原子、R^5为氢原子、羟基保护基为苄基等芳烷基时，利用适当的氧化剂处理该化合物来制造硫代内酯化合物。当1位羟基被乙酰基等保护时，例如通过上述专利文献4中公开的方法等，经过包括硫代五乙酰葡萄糖的1位选择性的去乙酰基化的多个工序来得到所希望的化合物。上述中，通过使上述在1位具有羟基的硫代内酯化合物与由卤化的双芳基化合物和镁制备的格氏(Grignard)试剂进行反应来得到上述式X-2的化合物。

[0268] 式(X-2)的化合物更优选为下述(X-2a)所表示的化合物。

[0269] [化学式17]

[0270] 

(X-2a)

[0271] ＜化合物及取代基的定义等＞

[0272] 本说明书中没有特别说明，则各化合物的取代基可以具有后述的取代基组A的基团。并且，羟基、氨基、羧基可以被后述取代基等的简称中举出的保护基保护。这对于后述取代基的简称中举出的所有取代基、化合物相同。

[0273] 本说明书中，当存在多个用特定符号表示的取代基、连接基团时，或者当同时或择一规定多个取代基等(取代基数量的规定也相同)时，各个取代基等可以相互相同也可以不同。并且，当多个取代基等相邻时，它们可以相互键合或缩合而形成环。

[0274] 各取代基中所含的烷基·烷撑基、烯基·亚烯基、炔基·亚炔基可以是支链或直链，也可以是环状。并且，当含有C_{6-20}芳基、杂环基等时，它们可以是单环，也可以是稠环。

[0275] 本说明书中，以化合物的取代基、连接基团的选择项为代表，温度、厚度等各技术事项即使其列表分别独立地记载，也不妨碍相互的组合。

[0276] ＜取代基等的简称＞

[0277] 当标记为C_{X-Y}时，意味着该取代基具有X个以上且Y个以下的碳原子。

[0278] 卤原子是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0279] C_{1-6}烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基及己基等。

[0280] C_{2-6}烯基是指乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基、戊烯基及己烯基等。

[0281] C_{2-6}炔基是指乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基等。

[0282] C_{3-8}环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基及环己基等。

[0283] C_{6-20}芳基是指苯基或萘基等。

[0284] C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基是指苄基、二苯基甲基、三苯甲基、苯乙基及萘基甲基等。并且，作为可以具有取代基的芳基C_{1-6}烷基，是指甲基苄基、氯苄基、甲氧基苄基等。

[0285] C_{1-3}烷撑基是指甲撑基、乙撑基或丙撑基等。

[0286] C_{1-6}烷叉基是指甲叉基、乙叉基、丙叉基、丁叉基、戊叉基及己叉基等。

[0287] C_{1-6}烷氧基是指甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基及己氧基等。

[0288] C_{6-20}芳氧基是指苯氧基或萘氧基等。

[0289] C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基是指甲氧基甲基及1-乙氧基乙基等。

[0290] C_{2-6}烷酰基是指乙酰基、丙酰基、戊酰基、异戊酰基及新戊酰基等。

[0291] C_{7-20}芳酰基是指苯甲酰基、对甲苯酰基、4-苯基苯甲酰基或萘甲酰基等。

[0292] C_{2-20}杂环式羰基是指烟酰基、噻吩甲酰基、吡咯烷基羰基或呋喃甲酰基等。

[0293] (α-取代)氨基乙酰基是指由氨基酸(可以举出甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、羟基赖氨酸、苯基丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸及羟基脯氨酸等氨基酸。)衍生的N末端可以被保护的(α-取代)氨基乙酰基。

[0294] C_{1-20}酰基是指甲酰基、琥珀酰基、戊二酰基、马来酰基、邻苯二甲酰基、C_{2-6}烷酰基、C_{7-20}芳酰基、C_{2-20}杂环式羰基或(α-取代)氨基乙酰基等。

[0295] C_{2-6}烷酰氧基是指乙酰氧基及丙酰氧基等。

[0296] C_{7-20}芳酰氧基是指苯甲酰氧基、对甲苯酰氧基、4-苯基苯甲酰氧基或萘甲酰氧基等。

[0297] C_{1-20}酰氧基是指C_{2-6}烷酰氧基或C_{7-20}芳酰氧基。

[0298] C_{1-6}烷氧基羰基是指甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基及1,1-二甲基丙氧基羰基等。

[0299] C_{6-20}芳氧基羰基是指苯氧基羰基或萘氧基羰基等。

[0300] C_{6-20}芳基C_{1-6}烷氧基羰基是指苄基氧基羰基、苯乙基氧基羰基及萘基甲氧基羰基等。

[0301] C_{1-6}烷氧基羰氧基是指甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、异丙氧基羰氧基、叔丁氧基羰氧基及1,1-二甲基丙氧基羰氧基等。

[0302] C_{1-6}烷基氨基是指甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基及己基氨基等。

[0303] 二(C_{1-6}烷基)氨基是指二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二己基氨基、(乙基)(甲基)氨基及(甲基)(丙基)氨基等。

[0304] C_{2-6}烷酰基氨基是表示乙酰基氨基、丙酰基氨基、戊酰基氨基、异戊酰基氨基、新戊酰基氨基等。

[0305] C_{7-20}芳酰基氨基是指苯甲酰基氨基等。

[0306] C_{1-20}酰基氨基是C_{2-6}烷酰基氨基、C_{7-20}芳酰基氨基的总称。

[0307] C_{1-6}烷硫基是指甲硫基、乙硫基及丙硫基等。

[0308] C_{1-6}烷基磺酰基是指甲基磺酰基、乙基磺酰基及丙基磺酰基等。

[0309] C_{6-20}芳基磺酰基是指苯磺酰基、对甲苯磺酰基或萘磺酰基等。

[0310] C_{1-6}烷基磺酰氧基是指甲烷磺酰氧基、乙基磺酰氧基及丙基磺酰氧基等。

[0311] C_{6-20}芳基磺酰氧基是指苯基磺酰氧基或萘基磺酰氧基等。

[0312] 芳香环是指苯环、萘环等。

[0313] 硅氧烷基是指二硅氧烷基、三硅氧烷基等。

[0314] 单环的含氮C_{2-20}杂环式基团是指氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、吡啶基、高哌啶基、八氢吖辛因基(Octahydro azociny)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哌嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、高哌嗪基、三唑基及四唑基等。

[0315] 单环的含氧C_{2-20}杂环式基团是指四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基或吡喃基等。

[0316] 单环的含硫C_{2-20}杂环式基团是指噻吩基等。

[0317] 单环的含氮·氧C_{2-20}杂环式基团是指噁唑基、异噁唑基、噁二唑基及吗啉基等。

[0318] 单环的含氮·硫C_{2-20}杂环式基团是指噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、硫代吗啉基、1-氧化硫代吗啉基及1,1-二氧化硫代吗啉基等。

[0319] 单环的C_{2-20}杂环式基团是指单环的含氮C_{2-20}杂环式基团、单环的含氧C_{2-20}杂环式基团、单环的含硫C_{2-20}杂环式基团、单环的含氮·氧C_{2-20}杂环式基团或单环的含氮·硫C_{2-20}杂环式基团等。

[0320] 二环式的含氮C_{2-20}杂环式基团是指吲哚啉基、吲哚基、异吲哚啉基、异吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、喹噁基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、二氢喹喔啉基、喹喔啉基、萘啶基、嘌呤基、喋啶基及喹吖环基等。

[0321] 二环式的含氧C_{2-20}杂环式基团是指2,3-二氢苯并呋喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基(chromanyl)、苯并吡喃基(chromenyl)、异苯并二氢吡喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基(1,3-benzodioxoly)、1,3-苯并二噁烷基及1,4-苯并二噁烷基等。

[0322] 二环式的含硫C_{2-20}杂环式基团是指2,3-二氢苯并噻吩基及苯并噻吩基等。

[0323] 二环式的含氮·氧C_{2-20}杂环式基团是指苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并吗啉基、二氢吡喃并吡啶基、二氢二噁英并吡啶基及二氢吡啶并噁嗪基等。

[0324] 二环式的含氮·硫C_{2-20}杂环式基团是指苯并噻唑基、苯并异噻唑基及苯并噻二唑基等。

[0325] 二环式的C_{2-20}杂环式基团是指二环式的含氮C_{2-20}杂环式基团、二环式的含氧C_{2-20}杂环式基团、二环式的含硫C_{2-20}杂环式基团、二环式的含氮·氧C_{2-20}杂环式基团或二环式的含氮·硫C_{2-20}杂环式基团等。

[0326] C_{2-20}杂环式基团是指单环的C_{2-20}杂环式基团或二环式的C_{2-20}杂环式基团。

[0327] C_{2-20}杂环式氧基是指键合于形成C_{2-20}杂环式基团的环的碳原子上的氢原子(-H)被取代为氧原子(-O-)的基团。

[0328] C_{2-20}杂环式硫基是指键合于形成C_{2-20}杂环式基团的环的碳原子上的氢原子(-H)被取代为硫原子(-S-)的基团。

[0329] C_{1-18}甲硅烷基是指三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三丁基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基等。

[0330] 甲硅烷基化是指将羟基、氨基、羧基、酰胺基或巯基等的氢原子取代为甲硅烷基。

[0331] N^4-酰基胞嘧啶是指被N^4-甲酰基胞嘧啶、N^4-乙酰基胞嘧啶、N^4-丙酰基胞嘧啶、N^4-新戊酰基胞嘧啶、N^4-苯甲酰基胞嘧啶、N^4-(4-甲基苯甲酰基)胞嘧啶、N^4-(4-溴苯甲酰基)胞嘧啶、N^4-(4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶及N^4-(4-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶等的氨基可以被取代的C_{1-20}酰基保护的胞嘧啶。

[0332] 被保护的胞嘧啶是指被N^4,O-双(三甲基甲硅烷基)-4-氨基-2-羟基嘧啶及N^4,O-双(三乙基甲硅烷基)-4-氨基-2-羟基嘧啶等的甲硅烷基保护的胞嘧啶。

[0333] 被保护的N^4-酰基胞嘧啶是指被2-三甲基甲硅烷氧基-4-乙酰基氨基嘧啶、N^4,O-双(三甲基甲硅烷基)-4-乙酰基氨基-2-羟基嘧啶、2-三乙基甲硅烷氧基-4-乙酰基氨基嘧啶、N^4,O-双(三乙基甲硅烷基)-4-乙酰基氨基-2-羟基嘧啶、2-三甲基甲硅烷氧基-4-苯甲酰基氨基嘧啶及N^4,O-双(三甲基甲硅烷基)-4-苯甲酰基氨基-2-羟基嘧啶等的甲硅烷基保护的N^4-酰基胞嘧啶。

[0334] 核酸碱是指可以被取代的腺嘌呤、可以被取代的鸟嘌呤、可以被取代的胞嘧啶、可以被取代的或可以被取代的尿嘧啶。

[0335] 被保护的核酸碱是指氨基和/或羟基被甲硅烷基保护的核酸碱。

[0336] 离去基团是指卤原子、C_{1-6}烷基磺酰氧基或C_{6-20}芳基磺酰氧基。C_{1-6}烷基磺酰氧基及C_{6-20}芳基磺酰氧基可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0337] 作为羟基保护基R^{OH},包含可以用作通常的羟基的保护基的所有的基团,例如可以举出W.格林(W.Greene)等、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、16～366页、2007年、约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons,INC.)中所记载的基团。

[0338] 作为具体例,可以举出C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-20}酰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{6-20}芳基磺酰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或甲硅烷基等。这些基团可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0339] 作为氨基保护基R^{AM},包含可以用作通常的氨基的保护基的所有的基团,例如可以举出W.格林(W.Greene)等、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、696～926页、2007年、约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons,INC.)中所记载的基团。

[0340] 作为具体例,可以举出C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-20}酰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{6-20}芳氧基羰基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{6-20}芳基磺酰基或甲硅烷基等。这些基团可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0341] 作为羧基保护基R^{CA},包含可以用作通常的羧基的保护基的所有的基团,例如可以举出W.格林(W.Greene)等、有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、533～646页、2007年、约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons,INC.)中所记载的基团。

[0342] 作为具体例,可以举出C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基或甲硅烷基等。这些基团可以被选自取代基组A中的一个以上的基团取代。

[0343] 取代基组A:卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-20}芳氧基、C_{1-20}酰基、C_{1-20}酰氧基、C_{1-20}酰基氨基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{6-20}芳氧基羰基、C_{1-6}烷氧基羰氧基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{6-20}芳基磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{6-20}芳基磺酰氧基、C_{1-18}甲硅烷基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基。

[0344] 上述取代基A可以取代下述取代基组B的基团。

[0345] 取代基组A的羟基、氨基、羧基可以被保护。

[0346] 取代基组B:卤原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-20}杂环式基团、氧代基。

[0347] 上述取代基可以进一步取代取代基组B的基团。

[0348] 取代基组A的羟基、氨基、羧基可以被保护。

[0349] 作为脂肪族烃化合物,可以举出戊烷、己烷或环己烷等。

[0350] 作为卤代烃化合物,可以举出二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等。

[0351] 作为醇化合物,可以举出甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇或2-甲基-2-丙醇等。

[0352] 作为醚化合物,可以举出二乙醚、二异丙醚、二噁烷、四氢呋喃、苯甲醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚或二乙二醇二乙醚等。

[0353] 作为酯化合物,可以举出乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯等。

[0354] 作为酮化合物,可以举出丙酮、2-丁酮或4-甲基-2-戊酮等。

[0355] 作为腈化合物,可以举出乙腈等。

[0356] 作为酰胺化合物,可以举出N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮等。

[0357] 作为亚砜化合物,可以举出二甲基亚砜、环丁砜等。

[0358] 作为羧酸,可以举出乙酸等。

[0359] 作为芳香族烃化合物,可以举出苯、氯苯、二氯苯、硝基苯、甲苯或二甲苯等。

[0360] 作为尿素化合物,可以举出1,3-二甲基-2-咪唑啶酮等。

[0361] 作为有机碱,可以举出三乙胺、吡啶或N-甲基咪唑等。

[0362] 作为无机碱,可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或磷酸钠等。

[0363] 个别的取代基的略号具有以下含义。

[0364] Ac:乙酰基

[0365] Bn:苄基

[0366] Bz:苯甲酰基

[0367] Et:乙基

[0368] Me:甲基

[0369] Ms:甲基磺酰基或甲磺酰基

[0370] Ph:苯基

[0371] ^{i}Pr:异丙基

[0372] TBDPS:叔丁基(二苯基)甲硅烷基

[0373] TIPS:三(丙烷-2-基)甲硅烷基

[0374] Tol:(4-甲基苯基)羰基或甲苯酰基

[0375] RT(min):保持时间(分钟)

[0376] Ts:(4-甲基苯基)磺酰基或甲苯磺酰基

[0377] Piv:新戊酰基

[0378] Tr:三苯甲基Ph_3C

[0379] Nf:九氟丁烷磺酰基

[0380] CBS:4-氯苯磺酰基

[0381] TCBS:2,4,5-三氯苯磺酰基

[0382] Tf:三氟甲烷磺酰基

[0383] N3:叠氮基

[0384] ClBn:4-氯苄基

[0385] DMI:1,3-二甲基-2-咪唑啶酮

[0386] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0387] 实施例

[0388] 没有特殊记载的情况下,硅胶柱色谱法中使用Biotage Japan Ltd.、SNAP KP-Sil Cartridge或YAMAZEN CORPORATION、FR-260Hi-Flash™ Column或Wakogel C-200。洗脱液中的混合比为容量比。例如,“己烷/乙酸乙酯=90/10～50/50”是指将“己烷:乙酸乙酯=90:10”的洗脱液改变为“己烷:乙酸乙酯=50:50”的洗脱液。

[0389] ^{1}H-NMR谱图中,使用四甲基硅烷作为内标,使用Bruker AV400N(Bruker Corporation)或Bruker AV300(Bruker Corporation)进行测定,以ppm表示全δ值。

[0390] ^{19}F-NMR谱图使用Bruker AV400N(Bruker Corporation)进行测定,以ppm表示全δ值。

[0391] LC/MS分析在以下条件下实施。

[0392] 测定设备:Waters公司SQD

[0393] 柱:Waters公司BEHC 18 1.7μm,2.1×30mm

[0394] 溶剂:A液:0.1%甲酸/水

[0395] B液:0.1%甲酸/乙腈

[0396] 梯度循环:0.00min(A液/B液=95/5)、2.00min(A液/B液=5/95)、3.00min(A液/B液=5/95)、3.01min(A液/B液=100/0)、3.80min(A液/B液=100/0)

[0397] 流速:0.5mL/min

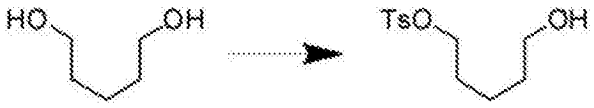
[0398] 柱温:室温

[0399] 电离法:电喷雾电离法(Electron Spray Ionization:检测ESI正及负离子峰)

[0400] 检测波长:254nm

[0401] (实施例1)

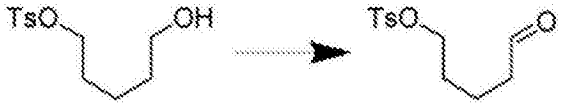
[0402] [化学式18]

[0403] 

[0404] 在0～10℃下,向戊烷-1,5-二醇9.4g的乙酸乙酯100mL溶液中加入对甲苯磺酰氯5.7g,并滴加三乙胺8.4mL。在室温下,将反应混合物搅拌100分钟之后,用乙酸乙酯及水来分取有机层,并用饱和氯化钠水溶液进行清洗。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1/4→4/1)提纯所得到的残留物,得到无色油状物的5-(((4-甲基苯基)磺酰基)氧基)戊烷-1-醇3.8g。

[0405] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:7.79(2H,d,J=8.4Hz),7.35(2H,d,J=8.4Hz),4.04(2H,t,J=6.5Hz),3.60(2H,t,J=6.3Hz),2.45(3H,s),1.73-1.33(7H,m)。

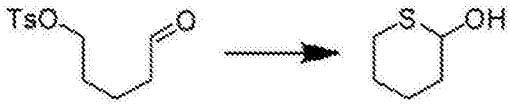
[0406] [化学式19]

[0407] 

[0408] 在0～10℃下，向5-(((4-甲基苯基)磺酰基)氧基)戊烷-1-醇1.55g的二氯甲烷15mL溶液中添加1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(戴斯-马丁试剂(Dess-Martin Periodinane))3.05g，并搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠水溶液，并在室温下搅拌10分钟。分取有机层，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液、纯水、饱和氯化钠水溶液清洗，并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，得到无色油状物的5-(((4-甲基苯基)磺酰基)氧基)戊醛1.30g。

[0409] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：9.73(1H,t,J＝1.4Hz)，7.78(2H,d,J＝8.4Hz)，7.35(2H,d,J＝8.4Hz)，4.09-3.99(2H,m)，2.46-2.41(5H,m)，1.72-1.30(4H,m)。

[0410] [化学式20]

[0411] 

[0412] 在0～10℃下，向5-(((4-甲基苯基)磺酰基)氧基)戊醛1.30g的N,N-二甲基甲酰胺15mL溶液中添加硫氢化钠n水合物240mg，并在0～10℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水来分取有机层。用饱和氯化钠水溶液清洗3次，并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷＝1/19→乙酸乙酯)提纯所得到的残留物，得到无色油状物的硫代环己烷-2-醇0.18g。

[0413] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：4.97(1H,m)，3.07-2.98(1H,m)，2.48-2.39(1H,m)，2.10-1.52(7H,m)。

[0414] (实施例2)

[0415] [化学式21]

[0416] 

[0417] 在0～10℃下，向5-溴戊烷-1-醇0.50g的二氯甲烷10mL溶液中添加1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(戴斯-马丁试剂)1.90g，并在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠水溶液，并在室温下搅拌10分钟。分取有机层，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液、纯水、饱和氯化钠水溶液清洗，并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，得到无色油状物的5-溴戊醛0.34g。

[0418] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：9.79(1H,s)，3.45-3.36(2H,m)，2.52-2.43(2H,m)，1.97-1.72(4H,m)。

[0419] [化学式22]

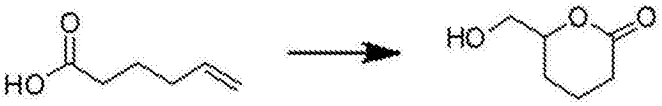
[0420] 

[0421] 在0～10℃下，向5-溴戊醛0.20g的N,N-二甲基甲酰胺2mL溶液中添加硫氢化钠n水合物0.29g，并在0～10℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水来分取有机层。用饱和氯化钠水溶液清洗3次，并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色

谱法(乙酸乙酯/己烷＝1/19→乙酸乙酯)提纯所得到的残留物，得到无色油状物的硫代环己烷-2-醇27mg。

[0422] (实施例3)

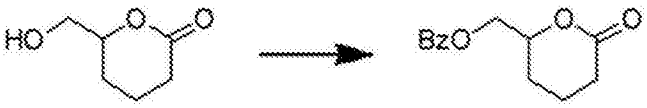
[0423] [化学式23]

[0424] 

[0425] 在室温下，向5-己烯酸18.3g的二氯甲烷320mL溶液中加入3-氯过苯甲酸47.4g，并在室温下搅拌12小时。通过硅藻土过滤来除去所析出的白色沉淀，在0～10℃下向过滤溶液中加入10-樟脑磺酸3.7g，并在室温下搅拌1小时。加入碳酸氢钠20g，减压馏去溶剂200mL之后，过滤沉淀物，减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到无色油状物的6-(羟基甲基)-噁烷-2-酮14.4g。

[0426] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：4.45-4.38(1H,m)，3.84-3.61(2H,m)，2.70-2.39(2H,m)，2.05-1.40(5H,m)。

[0427] [化学式24]

[0428] 

[0429] 在0～10℃下，向6-(羟基甲基)-噁烷-2-酮7.2g的吡啶50mL溶液中加入苯甲酰氯7.7mL，并在室温下搅拌一晚。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水来分取有机层。用稀盐酸清洗2次并用饱和氯化钠水溶液进行清洗，并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，将所得到的残留物与同样合成的组合物合并后利用硅胶柱色谱法提纯，得到白色固体的(6-噁烷-2-基)甲基苯甲酸酯15.7g。

[0430] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.08-8.00(2H,m)，7.60-7.53(1H,m)，7.49-7.41(2H,m)，4.72-4.62(1H,m)，4.53-4.41(2H,m)，2.72-2.44(2H,m)，2.09-1.65(4H,m)。

[0431] [化学式25]

[0432] 

[0433] 在氮气氛下，在-10～0℃下向(6-噁烷-2-基)甲基苯甲酸酯8.0g的甲醇34mL及四氢呋喃68mL溶液中加入四氢硼酸钠1.55g并搅拌15分钟之后，加入四氢硼酸钠0.1g并搅拌10分钟。向反应混合物中加入冰、氯化铵、乙酸乙酯来分取有机层。依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液清洗，并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，得到无色油状物的2,6-二羟基苯甲酸酯7.8g。

[0434] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.08-8.03(2H,m)，7.62-7.54(1H,m)，7.49-7.41(2H,m)，4.40(1H,dd,J＝3.3,11.4Hz)，4.24(1H,dd,J＝7.1,11.6Hz)，4.01(1H,m)，3.73-3.62(2H,m)，1.71-1.40(8H,m)。

[0435] [化学式26]

[0436] 

[0437] 在氮气氛下，在5～10℃下向2,6-二羟基苯甲酸酯7.8g、咪唑2.92g的N,N-二甲基甲酰胺100mL溶液中滴加三异丙基氯甲硅烷7.7mL。在室温下，将反应混合物搅拌14小时之后，用乙酸乙酯及水来分取有机层，依次用水清洗4次并用饱和氯化钠水溶液清洗，并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到无色油状物的2-羟基-6-((三(丙烷-2-基)甲硅烷基)氧基)己基苯甲酸酯10.3g。

[0438] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.08-8.02(2H,m)，7.61-7.53(1H,m)，7.49-7.40(2H,m)，4.43-4.36(1H,m)，4.28-4.19(1H,m)，4.08-3.98(1H,m)，3.75-3.67(2H,m)，2.17-2.12(1H,m)，1.65-1.45(6H,m)，1.16-0.98(21H,m)。

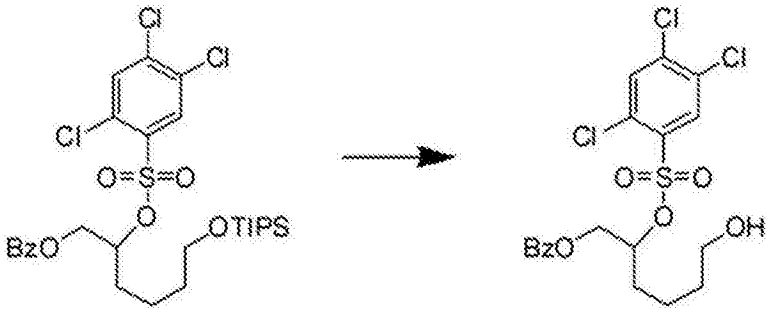
[0439] [化学式27]

[0440] 

[0441] 在0～10℃下，向2-羟基-6-((三(丙烷-2-基)甲硅烷基)氧基)己基苯甲酸酯0.59g的乙腈10mL溶液中加入2,4,5-三氯苯磺酰氯0.46g、N-甲基咪唑0.18mL，并在室温下搅拌20小时。接着，加入N-甲基咪唑0.09mL、2,4,5-三氯苯磺酰氯0.23g，并搅拌105分钟。接着，加入N-甲基咪唑0.09mL、2,4,5-三氯苯磺酰氯0.20g，并搅拌75分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水来分取有机层，并用饱和氯化钠水溶液清洗，并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到无色油状物的2-(((2,4,5-三氯苯基)磺酰基)氧基)-6-((三(丙烷-2-基)甲硅烷基)氧基)己基苯甲酸酯0.66g。

[0442] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.08(1H,s)，7.87-7.81(2H,m)，7.60-7.54(1H,m)，7.47-7.39(3H,m)，5.10-5.00(1H,m)，4.49-4.32(2H,m)，3.72-3.62(2H,m)，1.97-1.74(2H,m)，1.63-1.49(4H,m)，1.13-0.98(21H,m)。

[0443] [化学式28]

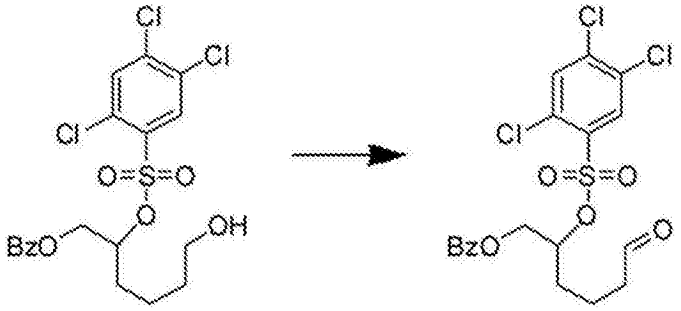
[0444] 

[0445] 向2-(((2,4,5-三氯苯基)磺酰基)氧基)-6-((三(丙烷-2-基)甲硅烷基)氧基)己基苯甲酸酯0.66g的甲醇10mL、四氢呋喃5mL溶液中添加对甲苯磺酸一水合物0.1g，并在室温下搅拌2小时。接着，加入对甲苯磺酸一水合物0.1g，并在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液。分取有机层，用饱和氯化钠水溶液清洗，并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂，得到无色油状物的6-羟基-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺

酰基)氧基)己基苯甲酸酯0.48g。

[0446] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.08(1H,s),7.87-7.80(2H,m),7.60-7.53(1H,m),7.44-7.36(3H,m),5.10-5.00(1H,m),4.48-4.34(2H,m),3.70-3.61(2H,m),1.98-1.79(2H,m),1.68-1.51(4H,m)。

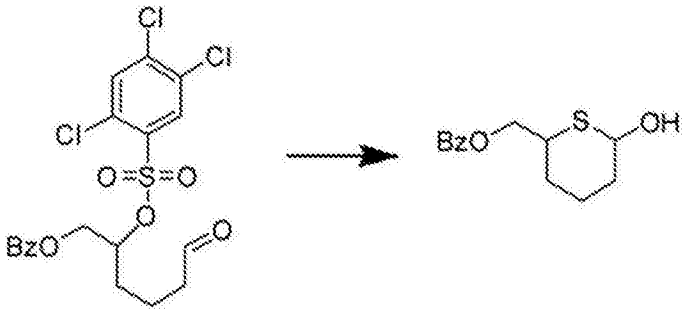
[0447] [化学式29]

[0448] 

[0449] 在0～10℃下,向6-羟基-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺酰基)氧基)己基苯甲酸酯0.48g的二氯甲烷10mL溶液中添加1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(戴斯-马丁试剂)0.64g,并在室温下搅拌1小时。接着,添加1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(戴斯-马丁试剂)0.21g,并在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠水溶液,并在室温下搅拌10分钟。分取有机层,并依次用硫代硫酸钠、饱和氯化钠水溶液清洗,并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物,得到无色油状物的6-氧代-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺酰基)氧基)己基苯甲酸酯0.26g。

[0450] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:9.73(1H,t,J=1.4Hz),8.08(1H,s),7.86-7.80(2H,m),7.62-7.54(1H,m),7.46-7.37(3H,m),5.10-5.00(1H,m),4.48-4.36(2H,m),2.60-2.51(2H,m),1.95-1.73(4H,m)。

[0451] [化学式30]

[0452] 

[0453] 向6-氧代-2-(((2,4,5-三氯苯基)磺酰基)氧基)己基苯甲酸酯0.26g的N,N-二甲基甲酰胺5mL溶液中添加无水硫氢化钠45mg的N,N-二甲基甲酰胺0.5mL溶液,并在室温(约25℃)下搅拌3小时。接着,添加无水硫氢化钠30mg,并在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及饱和氯化钠水溶液来分取有机层。用饱和氯化钠水溶液清洗,并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物,得到无色油状物的(6-羟基硫代环己烷-2-基)甲基苯甲酸酯26mg。

[0454] 测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=2:1。

[0455] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.09-8.02(2H,m),7.60-7.53(1H,m),7.48-7.40(2H,m),5.16-

5.06(0.67H,m),4.99-4.91(0.33H,m),4.74-4.57(0.66H,m),4.40-4.24(1.34H,m),3.70-3.59(0.67H,m),3.23-3.13(0.33H,m),2.27-1.42(6H,m)。

[0456] (实施例4)

[0457] [化学式31]

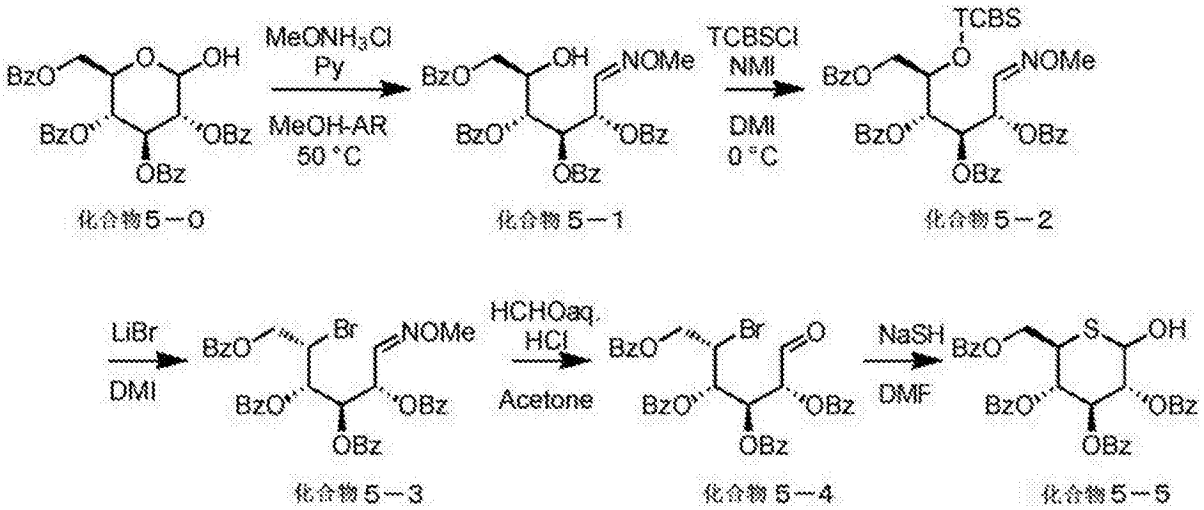
[0458] 

[0459] 在0～10℃下,向6-氯己烷-2-酮4.04g的N,N-二甲基甲酰胺100mL溶液中添加硫氢化钠n水合物7.21g,并在0～10℃下搅拌4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水来分取有机层。依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗,并且用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物,得到无色油状物的2-甲基硫代环己烷-2-醇0.54g。

[0460] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:3.06-2.95(1H,m),2.53-2.41(1H,m),2.02-1.49(10H,m)。

[0461] (实施例5)

[0462] [化学式32]

[0463] 

[0464] (1)

[0465] 向化合物5-0 2.1g的甲醇20mL、乙腈4mL、吡啶1.4mL溶液中加入O-甲基羟胺盐酸盐21.4g,并在50℃下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯20mL及1mol/L盐酸20mL来去除水层。依次用水、饱和食盐水清洗有机层,并且用无水硫酸钠干燥有机层之后,减压馏去溶剂,得到化合物5-1 2.38g。

[0466] 测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=3:1。

[0467] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.10-7.82(8H+8H,m,A+B),7.63-7.30(13H+12H,m,A+B),6.71(d,1H,J=6.0Hz,B),6.58(t,1H,J=5.9Hz,B),6.21(dd,1H,J=2.1Hz,7.5Hz,A),6.23-6.19(m,1H,B),6.02(dd,1H,J=5.7Hz,7.5Hz,A),5.76(dd,1H,J=2.4Hz,9.0Hz,A),5.71(dd,1H,J=3.3Hz,8.4Hz,B),4.57-4.53(1H+1H,m,A+B),4.42-4.34(1H+1H,m,A+B),4.26-4.15(1H+1H,m,A+B),3.77(3H,s,A),3.76(3H,s,B),3.60(d,1H,J=5.1Hz,A),3.42(d,1H,J=5.7Hz,B),

[0468] (2)

[0469] 在0～4℃下，向化合物5-1 2.17g及2,4,5-三氯苯磺酰氯1.07g的乙腈20mL溶液中滴加1-甲基咪唑0.55mL，并在室温下搅拌1小时。利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到化合物5-2 2.77g。

[0470] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0471] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.10-7.82(8H+8H,m,A+B),7.63-7.30(14H+13H,m,A+B),7.19(1H,s,A),7.14(1H,s,B),6.70(d,1H,J＝5.7Hz,B),6.54(t,1H,J＝5.7Hz,B),6.17(dd,1H,J＝3.1Hz,7.3Hz,A),6.13(dd,1H,J＝3.4Hz,5.4Hz,B),6.06-6.01(m,2H,A),5.94(t,1H,J＝4.1Hz,B),5.50-5.43(1H+1H,m,A+B),4.82-4.66(2H+2H,m,A+B),3.76(3H,s,A),3.75(3H,s,B)

[0472] (3)

[0473] 向化合物5-2 2.69g的1,3-二甲基-2-咪唑啶酮15mL溶液中加入溴化锂0.54g，并在50℃下搅拌9小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水。分取有机层，用水及饱和氯化钠水溶液清洗之后，减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝87/13～66/34)提纯所得到的残留物，得到白色固体的化合物5-3 0.91g。

[0474] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0475] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.10-7.85(8H+8H,m,A+B),7.60-7.44(5H+4H,m,A+B),7.40-7.23(8H+8H,m,A+B),6.70(d,1H,J＝4.8Hz,B),6.49(dd,1H,J＝2.4Hz,4.8Hz,B),6.44(dd,1H,J＝2.5Hz,8.1Hz,B),6.21(dd,1H,J＝3.9Hz,7.2Hz,A),6.07-6.03(m,2H,A),6.00(dd,1H,J＝1.9Hz,8.4Hz,A),4.80-4.70(2H+2H,m,A+B),4.49-4.37(1H+1H,m,A+B),3.97(3H,s,B),3.76(3H,s,A)

[0476] (4)

[0477] 向化合物5-3 1.22g、36％福尔马林水溶液1.4mL及丙酮12mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.35mL，并在50℃下搅拌3小时之后，加入1mol/L盐酸0.35mL，并在50℃下搅拌1小时。加入乙酸乙酯40mL，用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并且用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到化合物5-4 1.27g。

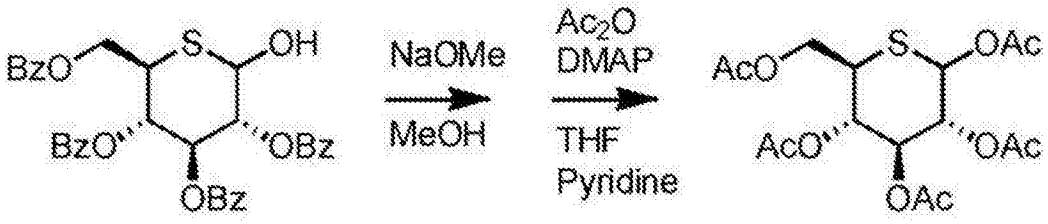
[0478] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$、只有可解读的信号)δ值:9.68(1H,s),8.07-7.85(8H,m),7.60-7.44(4H,m),7.40-7.28(8H,m),6.39(dd,1H,J＝2.4Hz,7.8Hz),6.13(dd,1H,J＝2.4Hz,7.8Hz),5.79(d,1H,J＝2.7Hz,B)

[0479] (5)

[0480] 在0～10℃下，向化合物5-4 1.27g的N,N-二甲基甲酰胺8.8mL溶液中加入15％硫氢化钠水溶液0.2g，并搅拌20分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯30mL及水10mL来去除水层。用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并且用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝80/20～59/41)提纯所得到的残留物，得到白色固体的化合物5-5 0.52g。

[0481] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.07-7.75(8H,m),7.60-7.18(12H,m),6.39(dd,1H,J＝2.4Hz,7.8Hz),6.25(t,1H,J＝9.9Hz),5.97(t,1H,J＝10.2Hz),5.62(dd,1H,J＝2.6Hz,9.9Hz),5.47(t,1H,J＝2.7Hz),4.63(dd,1H,J＝3.9Hz,12Hz),4.55(dd,1H,J＝5.1Hz,12Hz),4.17-4.08(m,1H),2.55(d,1H,J＝1.8Hz)

[0482] [化学式33]

[0483] 

化合物5—5 化合物5—6

[0484] (6)

[0485] 向化合物5-5 0.12g的甲醇6mL溶液中加入1滴28％甲醇钠甲醇溶液，并在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯20mL来减压馏去溶剂。进而，加入四氢呋喃20mL来减压馏去溶剂，并加入四氢呋喃3mL、乙酸酐0.5mL、吡啶1.0mL，搅拌4小时之后，加入N,N-二甲基氨基吡啶3mg，并搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯，并用稀盐酸、水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并且用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝60/40～39/61)提纯所得到的残留物，得到油状的化合物5-6 0.06g。

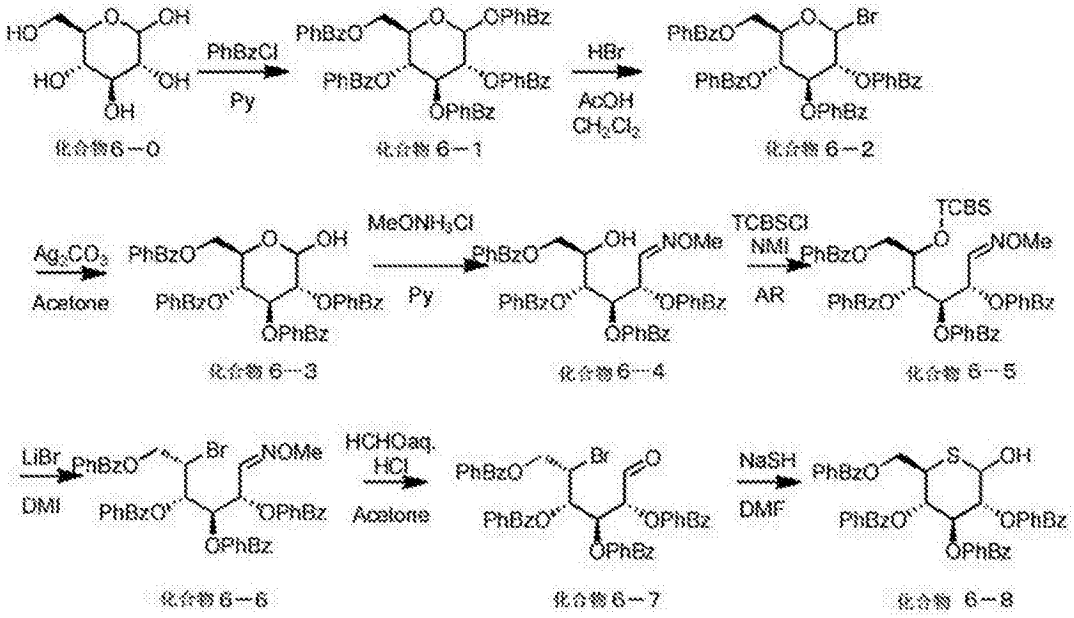
[0486] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝1:0.22。

[0487] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:6.16(1H,d,J＝3.3Hz,A),5.89(1H,d,J＝8.7Hz,B),5.45(1H,t,J＝9.8Hz,A),5.33(1H,t,J＝10.1Hz,A),5.42-5.35(2H,m,B),5.25(1H,dd,J＝3.3Hz,10.2Hz,A),5.12(1H,t,J＝9.0Hz,B),4.39(1H,dd,J＝4.8Hz,12.0Hz,A),4.32(1H,dd,J＝5.7Hz,12.3Hz,B),4.17(1H,dd,J＝3.9Hz,12.3Hz,B),4.07(1H,dd,J＝3.0Hz,12.3Hz,A),3.59(1H,ddd,J＝3.0Hz,4.8Hz,10.8Hz,A),3.32(1H,ddd,J＝3.9Hz,5.7Hz,9.9Hz,B),2.19(3H,s,A),2.09(3H,s,B),2.08(3H,s,A),2.08(3H,s,B),2.05(3H,s,A),2.04(3H,s,B),2.03(3H,s,B),2.02(3H,s,A),2.01(3H,s,B),2.00(3H,s,A)

[0488] 将化合物5-6作为起始物质，能够利用专利文献2～4中所记载的方法来合成作为医药品而有效的化合物。

[0489] (实施例6)

[0490] [化学式34]

[0491] 

[0492] (1)

[0493] 向化合物6-0 3.6g、N,N-二甲基氨基吡啶0.12g的吡啶200mL溶液中经10分钟加入内温保持为-5℃的4-苯基苯甲酰氯23.87g,并在室温下反应21小时之后,在45℃下加热1小时。向反应混合物中加入水200mL、饱和碳酸氢钠水溶液50mL来滤取所析出的白色固体,并用碳酸氢钠水溶液、稀盐酸、水清洗并进行风干,得到17.07g的白色固体。向所得到的白色固体11.2g的吡啶100mL溶液中加入4-苯基苯甲酰氯4.77g,重复进行同样的操作来得到白色固体的化合物6-1 10.8g。

[0494] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.20-7.95(10H,m),7.70-7.30(35H,m),6.93(1H,d,J=3.9Hz),6.41(1H,t,J=9.9Hz),5.94(1H,t,J=9.9Hz),5.76(1H,dt,J=3.9Hz,10.2Hz),4.75-4.64(2H,m),4.62-4.53(1H,m)

[0495] (2)

[0496] 向化合物6-1 5.40g的二氯甲烷50mL及乙酸50mL溶液中加入30%溴化氢/乙酸溶液2mL,并在50℃下搅拌3小时。追加30%溴化氢/乙酸溶液2mL,并在50℃下搅拌6.5小时。向反应混合物中加入水50mL,并去除水层,加入乙酸乙酯100mL,用饱和碳酸氢钠水溶液中和有机层,并用水、饱和食盐水清洗,减压馏去溶剂,得到白色固体的化合物6-2 4.47g。

[0497] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.15-7.87(8H,m),7.65-7.30(28H,m),6.92(1H,d,J=3.9Hz),6.34(1H,t,J=9.9Hz),5.90(1H,t,J=10.1Hz),5.40(1H,dd,J=3.9Hz,9.9Hz),4.84-4.68(2H,m),4.58(1H,dd,J=4.2Hz,12.3Hz)

[0498] (3)

[0499] 向化合物6-2 3.42g的丙酮150mL溶液中加入水0.8ml及碳酸银1.62g,并在50℃下搅拌1小时。从反应混合物中滤出碳酸银并减压馏去溶剂。用乙酸乙酯和己烷清洗所得到的残留物,得到白色固体的化合物6-3 2.84g。

[0500] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.18-7.96(8H,m),7.60-7.35(28H,m),6.33(1H,t,J=9.9Hz),5.86-5.76(2H,m),5.39(1H,dd,J=3.6Hz,6.6Hz),4.80-4.50(3H,m)

[0501] (4)

[0502] 向化合物6-3 2.74g中加入吡啶27mL及O-甲基羟胺盐酸盐0.50g,并在50℃下搅拌

4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL，并用食盐水、1mol/L盐酸、饱和食盐水清洗有机层，并且用无水硫酸钠进行干燥之后，利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到玻璃状固体的化合物6-4 2.61g。

[0503] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝2.5:1。

[0504] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.22-7.96(8H+8H,m,A+B),7.70-7.35(29H+28H,m,A+B),6.75(1H,d,J＝5.7Hz,B),6.61(1H,dd,J＝4.5Hz,6.0Hz,B),6.20-6.25(1H,m,B),6.26(1H,dd,J＝2.1Hz,6.6Hz,A),6.15(1H,dd,J＝5.4Hz,6.6Hz,A),5.87-5.78(1H+1H,m,A+B),4.67-4.58(1H+1H,m,A+B),4.47-4.40(1H+1H,m,A+B),4.30-4.20(1H+1H,m,A+B),3.88(3H,s,B),3.80(3H,s,A)

[0505] (5)

[0506] 在0～5℃下，向化合物6-4 0.93g及2,4,5-三氯苯磺酰氯0.31g的乙腈10mL溶液中滴加1-甲基咪唑0.16mL，并在室温下搅拌5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯30ml，并用水、饱和食盐水清洗。滤出清洗时析出的白色固体之后，用无水硫酸钠干燥有机层之后，利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到玻璃状固体的化合物6-5 1.00g。

[0507] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝2.5:1。

[0508] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.17-7.87(9H+9H,m,A+B),7.69-7.35(29H+28H,m,A+B),6.77(1H,d,J＝5.4Hz,B),6.61(1H,t,J＝5.3Hz,B),6.25-6.17(1H+1H,m,A+B),6.14-6.08(2H,m,A),6.03(1H,t,J＝4.1Hz,B),5.58-5.50(1H+1H,m,A+B),4.81(1H,brs,A),4.79(3H,brs,B),3.82(3H,s,B),3.81(3H,s,A)

[0509] (6)

[0510] 向化合物6-5 0.59g的1,3-二甲基-2-咪唑啶酮2.5mL溶液中加入溴化锂87mg，并在50℃下搅拌11小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50ml，并用水和饱和食盐水清洗，并且用无水硫酸钠干燥有机层。利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到玻璃状固体的化合物6-6 0.31g。

[0511] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝2:1。

[0512] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.10-7.90(8H+8H,m,A+B),7.69-7.30(29H+28H,m,A+B),6.76(1H,d,J＝4.8Hz,B),6.56(1H,dd,J＝2.4Hz,4.5Hz,B),6.52(1H,dd,J＝2.1Hz,8.4Hz,B),6.26(1H,dd,J＝2.4Hz,4.5Hz,A),6.17-6.06(2H+1H,m,A+B),4.87-4.78(2H+2H,m,A+B),4.49-4.34(1H+1H,m,A+B),4.03(3H,s,B),3.80(3H,s,A)

[0513] (7)

[0514] 向化合物6-6 0.23g、37％福尔马林水溶液0.18mL及丙酮10mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.092mL，并在室温下反应24小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50ml和水，并用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水清洗有机层。用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到玻璃状的化合物6-7 0.20g。

[0515] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:9.73(1H,s),8.14-7.90(8H,m),7.58-7.30(28H,m),6.46(1H,dd,J＝2.4Hz,8.1Hz),6.22(1H,dd,J＝2.4Hz,8.1Hz),5.86(1H,d,J＝2.7Hz),4.83(1H,dd,J＝5.1Hz,11.1Hz),4.76-4.67(1H,m),4.45(1H,dd,J＝9.0Hz,11.1Hz)

[0516] (8)

[0517] 在1～2℃下，向化合物6-7 0.067g的N,N-二甲基甲酰胺5mL溶液中加入15％硫氢

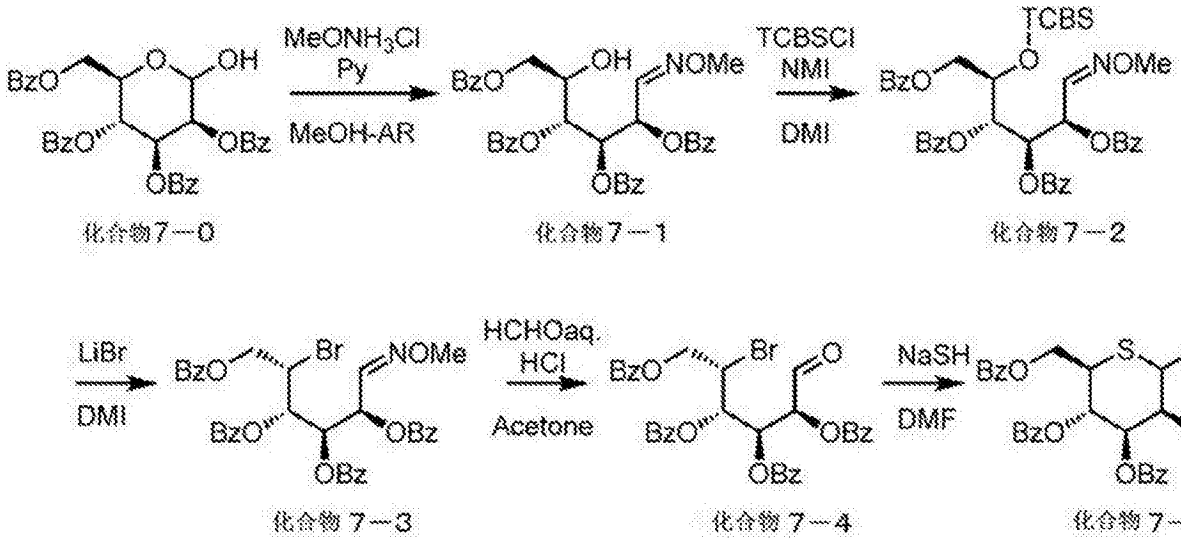
化钠水溶液0.032mL，并搅拌20分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL，并用水和饱和食盐水清洗有机层。用甲苯和甲醇清洗减压馏去溶剂而得到的残留物，得到白色固体的化合物6-8 0.010g。

[0518] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值：8.10-7.86(8H,m)，7.60-7.30(28H,m)，6.34(1H,t,J＝9.9Hz)，6.03(1H,t,J＝10.2Hz)，5.68(1H,dd,J＝2.7Hz,10.2Hz)，5.54(1H,t,J＝2.7Hz)，4.68(1H,dd,J＝4.5Hz,12.0Hz)，4.61(1H,dd,J＝4.8Hz,12.0Hz)，4.20(1H,ddd,J＝4.5Hz,4.8Hz,10.8Hz)，2.81(1H,d,J＝2.1Hz)

[0519] (实施例7)

[0520] [化学式35]

[0521]



[0522] (1)

[0523] 向化合物7-0 10.6g的甲醇50mL、乙腈10mL、吡啶7.2mL溶液中加入O-甲基羟胺盐酸盐3.0g，并在50℃下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯100mL及1mol/L盐酸100mL，并去除水层。用25质量％食盐水清洗有机层，并用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压馏去溶剂，得到化合物7-1 11.07g。测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0524] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值：8.14-7.95(m,8H+8H,A+B)，7.42-7.42(m,13H+13H,A+B)，6.94(d,1H,J＝6.0Hz,B)，6.52(t,1H,J＝6.0Hz,B)，6.22-6.17(m,2H+1H,A+B)，5.93-5.76(m,2H+1H,A+B)，4.59-4.54(m,1H+1H,A+B)，4.37-4.31(m,1H+1H,A+B)，4.20-4.13(m,1H+1H,A+B)，3.84(S,1H,B)，3.67(d,1HJ＝5.1Hz,A)，3.58(S,1H,A)，3.51(d,1H,J＝5.4Hz,B)

[0525] (2)

[0526] 在0～5℃下，向化合物7-1 11.07g及2,4,5-三氯苯磺酰氯7.41g的乙腈110mL溶液中滴加1-甲基咪唑3.48mL，并在室温下搅拌6小时。在室温下静置9小时之后，向反应混合物中加入乙酸乙酯200ml及浓盐酸5ml、用10质量％食盐水150ml清洗。滤出清洗时所析出的白色固体之后，用10质量％食盐水150ml清洗4次有机层。用无水硫酸镁干燥有机层之后，利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25)提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到化合物7-210.66g。测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0527] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值：8.06-7.80(m,9H+9H,A+B)，7.62-7.23(m,14H+14H,A+B)，6.94

(d,1H,J＝6.0Hz,B),6.52(t,1H,J＝6.0Hz,B),6.15-5.92(m,2H+1H,A+B),5.50-5.45(m,1H+1H,A+B),4.86-4.78(m,1H+1H,A+B),4.86-4.78(m,1H+1H,A+B),3.85(s,1H,B),3.68(s,1H,A)

[0528] (3)

[0529] 向化合物7-2 10.60g的1,3-二甲基-2-咪唑啶酮80mL溶液中加入溴化锂2.12g,并在50℃下搅拌5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯200ml、水180ml及25质量%食盐水20ml并进行清洗。进而,用25质量%食盐水清洗有机层之后,用无水硫酸镁干燥有机层。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝80/20)提纯所得到的残留物,得到化合物7-3 5.29g。测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0530] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.08-7.91(m,8H+8H,A+B),7.62-7.29(m,13H+12H,A+B),6.91(d,1H,J＝6.0Hz,B),6.46-6.21(m,6H+6H,A+B),4.82-4.74(m,2H+2H,A+B),4.55-4.46(m,1H+1H,A+B),3.87(s,1H,B),3.69(s,1H,A),

[0531] (4)

[0532] 向化合物7-3 1.9g、37%福尔马林水溶液2.08mL及丙酮17mL的混合物中加入2mol/L盐酸0.35mL,并在50℃下搅拌2.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯40mL,用25质量%食盐水清洗2次有机层,并用无水硫酸镁进行干燥。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25)提纯所得到的残留物,得到化合物7-4 1.62g。

[0533] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:9.79(s,1H),8.11-7.91(m,8H),7.60-7.28(m,12H),6.33-6.25(m,2H),5.70(dd,1H,J＝0.6Hz,3.3Hz),4.82-4.68(m,2H),4.56-4.50(m,1H)

[0534] (5)

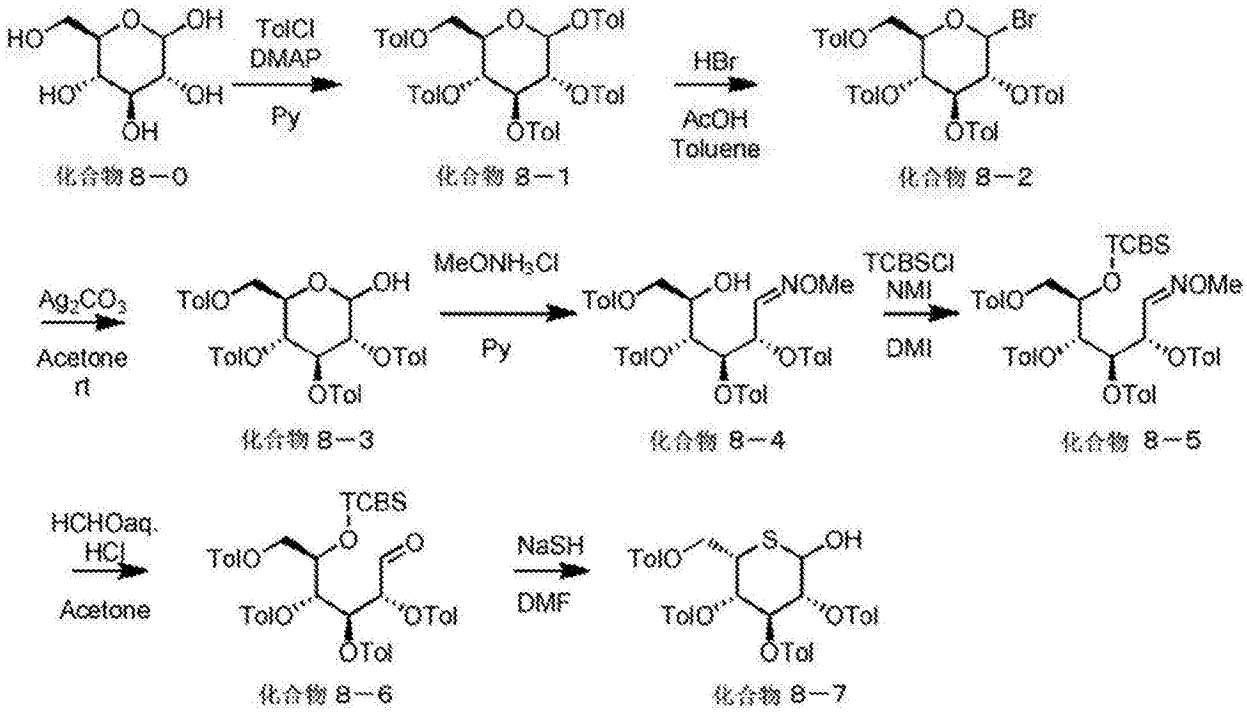
[0535] 在0～10℃下,向化合物7-4 1.62g的N,N-二甲基甲酰胺20mL溶液中加入15%硫氢化钠水溶液4.13g,并搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯100mL、水50mL及25质量%食盐水50ml,并清洗有机层。进而,用7.5质量%碳酸氢钠水溶液清洗2次有机层,并用25质量%食盐水清洗1次之后,用无水硫酸钠进行干燥。减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25)提纯所得到的残留物,得到化合物7-5 0.75g。

[0536] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.15-7.78(m,8H),7.62-7.20(m,12H),6.29(t,1HJ＝10.5Hz),6.02(dd,1H,J＝3.0Hz,10.5Hz),5.89(dd,1HJ＝3.0Hz,4.2Hz),5.29(t,1H,J＝3.6Hz),4.67(dd,1H,J＝3.9Hz,12.0Hz),4.57(dd,1H,J＝4.8Hz,12.0Hz),4.16(m,1H),3.12(d,1HJ＝3.3Hz)

[0537] (实施例8).....方案A的合成路径[IIc]

[0538] [化学式36]

[0539]



[0540] (1)

[0541] 向化合物8-0 15.0g的吡啶200mL溶液中加入4-二甲基氨基吡啶0.1g，在0～10℃下滴加4-甲基苯甲酰氯90.69g，并在室温下搅拌12小时。在室温下静置9小时之后，向反应混合物中加入甲苯400ml并进行混合。用水400ml清洗2次有机层之后，用6mol/L盐酸400ml清洗1次有机层，并用10质量%食盐水清洗2次。用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25)提纯所得到的残留物，得到化合物8-1 60.0g。

[0542] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.07-7.73(m,10H)，7.39-7.09(m,10H)，6.58(d,1H,J＝1.8Hz)，6.22(t,1H,J＝10.2Hz)，6.02(dd,1H,J＝3.3Hz,6.3Hz)，5.86(dd,1H,J＝2.1Hz,3.0Hz)，4.66(dd,1H,J＝2.4Hz,12.3Hz)，4.55-4.50(m,1H)，4.45(dd,1H,J＝3.9Hz,12.0Hz)，2.48(s,3H)，2.45(s,3H)，2.35(s,3H)

[0543] (2)

[0544] 向化合物8-1 13.8g的乙酸60mL溶液中加入30％溴化氢/乙酸溶液8mL，并在室温下搅拌3小时之后，在40℃下搅拌2小时，加入30％溴化氢/乙酸溶液8mL，并在50℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入水70mL，并加入甲苯100mL，并去除水层，用水清洗有机层，并用饱和碳酸氢钠水溶液进行中和之后，用饱和食盐水清洗，减压馏去溶剂，得到玻璃状的化合物8-2 12.0g。

[0545] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：7.98(d,2H,J＝8.1Hz)，7.90(d,2H,J＝8.2Hz)，7.87(d,2H,J＝8.3Hz)，7.73(d,2H,J＝8.2Hz)，7.26-7.15(m,6H)，7.07(d,2H,J＝8.0Hz)，6.57(d,1H,J＝1.0Hz)，6.25(dd,1H,J＝3.0Hz,10.1Hz)，6.19(t,1H,J＝10.2Hz)，5.86(dd,1H,J＝1.8Hz,2.7Hz)，4.72(dd,1H,J＝2.3Hz,12.4Hz)，4.62(dt,1H,J＝3.4Hz,9.3Hz)，4.46(dd,1H,J＝3.9Hz,12.4Hz)，2.43(s,6H)，2.36(s,3H)，2.30(s,3H)

[0546] (3)

[0547] 向化合物8-2 11.0g的丙酮77mL溶液中加入碳酸银6.36g，并在室温下搅拌1小时。从反应混合物中滤出碳酸银并减压馏去溶剂，得到玻璃状的化合物8-3 10.24g。

[0548] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝0.55:0.45。

[0549] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.01-7.68(m,8H+8H,A+B),7.23-7.05(m,8H+8H,A+B),6.13(t,1H,J＝10.1Hz,B),5.99(t,1H,J＝10.0Hz,A),5.96(dd,1H,J＝3.2Hz,10.1Hz,B),5.83(d,1H,J＝2.8Hz,A),5.69(dd,1H,J＝2.0Hz,3.1Hz,B),5.61(dd,1H,J＝3.1Hz,10.1Hz,A),5.50(dd,1H,J＝1.7Hz,4.0Hz,B),5.27(d,1H,J＝10.1Hz,A),4.75(dd,1H,J＝2.6Hz,6.0Hz,B),4.71(dd,1H,J＝2.6Hz,6.0Hz,B),4.63(dt,1H,J＝3.2Hz,9.9Hz,B),4.46(dd,1H,J＝4.8Hz,12.2Hz,A),4.40(dd,1H,J＝4.0Hz,12.2Hz,B),4.15(ddd,1H,J＝2.7Hz,4.7Hz,9.9Hz,A),3.95-3.85(m,1H,A),3.50(brs,1H,B),2.42(s,6H+6H,A+B),2.34(s,3H+3H,A+B),2.29(s,3H+3H,A+B)

[0550] (4)

[0551] 向化合物8-3 9.13g中加入吡啶18mL及O-甲基羟胺盐酸盐2.34g，并在50℃下搅拌5小时。向反应混合物中加入甲苯45mL，用水、1mol/L盐酸、饱和食盐水清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到玻璃状的化合物8-4 8.88g。

[0552] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝4:1。

[0553] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.05-7.82(m,8H+6H,A+B),7.74(d,2H,J＝8.2Hz,B),7.49(d,1H,J＝6.7Hz,A),7.32-7.10(m,8H+6H,A+B),7.04(d,2H,J＝8.0Hz,B),6.90(d,1H,J＝6.1Hz,B),6.47(t,1H,J＝10.1Hz,B),6.17-6.15(m,1H,B),6.12(dd,1H,J＝1.9Hz,6.8Hz,A),5.86(t,1H,J＝6.9Hz,A),5.81(dd,1H,J＝1.9Hz,9.1Hz,A),5.72(dd,1H,J＝2.3Hz,8.6Hz,B),4.51(dd,1H+1H,J＝2.7Hz,11.8Hz,A+B),4.37-4.22(m,1H+1H,A+B),4.12-4.08(m,1H+1H,A+B),3.83(s,1H,B),3.69(d,1H,J＝5.1Hz,A),3.58(s,1H,A),3.51(d,1H,J＝5.4Hz,B),2.46-2.30(m,12H+12H,A+B)

[0554] (5)

[0555] 在0～5℃下，向化合物8-4 3.41g及2,4,5-三氯苯磺酰氯1.68g的乙腈34mL溶液中滴加1-甲基咪唑0.8mL，并在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯68ml，并用水、饱和食盐水清洗。滤出清洗时所析出的白色固体之后，用无水硫酸钠干燥有机层，其后，减压馏去溶剂，得到玻璃状固体的化合物8-5 4.63g。

[0556] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝4:1。

[0557] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:7.95-7.70(m,8H+8H,A+B),7.88(s,1H+1H,A+B),7.48(d,1H,J＝6.7Hz,A),7.26(s,1H+1H,A+B),7.24-7.00(m,8H+8H,A+B),6.87(d,2H,J＝5.9Hz,B),6.47(t,1H,J＝5.4Hz,B),6.21-6.07(m,1H,B),6.08(dd,1H,J＝3.1Hz,5.7Hz,A),6.01(t,1H,J＝3.5Hz,A),5.94(t,1H,J＝3.6Hz,B),5.89(t,1H,J＝6.2Hz,A),5.47-5.40(m,1H+1H,A+B),4.80-4.65(m,2H+2H,A+B),3.82(s,1H,B),3.68(s,1H,A),2.43-2.35(m,12H+12H,A+B)

[0558] (6)

[0559] 向化合物8-5 0.46g、37％福尔马林水溶液0.40mL及丙酮9.2mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.25mL，并在室温下反应29小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50ml和水，并用

碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水清洗有机层。用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到玻璃状的化合物8-6 0.42g。

[0560] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值：9.67(s,1H)，7.95-7.70(m,8H)，7.91(s,1H)，7.30(s,1H)，7.26-7.07(m,8H)，6.09(dd,1H,J＝3.1Hz,6.3Hz)，6.02(dd,1H,J＝3.1Hz,4.5Hz)，5.59(d,1H,J＝6.2Hz)，5.50-5.42(m,1H)，4.77(dd,1H,J＝3.4Hz,12.6Hz)，4.65(dd,1H,J＝6.7Hz,12.7Hz)，2.42-2.35(m,12H)

[0561] (7)

[0562] 在1～2℃下，向化合物8-6 0.18g的N,N-二甲基甲酰胺9mL溶液中加入15％硫氢化钠水溶液0.09mL，并搅拌30分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL，并用水、碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水清洗有机层。用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到黄色油状的化合物8-7 0.04g。

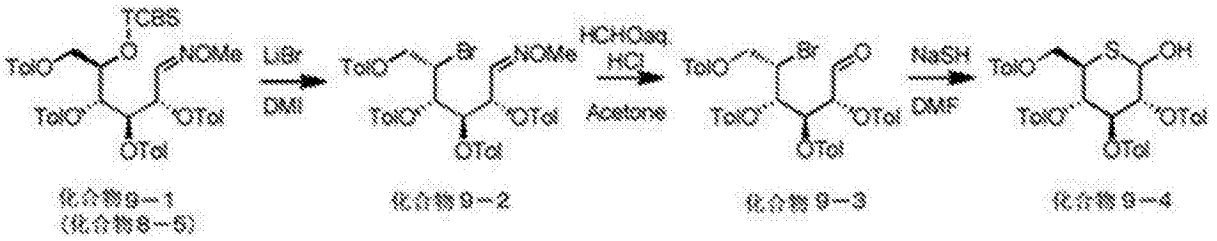
[0563] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝7:1。

[0564] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值(异构体A)：8.13(d,2H,J＝8.1Hz)，7.84(d,2H,J＝8.2Hz)，7.83(d,2H,J＝8.2Hz)，7.56(d,2H,J＝8.2Hz)，7.24(d,2H,J＝9.6Hz)，7.15(d,2H,J＝7.6Hz)，7.13(d,2H,J＝7.9Hz)，7.08(d,2H,J＝8.1Hz)，6.25(dd,1H,J＝2.7Hz,10.1Hz)，6.10(dd,1H,J＝4.9Hz,10.1Hz)，5.90(dd,1H,J＝2.9Hz,4.5Hz)，5.34(t,1H,J＝10.2Hz)，5.17(brs,1H)，4.69-4.61(m,1H)，4.20-4.10(m,1H)，3.91-3.83(m,1H)，2.43(s,3H)，2.38(s,3H)，2.34(s,3H)，2.31(s,3H)

[0565] (实施例9)

[0566] [化学式37]

[0567]



[0568] (1)

[0569] 向化合物9-1 0.93g的1,3-二甲基-2-咪唑啶酮5.0mL溶液中加入溴化锂0.17g，并在50℃下搅拌6小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50ml，用水和饱和食盐水清洗，并用无水硫酸钠干燥有机层。利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到玻璃状固体的化合物9-2 0.85g。

[0570] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0571] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值：7.97-7.76(m,9H+9H,A+B)，7.53(d,1H,J＝7.1Hz,A)，7.26-7.07(m,9H+9H,A+B)，6.88(d,2H,J＝6.2Hz,B)，6.40(dd,1H,J＝3.0Hz,6.2Hz,B)，6.29(dd,1H,J＝3.0Hz,7.6Hz,B)，6.18(dd,1H,J＝4.0Hz,6.7Hz,A)，5.98(dd,1H,J＝2.8Hz,6.7Hz,A)，6.18(dd,1H,J＝4.0Hz,7.1Hz,A)，5.90-5.86(m,1H,B)，4.78-4.69(m,2H+2H,A+B)，4.50-4.41(m,1H+1H,A+B)，3.85(s,1H,B)，3.69(s,1H,A)，2.42(s,3H+3H,A+B)，2.37(s,3H+3H,A+B)，2.36(s,6H+6H,A+B)

[0572] (2)

[0573] 向化合物9-2 0.22g、37％福尔马林水溶液0.24mL及丙酮4mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.15mL，并在室温下反应15小时之后，在50℃下反应2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯30ml和水，并用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水清洗有机层。用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到玻璃状的化合物9-3 0.21g。

[0574] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：9.75(s,1H)，7.99(d,2H,J＝8.2Hz)，7.89(d,2H,J＝8.3Hz)，7.86(d,2H,J＝8.2Hz)，7.82(d,2H,J＝8.2Hz)，7.25(d,2H,J＝7.3Hz)，7.18(d,2H,J＝7.9Hz)，7.16(d,2H,J＝7.9Hz)，7.05(d,2H,J＝8.0Hz)，6.25(dd,1H,J＝3.2Hz,7.1Hz)，6.20(dd,1H,J＝2.7Hz,7.0Hz)，5.64(d,1H,J＝3.3Hz)，4.76(dd,1H,J＝5.5Hz,11.2Hz)，4.66(ddd,1H,J＝2.8Hz,5.7Hz,7.5Hz)，4.48(dd,1H,J＝7.5Hz,11.2Hz)，2.43(s,3H)，2.37(s,3H)，2.36(s,6H)

[0575] (3)

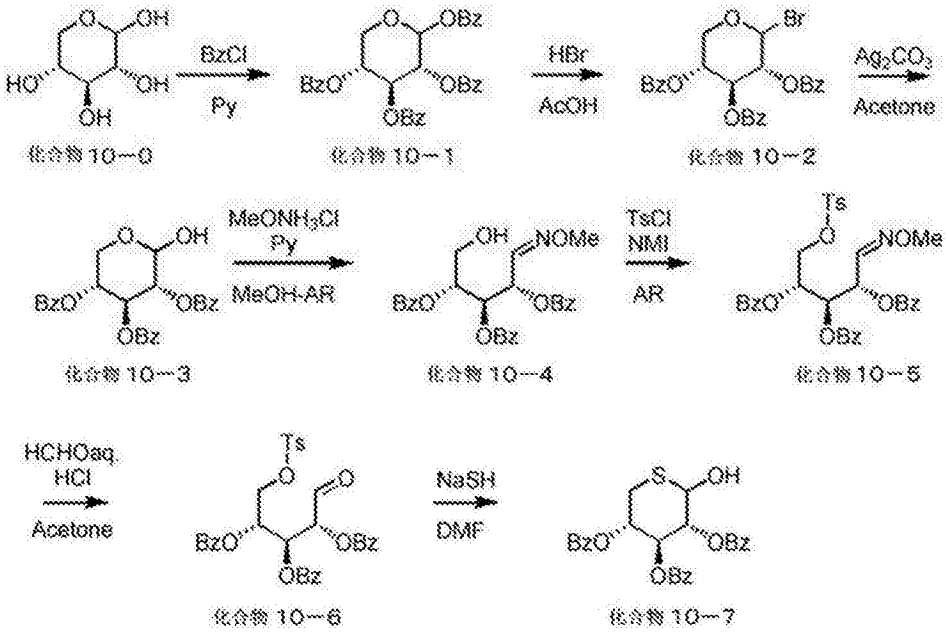
[0576] 在1～2℃下，向化合物9-3 0.11g的N,N-二甲基甲酰胺5.5mL溶液中加入15％硫氢化钠水溶液0.07mL，并搅拌45分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL，并用水、碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水清洗有机层。用无水硫酸钠进行干燥之后，利用硅胶柱色谱法提纯减压馏去溶剂而得到的残留物，得到黄色油状的化合物9-4 0.07g。

[0577] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝7:1。

[0578] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值(异构体A)：8.01(d,2H,J＝8.2Hz)，7.94(d,2H,J＝8.1Hz)，7.79(d,2H,J＝8.2Hz)，7.69(d,2H,J＝8.2Hz)，7.21(d,2H,J＝8.7Hz)，7.18(d,2H,J＝8.6Hz)，7.08(d,2H,J＝8.1Hz)，7.01(d,2H,J＝8.1Hz)，6.24(t,1H,J＝10.4Hz)，5.99(dd,1H,J＝1.6Hz,10.1Hz)，5.86(t,1H,J＝2.9Hz)，5.26(t,1H,J＝3.5Hz)，4.65(dd,1H,J＝3.8Hz,11.9Hz)，4.52(dd,1H,J＝4.9Hz,11.9Hz)，4.14-4.06(m,1H)，3.60(brs,1H)，2.43(s,3H)，2.41(s,3H)，2.30(s,3H)，2.25(s,3H)

[0579] (实施例10)

[0580] [化学式38]

[0581] 

[0582] (1)

[0583] 向化合物10-0 25g的吡啶100mL及四氢呋喃100mL溶液中经45分钟加入内温保持

为15～35℃的苯甲酰氯97.1mL，并在室温下搅拌15分钟之后静置13小时。向反应混合物中加入水100mL、浓盐酸40mL、乙酸乙酯150mL，并去除水层，用饱和碳酸氢钠水溶液中和有机层，并用饱和食盐水清洗，并且用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。向所得到的油状物中加入甲醇200mL并激烈搅拌，滤取所析出的固体，用甲醇和己烷清洗之后进行干燥，得到化合物10-1 65.4g。

[0584] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝2:1。

[0585] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.20-7.88(8H+8H,m,A+B),7.77-7.29(12H+12H,m,A+B),6.76(d,1H,J＝3.6Hz,B),6.36(d,1H,J＝4.5Hz,A),6.28(t,1H,J＝9.8Hz,B),5.83(t,1H,J＝6.0Hz,A),5.66-5.60(1H+1H,m,A+B),5.54(dt,1H,J＝5.7Hz,10.5Hz,B),5.40(dt,1H,J＝3.9Hz,5.7Hz,B),4.57(dd,1H,J＝3.6Hz,12.6Hz,A),4.30(dd,1H,J＝5.7Hz,11.1Hz,B),4.08-3.98(1H+1H,m,A+B)

[0586] (2)

[0587] 向化合物10-1 5.67g的甲苯10mL及乙酸50mL溶液中加入30％溴化氢/乙酸溶液4mL，并搅拌3小时。向反应混合物中加入水20mL、甲苯20mL、乙酸乙酯10mL，并去除水层，用饱和碳酸氢钠水溶液中和有机层，并用饱和食盐水清洗，减压馏去溶剂，得到白色固体的化合物10-2 4.85g。

[0588] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.25-7.90(8H,m),7.67-7.29(12H,m),6.82(d,1H,J＝4.2Hz),6.24(t,1H,J＝9.9Hz),5.49(ddd,1H,J＝6.0Hz,9.9Hz,10.8Hz),5.28(dd,1H,J＝4.2Hz,9.9Hz),5.35(dd,1H,J＝5.8Hz,11.3Hz),4.13(t,1H,J＝11.1Hz)

[0589] (3)

[0590] 向化合物10-2 4.68g的四氢呋喃10mL及乙腈10mL溶液中加入碳酸氢钠0.82g和水18.2g，并在40℃下搅拌30分钟。向反应混合物中加入水50mL、甲苯50mL，并去除水层，用水、饱和食盐水清洗，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到白色固体的化合物10-3 3.05g。

[0591] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝1:0.3。

[0592] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.20-7.92(6H+6H,m,A+B),7.57-7.30(9H+9H,m,A+B),6.20(t,1H,J＝9.6Hz,A),5.92(t,1H,J＝8.5Hz,B),5.68(t,1H,J＝3.8Hz,A),5.46-5.36(1H+1H,m,A+B),5.34-5.26(1H+1H,m,A+B),4.99(dd,1H,J＝7.2Hz,8.1Hz,B),4.46(dd,1H,J＝5.4Hz,11.7Hz,B),4.13(d,2H,J＝3.9Hz,A),3.77(d,1H,J＝8.4Hz,B),3.65(dd,1H,J＝9.3Hz,11.7Hz,B),3.02(d,1H,J＝8.4Hz,B)

[0593] (4)

[0594] 向化合物10-3 2.94g的乙腈40mL溶液中加入吡啶2.56mL、O-甲基羟胺盐酸盐1.06g，并在50℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入甲苯40mL，依次用1mol/L盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到化合物10-4 3.26g。测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝4:1。

[0595] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.20-7.92(6H+6H,m,A+B),7.60-7.34(10H+9H,m,A+B),6.74(d,1H,J＝6.0Hz,B),6.61(t,1H,J＝9.6Hz,B),6.14(dd,1H,J＝6.0Hz,7.2Hz,A),6.09-6.03(1H,m,B),6.05(dd,1H,J＝3.3Hz,6.9Hz,A),5.59(dt,1H,J＝3.3Hz,6.3Hz,A),5.47

(dt,1H,J＝3.9Hz,5.7Hz,B),4.00-3.79(2H+2H,m,A+B),3.78(s,3H,A),3.76(s,3H,B),2.60(dd,1H,J＝5.7Hz,8.1Hz,A),2.52(dd,1H,J＝6.0Hz,7.8Hz,B)

[0596] (5)

[0597] 在6～8℃下,向化合物10-4 0.94g及对甲苯磺酰氯0.40g的乙腈20mL溶液中滴加1-甲基咪唑0.30mL,并在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯30mL,依次用水、饱和食盐水清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥之后,减压馏去溶剂,得到化合物10-5 1.25g。

[0598] 测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝0.7:0.3。

[0599] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.20-7.92(6H+6H,m,A+B),7.70-7.66(2H+2H,m,A+B),7.60-7.51(3H+3H,m,A+B),7.46-7.36(7H+6H,m,A+B),7.16-7.10(2H+2H,m,A+B),6.65(1H,d,J＝5.4Hz,B),6.41(1H,t,J＝5.4Hz,B),6.05(1H,t,J＝5.4Hz,B),6.00-5.92(2H,m,A),5.71(1H,dd,J＝5.4Hz,9.3Hz,A),5.60(1H,q,J＝5.1Hz,B),4.45-4.26(2H+2H,m,A+B),3.77(3H,s,B),3.76(3H,s,A),2.29(3H+3H,s,A+B)

[0600] (6)

[0601] 向化合物10-5 1.26g、36％福尔马林水溶液1.55mL及丙酮20mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.39mL,并在50℃下搅拌0.5小时之后,加入1mol/L盐酸0.50mL,并在50℃下搅拌2小时。加入36％福尔马林水溶液1.55mL,并搅拌1小时之后,减压馏去溶剂,加入乙酸乙酯和水,用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥之后,减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝80/20～50/50)提纯所得到的残留物,得到泡末状的化合物10-6 0.78g。

[0602] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:9.61(1H,s),8.07-7.84(6H,m),7.69(2H,d,J＝8.4Hz),7.65-7.50(3H,m),7.59-7.34(6H,m),7.14(2H,d,J＝8.1Hz),6.07(1H,dd,J＝3.6Hz,5.4Hz),5.79(1H,dd,J＝4.8Hz,10.2Hz),5.64(1H,d,J＝3.6Hz),4.40(2H,dt,J＝4.8Hz,11.7Hz),2.30(3H,s)

[0603] (7)

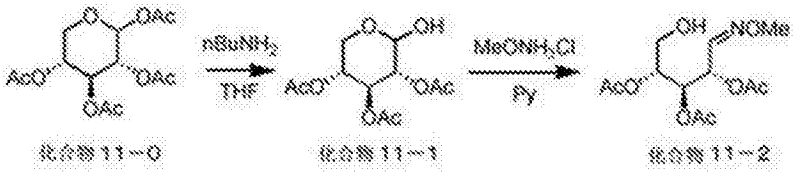
[0604] 在1～6℃下,向化合物10-6 0.36g的N,N-二甲基甲酰胺3.5mL溶液中加入15％硫氢化钠水溶液0.32g,并搅拌20分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯20mL及水10mL,并去除水层。用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥之后,减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25～54/46)提纯所得到的残留物,得到白色固体的化合物10-7 0.20g。

[0605] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:7.98-7.84(6H,m),7.54-7.46(3H,m),7.44-7.24(6H,m),6.22(1H,t,J＝9.9Hz),5.62-5.50(2H,m),5.39(1H,t,J＝2.3Hz),3.35(1H,dd,J＝11.4Hz,12.9Hz),3.02(1H,ddd,J＝0.9Hz,4.5Hz,12.9Hz),2.43(1H,dd,J＝1.0Hz,2.5Hz)

[0606] 另外,与使用乙酰基的反应相比,上述实施例10的使用苯甲酰基的合成反应中,保护基难以脱离,能够进行更加稳定的合成。

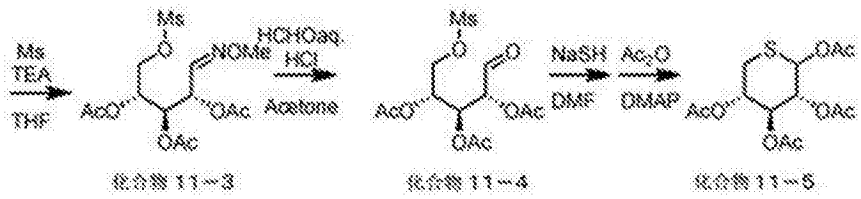
[0607] (实施例11)SXyl(Ac)

[0608] [化学式39]



化合物11-0 化合物11-1 化合物11-2

[0609]



化合物11-3 化合物11-4 化合物11-5

[0610] (1)

[0611] 向化合物11-0 1.0g的四氢呋喃6mL溶液中加入正丁胺0.47mL，并在室温下搅拌1小时，并静置12小时。所得到的化合物11-1未进行提纯而直接使用于接下来的工序。

[0612] (2)

[0613] 向含有化合物11-1的反应混合物中加入吡啶1.21mL、O-甲基羟胺盐酸盐0.50g，并在50℃下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL，依次用1mol/L盐酸、水、饱和食盐水清洗有机层，减压馏去溶剂，并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到化合物11-2 0.60g。

[0614] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3.7:1。

[0615] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:7.25(d,1H,J＝5.4Hz,A),6.53(d,1H,J＝5.7Hz,B),6.08(t,1H,J＝5.7Hz,B),5.62(dd,1H,J＝6.3Hz,7.2Hz,A),5.56(dd,1H,J＝4.8Hz,5.7Hz,B),5.49(dd,1H,J＝3.3Hz,7.2Hz,A),5.09(dt,1H,J＝3.6Hz,6.3Hz,A),5.02(dd,1H,J＝5.4Hz,10.2Hz,B),3.90(3H,s,B),3.85(3H,s,A),3.74-3.53(2H+2H,m,A+B),2.32(dd,1H,J＝5.4Hz,7.8Hz,A),2.27-2.20(1H,m,B),2.15(3H,s,A),2.12(3H+6H,s,A+B),2.10(3H+3H,s,A+B)

[0616] (3)

[0617] 向化合物11-2 0.60g的四氢呋喃4mL溶液中加入三乙胺0.53mL，并在0～10℃下加入甲烷磺酰氯0.16mL之后，在5℃以下搅拌30分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯及水，并去除水层。用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并减压馏去溶剂。所得到的化合物11-3直接使用于接下来的工序。

[0618] 测定^{1}H-NMR的结果，在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝4:1。

[0619] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:7.26(1H,d,J＝5.7Hz,A),6.53(1H,d,J＝5.7Hz,B),6.03(1H,dd,J＝4.8Hz,5.4Hz,B),5.57(1H,dd,J＝6.0Hz,6.9Hz,A),5.60-5.55(1H,m,B),5.45(1H,dd,J＝3.9Hz,6.9Hz,A),5.33(1H,ddd,J＝3.9Hz,4.2Hz,4.8Hz,A),5.25(1H,dt,J＝4.5Hz,5.7Hz,B),4.40-4.22(2H+2H,m,A+B),3.92(3H,s,B),3.86(3H,s,A),3.05(3H,s,B),3.04(3H,s,A),2.15(3H,s,B),2.13(6H,s,A),2.11(6H,s,B),2.10(3H,s,A)

[0620] (4)

[0621] 向所得到的化合物11-3、36％福尔马林水溶液1.59mL及丙酮20mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.20mL，并在50℃下搅拌1小时之后，加入乙酸乙酯，用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到化合物11-4 0.47g。

[0622] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:9.52(1H,s),5.59(1H,t,J＝4.5Hz),5.39(1H,q,J＝5.1Hz),

5.32(1H,d,J=4.5Hz),4.40(1H,dd,J=4.8Hz,11.1Hz),4.28(1H,dd,J=4.8Hz,11.1Hz),3.06(3H,s),2.23(3H,s),2.16(3H,s),2.09(3H,s)

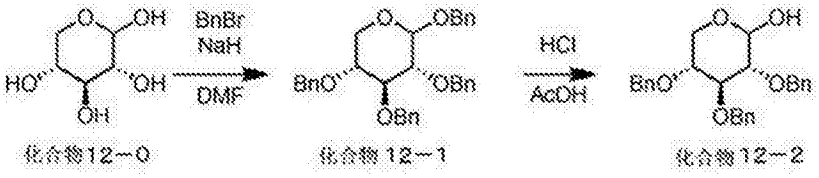
[0623] (5)

[0624] 在0～10℃下,向化合物11-4 0.47g的N,N-二甲基甲酰胺5mL溶液中加入无水硫氢化钠0.11g,并搅拌2.5小时。向反应混合物中加入乙酸酐1.22mL、N,N-二甲基氨基吡啶5mg,并搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯及水,并去除水层。用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥之后,减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物,得到化合物11-5 0.15g。

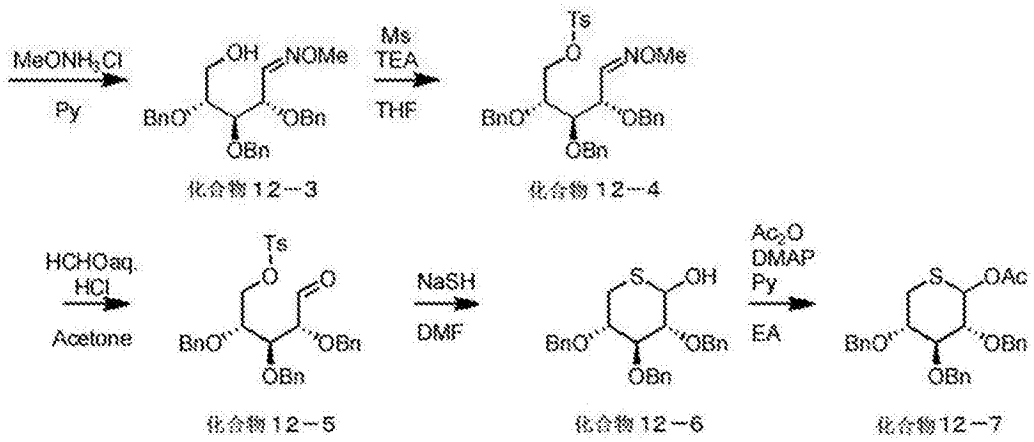
[0625] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:6.09(1H,dd,J=0.9Hz,3.0Hz),5.44(1H,t,J=10.1Hz),5.21(1H,dd,J=3.0Hz,10.2Hz),5.12(1H,ddd,J=4.5Hz,9.9Hz,11.4Hz),3.01(1H,dd,J=9.9Hz,13.2Hz),2.79(1H,ddd,J=1.2Hz,4.5Hz,13.2Hz),2.18(3H,s),2.05(3H,s),2.04(3H,s),2.00(3H,s)

[0626] (实施例12)

[0627] [化学式40]



[0628]



[0629] (1)

[0630] 化合物12-1能够利用Eur.J.Org.Chem.2013,1258-83中所记载的方法来合成。

[0631] (2)

[0632] 化合物12-2能够利用Eur.J.Org.Chem.2013,1258-83中所记载的方法来合成。

[0633] (3)

[0634] 向化合物12-2 1.65g的吡啶5mL溶液中加入O-甲基羟胺盐酸盐0.56g,并在50℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL及水20mL,并去除水层。依次用2mol/L盐酸、水、饱和食盐水清洗有机层,并减压馏去溶剂,得到化合物13-3 1.3g。所得到的化合物12-3未进行提纯而直接使用于接下来的工序。

[0635] (4)

[0636] 在25℃下,向化合物12-3 1.3g的乙腈13mL溶液中加入4-甲基苯磺酰氯0.83g之

后，在0～10℃下滴加N-甲基咪唑0.59mL，并在25℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯50mL及1N盐酸50mL，并去除水层。依次用碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，并通过利用柱色谱法(展开溶剂：乙酸乙酯/己烷＝1/4→1/3)进行提纯来得到无色油状的化合物12-4 1.45g。测定^{1}H-NMR的结果，为约85:15的肟异构体混合物。

[0637] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：2.40(3H,s)，3.62(0.85H,t,J＝4.8Hz)，3.81(0.45H,s)，3.85(2.55H,s)，3.86-3.88(0.15H,m)，4.02-4.37(5H,m)，4.47-4.59(4.85H,m)，4.84(0.15H,dd,J＝4.3,7.3Hz)，6.80(0.15H,d,J＝4.3Hz)，7.16-7.33(17.85H,m)，7.68(2H,d,J＝8.3Hz)

[0638] (5)

[0639] 向化合物12-4 0.18g的丙酮3mL溶液中加入30％福尔马林水溶液1.8ml及2N盐酸0.065ml，并在25℃下搅拌9小时且在30℃下搅拌4小时。加入乙酸乙酯30mL及碳酸氢钠水溶液30mL，并去除水层。依次用碳酸氢钠水溶液、水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。通过利用柱色谱法(展开溶剂：乙酸乙酯/己烷＝1/3→1/2)提纯所得到的残留物来得到化合物12-5 0.17g。

[0640] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：2.42(3H,s)，3.85-3.92(3H,m)，4.02(1H,dd,J＝6.3,10.3)，4.18(1H,dd,J＝4.7,9.9)，4.46-4.50(5H,m)，4.73(1H,d,J＝11.7Hz)，7.29-7.38(17H,m)，7.68(2H,d,J＝8.3Hz)，9.61(1H,s)

[0641] (6)

[0642] 在10℃以下，向化合物12-5 0.23g的N,N-二甲基甲酰胺4.3mL溶液中滴加15％硫氢化钠水溶液0.14mL，并在25℃下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯30mL及饱和氯化钠水溶液30mL，并去除水层。依次用碳酸氢钠水溶液清洗3次有机层，用饱和氯化钠水溶液清洗1次之后，用无水硫酸钠进行干燥。减压馏去溶剂，通过利用柱色谱法(展开溶剂：乙酸乙酯/己烷＝1/3)提纯所得到的残留物来得到化合物12-6 40mg。测定^{1}H-NMR的结果，为大致单一的端基异构体。

[0643] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：大致单一的端基异构体

[0644] 2.57(1H,dd,J＝3.9,13.7Hz)，2.83(1H,brs)，2.97(1H,dd,J＝11.1,13.7Hz)，3.66-3.83(3H,m)，4.63-4.73(4H,m)，4.81-4.90(3H,m)7.25-7.36(15H,m)

[0645] (7)

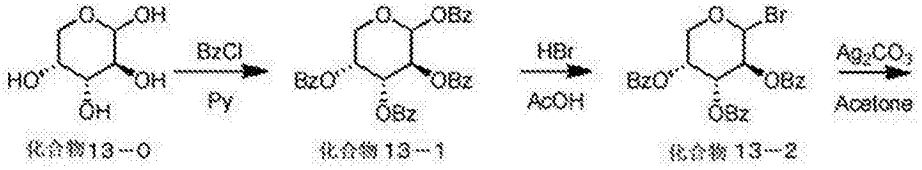
[0646] 向化合物12-6 40mg的乙酸乙酯10mL溶液中加入N,N-二甲基-4-氨基吡啶13mg之后，在10℃以下加入吡啶0.2mL及乙酸酐0.25mL，并在室温下搅拌1小时之后静置一晚。向反应混合物中加入乙酸乙酯10mL及0.5N盐酸20mL，并去除水层。依次用碳酸氢钠水溶液清洗4次有机层，用饱和氯化钠水溶液清洗1次，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。通过利用柱色谱法(展开溶剂：乙酸乙酯/己烷＝1/3)提纯所得到的残留物来得到无色油状的化合物12-7 28mg。测定^{1}H-NMR的结果，为大致单一的端基异构体。

[0647] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：大致单一的端基异构体

[0648] 2.15(3H,s)，2.63-2.68(1H,m)，2.85-2.96(1H,m)，3.67-3.82(3H,m)，4.58-4.77(4H,m)，4.85(2H,s)，6.09(1H,d,J＝0.9Hz)，7.27-7.35(15H,m)

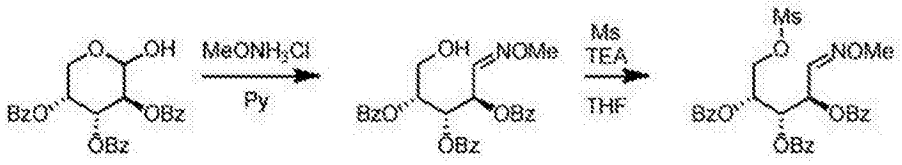
[0649] (实施例13)

[0650] [化学式41]

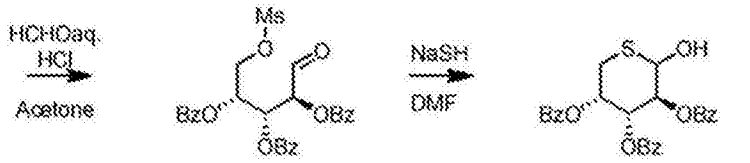


化合物13-0 化合物13-1 化合物13-2

[0651]



化合物13-3 化合物13-4 化合物13-5



化合物13-6 化合物13-7

[0652] (1)～(3)

[0653] 化合物13-1、化合物13-2、化合物13-3能够利用Bioorganic and Medicinal Chemistry,2006,vol.14,#19p.6713-6725中所记载的方法来合成。

[0654] (4)

[0655] 向化合物13-3 0.6g的甲醇6mL、乙腈1.5mL、吡啶0.52mL溶液中加入O-甲基羟胺盐酸盐0.22g,并在50℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯及1mol/L盐酸10mL,并去除水层。依次用1mol/L盐酸、水、饱和食盐水清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥有机层之后,减压馏去溶剂,并利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物,得到化合物13-4 0.52g。

[0656] 测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=3:1。

[0657] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.12-7.97(6H+6H,m,A+B),7.66-7.38(10H+9H,m,A+B),6.74(1H,d,J=5.1Hz,B),6.45(1H,dd,J=3.3Hz,5.1Hz,B),6.15(1H,dd,J=3.3Hz,8.1Hz,B),6.09(dd,1H,J=4.2Hz,5.7Hz,A),6.02(dd,1H,J=4.2Hz,7.5Hz,A),5.54-5.45(1H+1H,m,A+B),4.15-3.80(2H+2H,m,A+B),3.98(3H,s,B),3.75(3H,s,A),2.62-2.54(1H+1H,m,A+B)

[0658] (5)

[0659] 向化合物13-4 0.50g的四氢呋喃2mL溶液中加入三乙胺0.28mL,并在0～10℃下加入甲烷磺酰氯0.085mL之后,在5℃以下搅拌20分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯、正己烷及水,并去除水层。减压馏去有机层的溶剂,所得到的化合物13-5直接使用于接下来的工序。

[0660] 测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=3:1。

[0661] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.08-7.94(6H+6H,m,A+B),7.64-7.52(3H+3H,m,A+B),7.50-7.36(7H+6H,m,A+B),6.75(1H,d,J=5.7Hz,B),6.44(1H,dd,J=4.5Hz,5.4Hz,B),6.13(1H,dd,J=4.2Hz,6.9Hz,B),6.08-6.00(2H,m,A),5.81-5.70(1H+1H,m,A+B),4.69(dd,1H,J=2.7Hz,11.7Hz,B),4.67(dd,1H,J=3.0Hz,11.4Hz,A),4.55(dd,1H,J=5.7Hz,11.7Hz,B),4.54(dd,1H,J=5.1Hz,11.7Hz,A),3.98(3H,s,B),3.77(3H,s,A),3.00(3H,s,B),2.98(3H,s,A)

[0662] (6)

[0663] 向所得到的化合物13-5与36％福尔马林水溶液0.79mL及丙酮10mL的混合物中加入1mol/L盐酸0.10mL，并在50℃下搅拌2小时之后，加入乙酸乙酯40mL，用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂，得到化合物13-6 0.53g。

[0664] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：9.68(1H,s)，8.09-7.97(6H,m)，7.67-7.55(3H,m)，7.53-7.34(6H,m)，6.17(1H,dd,J＝2.4Hz,8.1Hz)，5.83(1H,ddd,J＝2.7Hz,4.2Hz,7.2Hz)，5.72(1H,d,J＝2.4Hz)，4.69(1H,dd,J＝2.7Hz,11.7Hz)，4.56(1H,dd,J＝4.2Hz,11.7Hz)，3.00(3H,s)

[0665] (7)

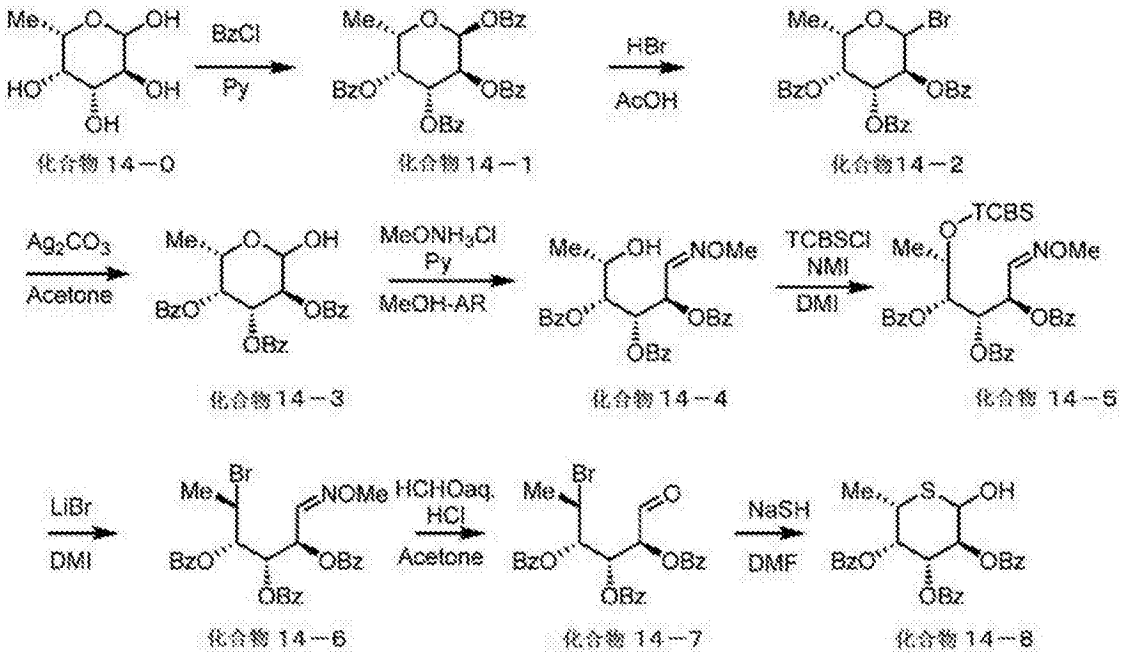
[0666] 在0～10℃下，向化合物13-6 0.53g的N,N-二甲基甲酰胺5mL溶液中加入无水硫氢化钠0.056g，搅拌40分钟之后，加入乙酸乙酯及水，并去除水层。用水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层，并用无水硫酸钠进行干燥之后，减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法提纯所得到的残留物，得到化合物13-7 0.23g。

[0667] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值：8.17-7.82(6H,m)，7.65-7.23(9H,m)，6.22(1H,t,J＝9.9Hz)，6.03-6.00(2H,m)，5.96-5.91(1H,m)，5.44(1H,brs)，3.62(1H,dd,J＝1.5Hz,14.7Hz)，3.01(1H,ddd,J＝1.8Hz,4.5Hz,14.7Hz)，2.43(1H,brs)

[0668] (实施例14)

[0669] [化学式42]

[0670]



[0671] (1)

[0672] 向化合物14-0 9.16g的吡啶90mL溶液中加入4-二甲基氨基吡啶0.07g，在0～10℃下滴加苯甲酰氯39.22g，并在室温下搅拌2.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯250ml及水50ml并进行混合。加入25质量％食盐水100ml及浓盐酸70ml清洗有机层之后，进而用25质量％食盐水150ml清洗2次有机层。用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压馏去溶剂，并利用硅

胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝75/25)提纯所得到的残留物,得到化合物14-1 31g。

[0673] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.15-7.24(m,18H),6.88(d,1H,J＝3.6Hz),6.08(dd,1HJ＝3.0Hz,10.8Hz),6.02(dd,1H,J＝6.0Hz,10.8Hz),5.91(dd,1H,J＝1.2Hz,3.0Hz),5.91(dd,1H,J＝1.2Hz,3.0Hz),4.64(q,1H,J＝6.3Hz),1.32(d,1H,J＝6.6Hz)

[0674] (2)

[0675] 向化合物14-1 15.12g的乙酸15mL溶液中加入30％溴化氢/乙酸溶液15.3mL,并搅拌1.5小时。向反应混合物中加入甲苯300mL,并在0～10℃下滴加36质量％氢氧化钠水溶液211g。加入冷水300ml,并滴加7.5质量％碳酸氢钠水溶液200ml进行搅拌之后,去除水层。用7.5质量％碳酸氢钠水溶液300ml清洗有机层,进而用25质量％食盐水300ml清洗。减压馏去溶剂,得到化合物14-2 13.46g。

[0676] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.10-7.19(m,15H),6.94(d,1H,J＝3.9Hz),6.01(dd,1H,J＝3.3Hz,10.5Hz),5.84(dd,1H,J＝0.9Hz,3.3Hz),5.62(dd,1H,J＝3.9Hz,10.5Hz),4.69(q,1H,J＝6.6Hz),1.36(d,1H,J＝6.6Hz)

[0677] (3)

[0678] 向化合物14-2 13.46g的丙酮140mL溶液中加入水5.6ml及碳酸银11.34g,并在室温下搅拌1.5小时。从反应混合物中滤出碳酸银,并减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝67/33)提纯所得到的残留物的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝4:1。得到化合物14-3 6.83g。

[0679] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.13-7.22(m,15H+15H,A+B),6.02(dd,1H,J＝303Hz,105Hz),5.79-5.65(m,3H+4H,A+B),4.99(t,1H,J＝8.4Hz,B),4.68(q,1H,J＝7.2Hz,A),3.89(d,1H,J＝8.7Hz,B),2.99(dd,1H,J＝1.2Hz,3.3Hz,A),1.37(d,3H,J＝6.3Hz,B),1.37(d,3H,J＝6.3Hz,B),1.28(d,3H,J＝6.6Hz,A),

[0680] (4)

[0681] 向化合物14-3 6.83g的甲醇35ml溶液中加入乙腈7mL、吡啶5.80mL及O-甲基羟胺盐酸盐2.40g,并在50℃下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯100mL,用6mol/L盐酸10ml、25质量％食盐水90ml清洗有机层,进而用25质量％食盐水100ml清洗2次。用无水硫酸镁进行干燥之后,减压馏去溶剂,得到化合物14-4 7.25g。测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝3:1。

[0682] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.13-7.21(m,16H,15H,A+B),6.68(d,1H,J＝4.8Hz,B),6.35-5.49(m,3H+3H,A+B),4.15-4.03(m,1H+1H,A+B),3.94(s,1H,B),3.67(s,1H,A),1.35(d,1H,J＝6.6Hz,B),1.20(d,1H,J＝6.3Hz,A)

[0683] (5)

[0684] 在0～5℃下,向化合物14-4 7.25g及2,4,5-三氯苯磺酰氯5.62g的乙腈70mL溶液中滴加1-甲基咪唑2.83mL,并在室温下搅拌4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯200ml及浓盐酸5ml、用10质量％食盐水200ml清洗。滤出清洗时所析出的白色固体之后,用10质量％食盐水150ml清洗3次有机层。用无水硫酸镁干燥有机层之后,利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯＝80/20)提纯减压馏去溶剂而得到的残留物,得到化合物14-5 7.73g。测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B＝2:1。

[0685] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ值:8.01-7.21(m,18H+17H,A+B),6.71(d,1H,J＝3.0Hz,B),6.43-

6.40(m,1H,B),5.98-5.27(m,4H+3H,A+B),3.91(s,3H,B),3.37(s,3H,A),1.63(d,3H,J=6.3Hz,B),1.56(d,3H,J=6.6Hz,A)

[0686] (6)

[0687] 向化合物14-5 7.73g的1,3-二甲基-2-咪唑啶酮50mL溶液中加入溴化锂1.85g,并在50℃下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯200ml、水200ml及25质量%食盐水10ml并进行清洗。进而用25质量%食盐水200ml清洗有机层之后,用无水硫酸镁干燥有机层。减压馏去溶剂,得到化合物14-65.49g。测定^{1}H-NMR的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=3:1。

[0688] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.06-7.34(m,16H+15H,A+B),6.72(d,1H,J=5.4Hz,B),6.47-5.32(m,3H+3H,A+B),4.55-4.45(m,1H+1H,A+B),3.97(s,3H,B),3.75(s,3H,A),1.86(d,3H,J=6.6Hz,A),1.71(d,3H,J=6.9Hz,B)

[0689] (7)

[0690] 向化合物14-6 4.99g、37%福尔马林水溶液6.60mL及丙酮45mL的混合物中加入2mol/L盐酸1.10mL,并在50℃下搅拌2.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯150ml和25质量%食盐水150ml并清洗有机层,进而用25质量%食盐水150ml清洗2次。用无水硫酸钠进行干燥之后,减压馏去溶剂,得到化合物14-7 4.7g。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=67/33)提纯所得到的残留物的一部分的结果,在异构体A与异构体B的混合物中比率为A:B=2:1。

[0691] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:9.68(s,1H,B),9.66(s,1H,A),9.68-7.93(m,6H+6H,A+B),7.65-7.4(m,9H+9H,A+B),6.23(dd,1H,J=2.1Hz,6.6Hz,A),6.15(dd,1H,J=1.5Hz,8.4Hz,B),5.98-5.94(m,1H+1H,A+B),5.72(d,1H,J=2.1Hz,A),5.64(d,1H,J=1.8Hz,B),5.71-4.44(m,1H+1H,A+B),1.85(d,1H,J=6.9Hz,A),1.75(d,1H,J=7.2Hz,B)

[0692] (8)

[0693] 在-5～0℃下,向化合物14-7 2.35g的N,N-二甲基甲酰胺25mL溶液中加入15%硫氢化钠水溶液7.33g,并搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯150mL及10质量%食盐水100mL并进行搅拌之后,去除水层。用7.5质量%碳酸氢钠水溶液100ml清洗3次有机层,进而用25质量%食盐水清洗。用无水硫酸镁进行干燥之后,减压馏去溶剂。利用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=75/25)提纯所得到的残留物,得到化合物14-8 0.78g。

[0694] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ值:8.16-7.76(m,6H),7.63-7.20(m,9H),6.05(dd,1H,J=1.8Hz,10.5Hz),5.98(dd,1H,J=1.5Hz,2.7Hz),5.76(dd,1H,J=2.7Hz,10.5Hz),5.40(t,1H,J=2.1Hz),4.00(dq,1H,J=1.2Hz,7.2Hz)2.57(d,1H,J=1.5Hz),1.29(d,3H,J=7.2Hz)

[0695] 将本发明与其实施方式一同进行了说明,但只要我们没有特别指定,则在说明的任何细节都不是要限定该发明,认为不违反附带的权利要求所示的发明的精神和范围而应当宽范围地解释。

[0696] 本申请主张基于2014年2月19日在日本进行专利申请的日本特愿2014-029978的优先权,其在此进行参考,其内容作为本说明书的记载的一部分而被引入。