

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5485237号
(P5485237)

(45) 発行日 平成26年5月7日 (2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日 (2014.2.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 H 19/01 (2006.01)

C O 7 H 19/01 C S P

請求項の数 16 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2011-193271 (P2011-193271)
 (22) 出願日 平成23年9月5日 (2011.9.5)
 (62) 分割の表示 特願2010-517979 (P2010-517979)
 の分割
 原出願日 平成21年6月19日 (2009.6.19)
 (65) 公開番号 特開2012-1554 (P2012-1554A)
 (43) 公開日 平成24年1月5日 (2012.1.5)
 審査請求日 平成23年9月5日 (2011.9.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-162073 (P2008-162073)
 (32) 優先日 平成20年6月20日 (2008.6.20)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100122644
 弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

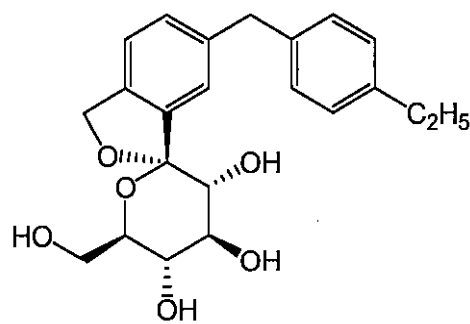
(54) 【発明の名称】 スピロケタール誘導体の結晶およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X I) :

【化 1】



の化合物の 1 水和物結晶。

【請求項 2】

粉末 X 線回折パターンにおいて、3 . 5 °、6 . 9 °、および 13 . 8 ° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 1 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 3】

粉末 X 線回折パターンにおいて、3 . 5 °、6 . 9 °、13 . 8 °、16 . 0 °、17 . 2 °、および 18 . 4 ° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 1 または 2 に

記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 4】

粉末 X 線回折パターンにおいて、 3.5° 、 6.9° 、 10.4° 、 13.8° 、 16.0° 、 17.2° 、 18.4° 、 20.8° 、 21.4° 、および 24.4° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 5】

アセトンおよび水の混合溶媒からの結晶化により得られる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

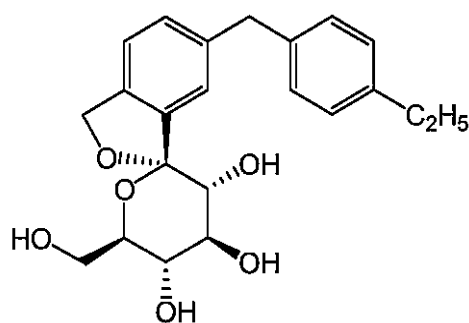
【請求項 6】

アセトン：水の容積比が 1：3.5 から 1：7 である、アセトンおよび水の混合溶媒を使用する、請求項 5 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 7】

式 (X I)：

【化 2】



の化合物の酢酸ナトリウム共結晶。

【請求項 8】

粉末 X 線回折パターンにおいて、 4.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、および 19.6° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 7 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 9】

粉末 X 線回折パターンにおいて、 4.9° 、 8.7° 、 9.3° 、 11.9° 、 12.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、 17.7° 、 19.6° 、 21.6° 、および 22.0° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 7 または 8 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

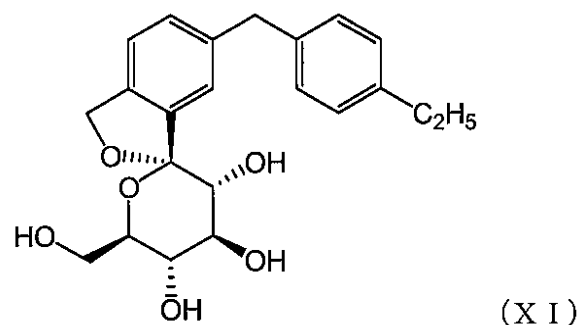
【請求項 10】

メタノールおよびイソプロパノールの混合溶媒からの結晶化により得られる、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 11】

式 (X I)：

【化 3】



10

20

30

40

50

の化合物の酢酸カリウム共結晶。

【請求項 1 2】

粉末 X 線回折パターンにおいて、 5.0° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° および 25.2° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 1 1 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 1 3】

粉末 X 線回折パターンにおいて、 5.0° 、 10.0° 、 10.4° 、 12.4° 、 14.5° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° 、 21.4° 、および 25.2° 付近の回折角 (2 θ) にピークを有する、請求項 1 1 または 1 2 に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

10

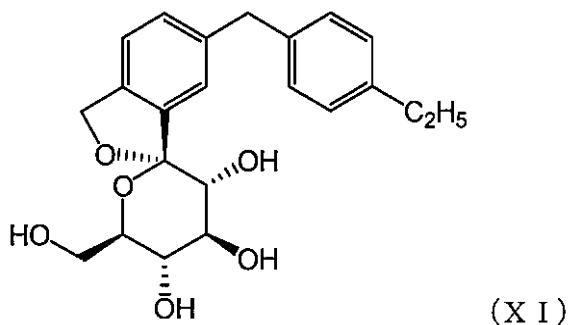
【請求項 1 4】

メタノールおよびイソプロパノールの混合溶媒からの結晶化により得られる、請求項 1、1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【請求項 1 5】

高純度の請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載した式 (X I) :

【化 4】

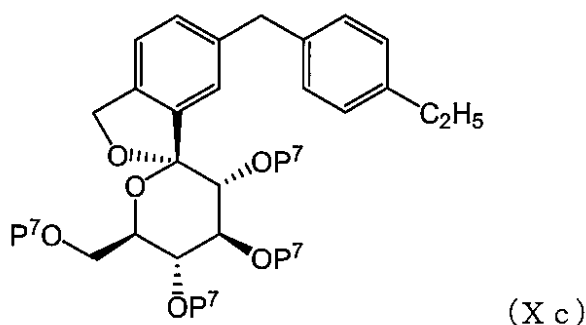


20

の化合物の結晶の製造方法であって ;

工程 d) 式 (X I) の化合物を、式 (X c) :

【化 5】



30

[式中、 P^7 は、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ から選択される保護基であり、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、それぞれ独立に、 C_{1-10} アルキル、およびアリールから選択される]
の化合物に変換する工程 ;

40

工程 e) 式 (X c) の化合物を結晶化し、再結晶により精製する工程 ;

工程 f) 式 (X c) の化合物から保護基を除去し、高純度の式 (X I) の化合物を得て、該化合物を結晶化する工程 ;

を含む、前記製造方法。

【請求項 1 6】

P^7 が、*t*-ブチルカルボニルおよびメトキシカルボニルから選択される、請求項 1 5 に記載の製造方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スピロケタール誘導体の製造方法、スピロケタール誘導体の製造のために有用な合成中間体、およびスピロケタール誘導体の結晶性物質に関する。

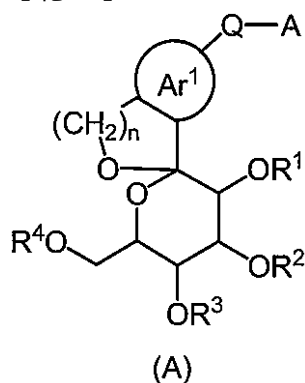
【背景技術】

【0002】

特定の構造を有するスピロケタール誘導体が、糖尿病の予防または治療に有用であることが知られている（特許文献1～4）。例えば、WO2006/080421A1（特許文献1）には、式（A）：

【0003】

【化1】



【0004】

で示される化合物、およびその糖尿病治療薬としての使用が開示されている。

さらに、特許文献1は式（A）で示される化合物の製造方法を開示しており、スキーム3（特許文献1、第24頁）には、ジブロモベンゼン誘導体をアルキルリチウム試薬と作用させた後、ラクトンとカップリングし、さらにスズ化合物に変換した後に、パラジウム触媒存在下カップリング反応を行い、目的の化合物を得る方法が記載されている。

【0005】

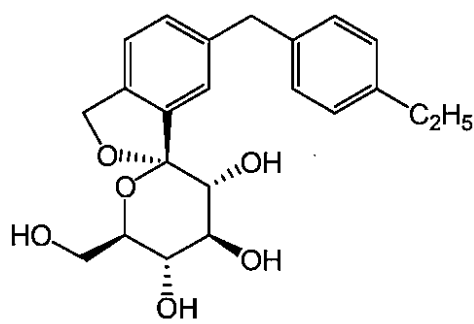
また、WO2007/140191A2（特許文献2）および対応の米国出願公報US2007/0275907A1（特許文献3）のスキーム4（特許文献2、第24～25頁、図4）には、ジハロトルエン誘導体を n -BuLi、 s -BuLi、 t -BuLi や Mg など処理後、ラクトンとカップリングし、数工程を経た後に、さらにスズ化合物に変換し、ベンジルハライド誘導体とカップリングさせることにより、目的の化合物を得る方法が記載されている。

【0006】

また、特許文献1には式（B）：

【0007】

【化2】



【0008】

で示される化合物、およびこの化合物が優れた S G L T 2 阻害活性を有することが記載されている。

【特許文献 1】W O 2 0 0 6 / 0 8 0 4 2 1 A 1

【特許文献 2】W O 2 0 0 7 / 1 4 0 1 9 1 A 2

【特許文献 3】U S 2 0 0 7 / 0 2 7 5 9 0 7 A 1

【特許文献 4】W O 2 0 0 8 / 0 1 3 2 8 0 A 1

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

上述したとおり、特許文献 1 のスキーム 3 および特許文献 2 のスキーム 4 には、ジハロベンゼン誘導体からのスピロケタール骨格を有する化合物の製造スキームが記載されているが、スズ化合物を使用する合成方法は操作が煩雑となり、さらに、不純物として混入する恐れがあるスズ化合物を入念に取り除くための工程が必須となるため、工業的製造方法として不向きである。また、上記特許文献には、当該製造スキームについての具体的な実施例は何ら開示されておらず、医薬品の活性成分として使用する式 (A) および (B) の化合物の工業的製造に適した効率的かつ簡便な製造方法は知られていなかった。

10

【 0 0 1 0 】

さらに、優れた S G L T 2 阻害活性を有する式 (B) の化合物について、その結晶の存在は知られていなかった。

本発明の目的は、医薬品の活性成分として使用するスピロケタール誘導体の工業的製造に適した効率的かつ簡便な製造方法、および有用な合成中間体を提供すること、および医薬品あるいは医薬品原料として、保存安定性、製剤時の取り扱い易さなどの点で優れた特性を有する結晶を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ベンゼン環上の複数のハロゲン原子のうちの一つを位置選択的にハロゲン金属交換する方法を見出した。また、調製容易な新規有機金属化合物を中間体として経ることによりカップリング反応が円滑に進行すること、さらに、この方法によれば、連続する二つのカップリング反応を効率的なワンポット反応として行うことが可能であることを見出し、本発明を完成させた。本発明は、炭素 - 炭素結合形成を行う際に、スズなどの重金属および有機遷移金属錯体を使用せずに目的のスピロケタール誘導体を製造する方法を提供する。スズなどの重金属および有機遷移金属錯体を使用する方法では、不純物として混入するおそれがある当該試薬を入念に取り除く工程が必要になるのに対し、当該製造方法はそのような工程を必要とせず、医薬品原料の工業的製法として特に優れている。

30

【 0 0 1 2 】

さらに、本発明者らは、式 (I) で示される化合物の結晶形およびその製造方法、および当該結晶が、医薬品あるいは医薬品原料として優れた特性を有することを見出し、本発明を完成させた。

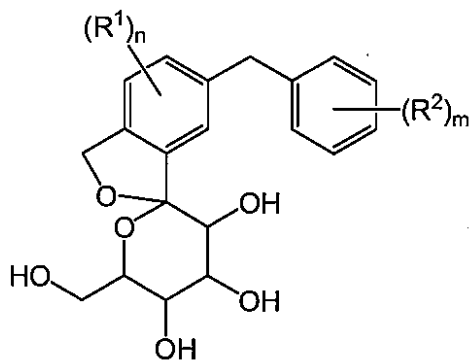
【 0 0 1 3 】

すなわち、本発明の 1 つの側面によれば、式 (I) :

40

【 0 0 1 4 】

【化 3】



10

【0015】

[式中、 n は 0 ~ 3 から選択される整数であり、 m は 0 ~ 5 から選択される整数であり；
 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、1 以上の R^a により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、1 以上の R^a により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、1 以上の R^a により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、1 以上の R^a により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、1 以上の R^a により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、1 以上の R^a により置換されていてもよいアリール、1 以上の R^a により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、シアノ、ハロゲン原子、ニトロ、メルカプト、 $-OR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_qNR^7R^8$ 、 $-C(=O)R^{35}$ 、 $-CR^{36}=NOR^{37}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、および $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され；
 n が 2 以上の場合、 R^1 はそれぞれ同一であっても、異なってもよく； m が 2 以上の場合、 R^2 はそれぞれ同一であっても、異なってもよく；または、隣接する炭素原子上に存在する 2 つの R^1 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；隣接する炭素原子上に存在する 2 つの R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環に縮合する炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

20

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

30

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

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

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

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

40

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

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

r は、1 および 2 から選択される整数であり；

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

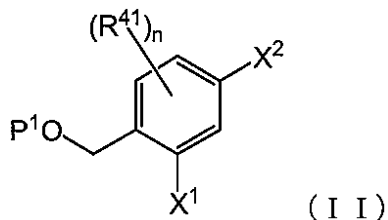
R^{37} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、または $-C(=O)R^{15}$ であり；

R^{38} は、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、または $-C(=O)R^{30}$ である] の化合物を製造する方法であって；

工程 a) 式 (I I)：

【0016】

【化4】



【0017】

[式中、 X^1 および X^2 は、それぞれ独立して、臭素原子およびヨウ素原子から選択され；

P^1 は、金属イオン、水素原子またはヒドロキシ基の保護基であり；

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

の化合物を有機金属試薬で処理し、その後、式 (I I I)：

【0018】

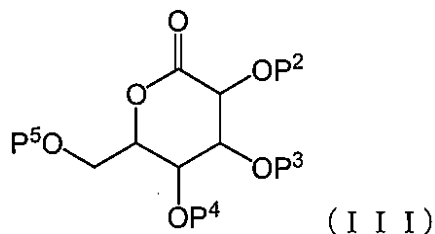
10

20

30

40

【化5】



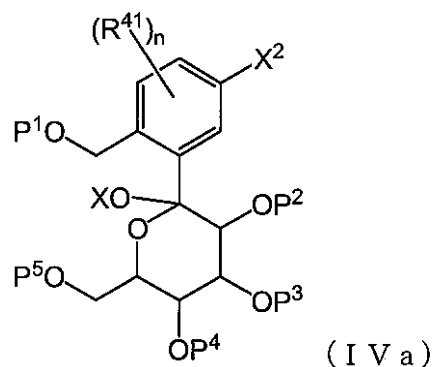
【0019】

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

を反応させて、式(IVa)：

【0020】

【化6】



【0021】

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

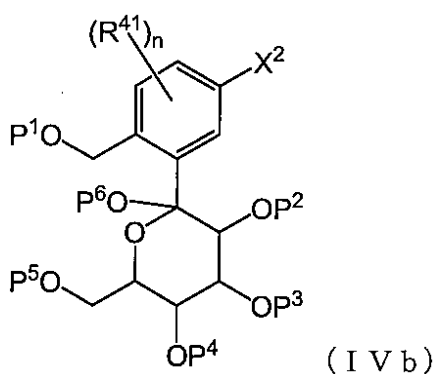
X は、金属イオン、または水素原子である]

の化合物を得る工程；

工程b)式(IVb)：

【0022】

【化7】



【0023】

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

P^6 は、金属イオン、水素原子またはヒドロキシ基の保護基である]

の化合物を、有機金属試薬で処理し、その後、式(V)：

【0024】

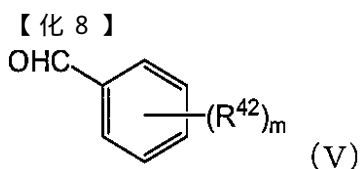
10

20

30

40

50



【 0 0 2 5 】

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

の化合物と反応させる工程；

を含み、さらに、上記工程中、および／またはその前後の任意の段階において、保護基を導入する工程、および／または保護基を除去する工程を含んでもよい、前記製造方法が提供される。

10

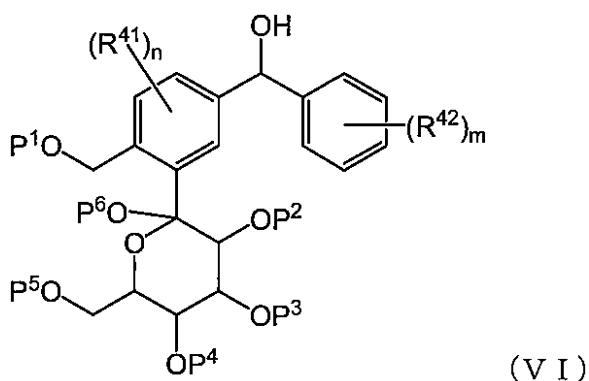
【 0 0 2 6 】

本発明の上記側面の 1 つの態様において、前記製造方法は、

工程 c) 式 (V I)：

【 0 0 2 7 】

【化 9】



20

【 0 0 2 8 】

[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 m 、 n 、 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 、 P^5 、および P^6 は、既に定義したとおりである]

30

の化合物を、以下の 2 段階

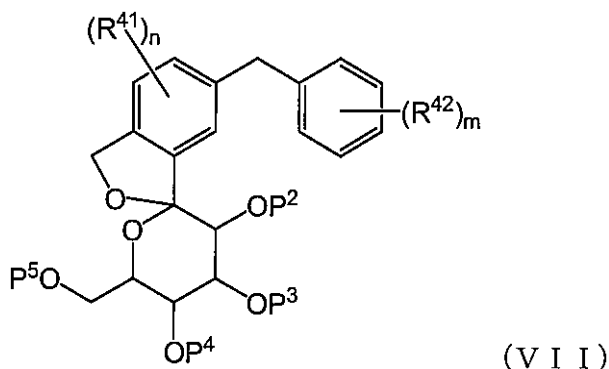
段階 (1)： P^1 が水素原子である式 (V I) の化合物を、酸性条件下で処理する工程 (但し、 P^1 が保護基である場合は、当該処理前の脱保護工程をさらに含む)；および、

段階 (2)：還元反応により、工程 b) の反応により生じたヒドロキシ基を除去する工程；

(但し、いずれの段階を先に行ってもよい) に付し、式 (V I I)：

【 0 0 2 9 】

【化 10】



40

【 0 0 3 0 】

[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 m 、 n 、 P^2 、 P^3 、 P^4 、および P^5 は、既に定義したとお

50

りである]

の化合物を得る工程をさらに含む。

【0031】

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

用語「 C_{1-10} アルキル」は、炭素数 1 ~ 10 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、2-エチルブチル、シクロプロピルメチル、およびシクロヘキシルメチルなどが含まれる。 C_{1-10} アルキルには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル、および C_{1-4} アルキルが含まれる。

10

【0032】

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

【0033】

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

20

【0034】

用語「 C_{3-10} シクロアルケニル」は、炭素数 3 ~ 10 の環状アルケニル基を意味し、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが含まれ、 C_{5-10} シクロアルケニルなどが含まれる。

【0035】

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

30

【0036】

用語「 C_{1-10} アルコキシ」は、アルキル部分として炭素数 1 ~ 10 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および 2-エチルブトキシなどが含まれる。 C_{1-10} アルコキシには、さらに、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルコキシ、および C_{1-4} アルコキシが含まれる。

40

【0037】

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

【0038】

50

用語「ジ(C₁ - C₁₀ アルキル) アミノ」は、アルキル部分として炭素数 1 ~ 10 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該アルキル部分は同一であっても異なってもよく、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n - プロピル)アミノ、ジ(i - プロピル)アミノ、ジ(n - ブチル)アミノ、ジ(s - ブチル)アミノ、ジ(i - ブチル)アミノ、ジ(t - ブチル)アミノ、エチル(メチル)アミノ、メチル(n - プロピル)アミノ、メチル(i - プロピル)アミノ、n - ブチル(メチル)アミノ、s - ブチル(メチル)アミノ、i - ブチル(メチル)アミノ、t - ブチル(メチル)アミノなどが含まれる。ジ(C₁ - C₁₀ アルキル)アミノには、さらに、直鎖状または分岐鎖状のジ(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、およびジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノが含まれる。

10

【0039】

用語「C₁ - C₁₀ アルキルチオ」は、アルキル部分として炭素数 1 ~ 10 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、i - プロピルチオ、n - ブチルチオ、s - ブチルチオ、i - ブチルチオ、t - ブチルチオなどが含まれる。C₁ - C₁₀ アルキルチオには、さらに、直鎖状または分岐鎖状のC₁ - C₆ アルキルチオ、およびC₁ - C₄ アルキルチオが含まれる。

【0040】

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

20

【0041】

また、用語「アリール」は、特に限定されないが、炭素数 6 ~ 14、例えば炭素数 6 ~ 10 の芳香族炭化水素環を有するアリール基を意味し、例えば、フェニル、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルなどが含まれる。

【0042】

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

30

【0043】

本明細書において使用される用語「炭素環」は、特に限定されないが、炭素数 6 ~ 14、例えば炭素数 6 ~ 10 の炭化水素環を意味し、例えば、ベンゼン、ナフタレンなどが含まれる。

【0044】

本明細書において使用される用語「ヘテロ環」は、特に限定されないが、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員のヘテロ環を意味する。ヘテロ環の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キノリン、キノキサリン、キナゾリン、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、およびトリアゾールなどが挙げられる。

40

【0045】

本発明において、R¹ および R² として定義される基が 1 以上の保護可能な基、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル、アミノ、メルカプトなどを有する場合、当該基は、保護基により保護されていてもよい。各基に導入する保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley &

50

Sons 2006年)の記載に基づいて行うことができる。

【0046】

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

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

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

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

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

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

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

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

R^1 および/または R^2 に含まれうるカルボキシ基の保護基の例としては、1以上の R^{51} により置換していてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ などのエステル形成基(ここで、 R^{51} および R^{53} は既に定義したとおりである)、または $-NR^{58}R^{59}$ などのアミド形成基(ここで、 R^{58} および R^{59} はそれぞれ独立して、1以上の R^{51} により置換していてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ から選択され、ここで、 R^{51} および R^{53} は既に定義したとおりである)などが挙げられる。保護基の導入によるカルボキシの好ましい変換例としては、エチルエステル、ベンジルエステル、*t*-ブチルエステルなどが挙げられる。

【0050】

R^1 および R^2 として定義される基に1以上の保護基を導入して形成される基は、 R^4 および R^{42} の定義に含まれる。

本発明において定義される R^1 および R^2 は、特に限定はされないが、例えば、それぞ

れ独立に、1以上のR^aにより置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、1以上のR^aにより置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、1以上のR^aにより置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、1以上のR^aにより置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、1以上のR^aにより置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、1以上のR^aにより置換されていてもよいアリール、1以上のR^aにより置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、および-SiR^{1 2}R^{1 3}R^{1 4}から選択される。より好ましくは、R¹およびR²は、それぞれ独立に、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、および-SiR^{1 2}R^{1 3}R^{1 4}から選択される。本発明において、nまたはmが0の場合、ベンゼン環上にR¹またはR²はそれぞれ存在しない。本発明の1つの態様において、nが0であり、mが0または1であり、R²がC₁₋₄アルキルである。

10

【0051】

R¹およびR²として定義されるハロゲン原子は、好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

P¹、P⁶、およびXにおいて定義される金属イオンとは、アルコキシドイオンのカウンターイオンとなる金属イオンを意味し、例えば、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、セシウムイオン、マグネシウムイオンなどのアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンなどが挙げられ、他の金属と錯体を形成していてもよい。当該金属イオンには、例えば、本発明で使用する有機金属試薬をヒドロキシ基に作用させて生じる金属イオン（たとえば、リチウムイオン）なども含まれる。

20

【0052】

P¹～P⁶の定義に含まれる「ヒドロキシ基の保護基」は、通常ヒドロキシ基の保護基として使用される基であれば特に限定されない。ヒドロキシ基に導入する保護基の選択および導入操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2006年)」の記載に基づいて行うことができる。ヒドロキシ基の保護基の例としては、1以上のR^{5 1}により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、1以上のR^{5 2}により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、C₂₋₁₀アルケニル、-Si(R^{5 3})₃、-C(=O)R^{5 4}、-B(OR^{5 5})₂などの基が挙げられる。

30

【0053】

本明細書において使用される用語「2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基」は、2つのヒドロキシ基の酸素原子を連結する2価の基、例えば、C₁₋₁₀アルキレン基（例えば、メチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンなど）、およびカルボニル基などを意味する。

【0054】

本発明で使用する有機金属試薬は、ベンゼン環上でのハロゲン金属交換反応を行うのに適した有機金属試薬であれば特に限定されず、例えば、C₁₋₁₀アルキルリチウム（例えば、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなど）、アリールリチウム（例えば、フェニルリチウム、ナフチルリチウム、ジメトキシフェニルリチウムなど）、C₁₋₁₀アルキルマグネシウムハライド（例えば、n-ブチルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリドなど）、ジ(C₁₋₁₀アルキル)マグネシウム（例えば、ジ(n-ブチル)マグネシウムなど）などが含まれる。上記有機金属試薬は、無機塩または有機塩（例えば、リチウムクロリド、リチウムブロミド、リチウムヨード、リチウムフロリド、リチウムトリフレート、マグネシウムクロリド、マグネシウムブロミド、マグネシウムトリフレートなど）の存在下に使用してもよく、無機塩または有機塩との混合物として使用してもよい。また、当該有機金属試薬には、例えば、WO 2001/057046の11頁から17頁に記載された、マグネシウム化合物と有機リチウム化合物との混合物または反応生成物、例えば、ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウム、イソプロピルマグネシウ

40

50

ムブロミドとリチウムクロリド、ジブチルマグネシウムとブチルリチウム、ジブチルマグネシウムとエトキシリチウム、ジブチルマグネシウムと t -ブトキシリチウム、ジブチルマグネシウムとリチウムヘキサメチルジシラジド、ブチルマグネシウムブロミドとブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとリチウムクロリド、ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとエトキシリチウム、ブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムとリチウムヘキサメチルジシラジド、イソプロピルマグネシウムブロミドとブチルリチウムとエトキシリチウム、塩化亜鉛とブチルリチウム、ジエチル亜鉛とブチルリチウムの混合物または反応生成物、日本特許公開公報2004-292328Aに記載の有機亜鉛錯体などが含まれる。

【0055】

10

例えば、本発明の工程a)および工程b)においては、有機金属試薬として n -ブチルリチウムが使用される。また、当該有機金属試薬は、2種類以上の試薬を順次反応させて金属錯体を形成させ、それを使用してもよい。例えば、式(II)で示される化合物をブチルリチウムで処理した後、系中にブチルマグネシウムクロリドとブチルリチウムを加え、その後、式(III)で示される化合物と反応させてもよい。

【0056】

本明細書において式 $-SiR^{12}R^{13}R^{14}$ 、式 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ 、および式 $-Si(R^{53})_3$ などにより特定される置換シリル基は、特には限定されず、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリルなどが含まれる。

20

【0057】

工程a)で用いる式(II)の化合物において、 X^1 および X^2 は、例えば、両方とも臭素原子である。また、 P^1 の例としては、例えば、リチウムイオン、水素原子、および例えば、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル(例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチルなど)、アリールメチルオキシ C_{1-6} アルキル(例えば、ベンジルオキシメチルなど)、テトラヒドロピラニル、基 $-Si(R^{53})_3$ (例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリルなど)、アラキル(例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリチルなど)、基 $-B(OR^{55})_2$ などの保護基が挙げられる。

30

【0058】

工程a)での式(II)の化合物の有機金属試薬による処理は、ハロゲン金属交換反応に適した溶媒を使用して行うことができる。当該溶媒の例としては、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、 t -ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素類(例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)、 N,N -テトラメチルエチレンジアミン、 N,N -テトラメチルプロパンジアミン、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒が挙げられる。 P^1 が金属イオンまたは保護基の場合、有機金属試薬は、0.5~1.5当量、例えば、0.8~1.1当量を使用し、 P^1 が水素原子の場合、有機金属試薬は、1.5~3.0当量、例えば、1.8~2.2当量を使用してもよい。

40

【0059】

また、反応の位置選択性向上の観点から、有機金属試薬は少しずつ添加してもよく、例えば、15分以上、好ましくは15~300分、より好ましくは30~300分かけて滴下することにより添加してもよい。また、有機金属試薬の添加は断続的に行ってもよい。上記の添加時間は、1回以上の中断時間を含んでもよく、例えば、1または2回の中断時間(例えば、5~300分間、好ましくは15~120分間)を挟んで添加を2または3回に分けて行ってもよい。

【0060】

また、反応の位置選択性向上の観点から、有機金属試薬の添加完了後、一定量(例えば

50

、当初から反応混合物に含まれる反応基質の量に対して、0.05～0.5当量、好ましくは0.1～0.4当量)のアリールハライドを反応混合物に添加してもよい。アリールハライドとしては、例えば、ヨードベンゼン、ジヨードトルエン、ジブロモトルエン、および反応基質(例えば、2,4-ジブromo-1-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)ベンゼンなど)、好ましくは反応基質を使用することができる。

【0061】

反応の位置選択性向上の観点から、有機金属試薬は、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0の温度で系中に少しずつ(例えば、滴下して)加えることができる。試薬の添加後、一定時間(例えば、0.1～5時間)、適当な温度下、例えば、-80～0、好ましくは、-15～0で撹拌して反応を完了させてもよい。

10

【0062】

反応の位置選択性向上の観点から、 P^1 が金属イオンまたは保護基の場合、有機金属試薬は、1当量未満、例えば0.4～0.9当量、好ましくは0.8当量を添加して、適当な温度にて、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0で、一定時間、例えば、0.1～5時間、好ましくは0.5～2時間、反応混合物を撹拌してもよく、その後さらに有機金属試薬を、例えば0.1～0.7当量、好ましくは0.3当量追加し、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0で、一定時間、例えば、0.1～5時間、好ましくは0.5～2時間、反応混合物を撹拌してもよい。ここで、当量数は、反応基質である式(II)の化合物に対するモル当量を表す。なお、本明細書において「当量」は、特に言及がない限り、モル当量を意味する。

20

【0063】

反応の位置選択性向上の観点から、 P^1 が水素原子の場合、有機金属試薬は、2当量未満、例えば1.4～1.9当量、好ましくは1.8当量を添加して、適当な温度にて、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0で、一定時間、例えば、0.1～5時間、好ましくは0.5～2時間、反応混合物を撹拌してもよく、その後さらに有機金属試薬を、例えば0.1～0.7当量、好ましくは0.3当量追加し、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0で、一定時間、例えば、0.1～5時間、好ましくは0.5～2時間、反応混合物を撹拌してもよい。ここで、当量数は、反応基質である式(II)の化合物に対するモル当量を表す。

30

【0064】

工程a)の反応では、複数の反応点を有する式(II)の化合物の X^1 において優先的にハロゲン金属交換反応が起こり、その結果、 X^2 におけるハロゲン金属交換反応に由来する副生成物を上回る量の目的の式(IVa)の化合物を与える。この点において、当該反応は位置選択的である。工程a)の位置選択性は特に限定されないが、例えば、目的物：副生成物の比が、10：1以上、好ましくは30：1以上である。

【0065】

また、 C_{1-10} アルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、またはt-ブチルリチウムなど)、アリールリチウム(例えば、フェニルリチウム、ナフチルリチウム、ジメトキシフェニルリチウムなど)を用いて行われたハロゲン金属交換反応の後に、別種の有機金属試薬(例えば、n-ブチルマグネシウムクロリドとn-ブチルリチウム、またはジブチルマグネシウムなど)を加え、適当な温度にて、例えば、-80～30、好ましくは-60～25、特に-15～0で、一定時間、例えば、0.1～5時間、好ましくは0.5～2時間、反応混合物を撹拌した後、錯体を形成させてもよい。

40

【0066】

本発明の1つの態様において、工程a)で P^1 が水素原子である式(II)の化合物が使用される。

工程a)で用いる式(III)の化合物において、 P^2 、 P^3 、 P^4 、および P^5 の例としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル(例えば、メトキシメチル、エ

50

トキシメチル、1-メトキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチルなど)、アリールメチルオキシC₁₋₆アルキル(例えば、ベンジルオキシメチルなど)、テトラヒドロピラニル、基-Si(R⁵³)₃(例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルなど)、アラルキル(例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリフェニルメチルなど)、基-B(OR⁵⁵)₂、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなど)、t-ブチルなどの保護基が挙げられる。また、P⁴およびP⁵は一緒になって、2つのヒドロキシ基を保護して環を形成する2価の基(例えば、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CHPh-など)であってもよい。

10

【0067】

有機金属試薬で処理した式(II)の化合物の式(III)の化合物との反応は、例えば、適当な溶媒中の式(II)の化合物の溶液を、適当な温度下、例えば、-100~0、好ましくは-90~-30、特に-80~-40で、式(III)の化合物(例えば、1.0~1.1当量)を含む反応混合物中に少しずつ(例えば、滴下して)加えることにより行うことができる。適当な溶媒の例としては、例えば、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)など、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒などが挙げられる。式(II)の化合物の添加後、一定時間(例えば、0.5~5時間)、適当な温度下、例えば、-80~-40で攪拌して反応を完了させてもよい。

20

【0068】

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

【0069】

本発明の製造方法は、式(IVa)の化合物に保護基を導入して、P⁶がヒドロキシ基の保護基である式(IVb)の化合物を得る工程を含んでいてもよい。当該工程における保護基の導入は、例えば、式(III)の化合物に有機金属試薬で処理した式(II)の化合物を添加した後の反応混合物に、保護基を導入するための試薬(例えば、1.0~2.0当量)、および必要に応じて適量(例えば、0.1~1.0当量)の塩基、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、エチルジイソプロピルアミンなどを、適当な温度下、例えば、-100~0、好ましくは-90~-60、特に-80~-75で加えることにより行うことができる。試薬の添加後または試薬添加に続く昇温後、一定時間(例えば、0.1~5時間)攪拌して反応を完了させてもよい。

30

【0070】

保護基を導入するための試薬としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、t-ブチルジメチルシリルクロリド、イソプロピルジメチルシリルクロリド、t-ブチルジフェニルシリルクロリドなどのシリル化剤、ヨウ化メチル、ベンジルブロミドなどのアルキルハライド、ピバロイルクロリドなどの酸ハライド、メトキシメチルクロリド、エトキシメチルクロリドなどのC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルハライドなどが挙げられる。式(IVa)の化合物のP¹が金属イオンまたは水素原子の場合には、当該工程において適当な試薬の量を使用することにより、当該箇所に保護基を導入してP¹がヒドロキシ基の保護基である式(IVb)の化合物を得ることもできる。したがって、本発明の1つの態様において、工程b)において、P⁶がヒドロキシ基の保護基である(IVb)の化合物が使用される。

40

【0071】

50

この保護基導入反応は慣用の手法により後処理を行うことができ、得られる生成物は慣用の手法により精製することにより式(IVb)の化合物を得ることができる。しかし、製造工程の簡略化、使用する溶媒量の抑制、製造コストの抑制などの観点から、この反応についても後処理を行うことなく次の工程を行うことが好ましい。

【0072】

工程b)での式(IVb)の化合物の有機金属試薬による処理は、ハロゲン金属交換反応に適した溶媒を使用して行ってもよい。当該溶媒の例としては、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素類(例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)など、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒が挙げられる。前工程で後処理を行わない場合は、前工程の溶媒をそのまま使用することができる。

10

【0073】

有機金属試薬は、0.3~4.0当量、例えば、1.0~3.0当量、好ましくは1.1~2.1当量を使用することができる。

当該有機金属試薬は、例えば、-100~30、好ましくは-90~-10、特に-90~-70の温度下で系中に少しずつ(例えば、滴下して)加えることができる。有機金属試薬の添加後、適当な温度下、例えば、-100~30、好ましくは-90~-10、特に-90~-70で、一定時間、例えば、0.1~5時間、好ましくは0.5~2時間、反応を撹拌してもよい。

20

【0074】

有機金属試薬で処理した式(IVb)の化合物と式(V)の化合物の反応は、例えば、適当な溶媒中の式(V)の化合物の溶液を、適当な温度下、例えば、-100~30、好ましくは-90~-10、特に-80~-70で、式(IVb)の化合物を含む反応混合物中に加えることにより行うことができる。ここで、式(V)の化合物は、1.0~15.0当量、例えば、1.0~5.0当量、好ましくは1.1~2.2当量を使用することができる。適当な溶媒の例としては、例えば、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素類(例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)など、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒が挙げられる。式(V)の添加後、一定時間(例えば、0.1~5時間)、適当な温度下、例えば、-90~0で撹拌して反応を完了させてもよい。

30

【0075】

工程b)の反応は慣用の手法により後処理を行うことができ、得られる生成物を慣用の手法により精製して式(VI)の化合物を得ることができる。製造工程の簡略化、使用する溶媒量の抑制、製造コストの抑制などの観点から、後処理をして得られる粗生成物を特に精製することなく次の工程を行うことが好ましい。

【0076】

式(VI)の化合物において P^1 がヒドロキシ基の保護基である場合は、工程c)の段階(1)の前に脱保護を行うことにより、 P^1 が水素原子である化合物に変換される。本発明の1つの態様において、当該脱保護により、 $P^2 \sim P^6$ として導入されている保護基も除去される。脱保護は、当該技術分野において知られた方法により行うことができ、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などの、酸またはルイス酸；水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基；ブチルリチウム、グリニャール試薬などの有機金属試薬；水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムホウ素、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属ヒドリド試薬；三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体-エタントール、ハロゲン化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム、ハロゲン化アルミニウム-チオール、ハロゲン化アルミニウム-スルフィドなどのルイス酸

40

50

と求核試剤を組み合わせた試薬；炭素担持パラジウム、白金、均一系パラジウム錯体、均一系ルテニウム錯体、均一系ロジウム錯体などの触媒を使用する水素添加などを使用して行うことができる。

【0077】

段階(1)の処理により、スピロ環構造が形成する。段階(1)の反応は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、酢酸エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルなど)、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、水、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒中で、適当な温度下、例えば、 $-20 \sim 100$ 、好ましくは $0 \sim 80$ 、特に $20 \sim 30$ で行うことができる。反応時間は適宜設定することができるが、例えば、 $0.5 \sim 15$ 時間、好ましくは $2 \sim 10$ 時間程度である。使用できる酸は特に限定されず、ルイス酸を使用してもよい。その具体例としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などが挙げられる。

10

【0078】

本発明の1つの態様において、段階(1)の酸性条件下での処理により、 $P^1 \sim P^6$ として導入された保護基の除去と、スピロ環の形成を同時に行うことができる。

工程c)の段階(2)の還元反応は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルなど)、アセトン、水、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒中で、適当な温度下、例えば、 $-80 \sim 80$ 、好ましくは $-30 \sim 70$ 、特に $-20 \sim 60$ で行うことができる。反応時間は適宜設定することができるが、例えば、 $0.5 \sim 24$ 時間、好ましくは $5 \sim 15$ 時間程度である。当該還元反応は、式(VI)の化合物の2つのベンゼン環を連結する炭素原子上のヒドロキシ基を除去するために適当な還元剤および/または触媒を使用するものであれば特に限定されず、例えば、水素雰囲気下での金属触媒(例えば、炭素担持パラジウム、白金、均一系パラジウム錯体、均一系ルテニウム錯体、均一系ロジウム錯体)；ルイス酸と組み合わせたヒドリド型還元剤(例えば、塩化アルミニウム-水素化ホウ素ナトリウム、トリフルオロ酢酸-トリエチルシラン)などを使用することができる。

20

30

【0079】

本発明の1つの態様において、段階(2)の還元反応により、 $P^1 \sim P^6$ に導入された保護基の除去と、ヒドロキシ基の除去を同時に行うことができる。工程c)の段階(1)および(2)はいずれを先に行ってもよく、また、 P^1 または $P^1 \sim P^6$ の脱保護を行う場合は、段階(1)より前の任意の段階で行うことができる。

【0080】

本発明の製造方法は、工程c)で得られた化合物に含まれる任意の保護基を除去する工程をさらに含んでもよく、また、本発明の製造方法により得られる式(I)の化合物を、式(I)の別の化合物に変換する工程をさらに含んでもよい。

40

【0081】

本発明の1つの態様において、工程a)およびb)はいわゆるワンポット反応、すなわち、後処理や精製を行うことなく必要な試薬などを順次加えていくことにより行うことができる。したがって、本発明の製造方法は、良好な収率で目的物を得ることができることに加え、ワンポット反応を行うことにより、製造工程の簡略化、使用する溶媒量の抑制、製造コストの抑制などを図ることができる点においても非常に優れている。

【0082】

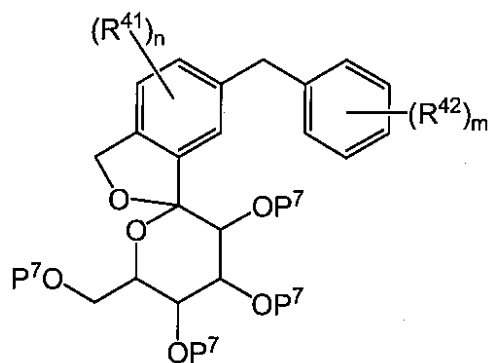
本発明の別の側面によれば、高純度の本明細書に記載した式(I)の化合物の製造方法であって；

工程d)式(I)の化合物を、式(X)：

50

【 0 0 8 3 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 8 4 】

[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 m 、および n は、本明細書において定義したとおりであり、 P^7 は、ヒドロキシ基の保護基である]

の化合物に変換する工程；

工程 e) 式 (X) の化合物を結晶化し、再結晶により精製する工程；

工程 f) 式 (X) の化合物から保護基を除去し、高純度の式 (I) の化合物を得る工程

；を含む、前記製造方法が提供される。

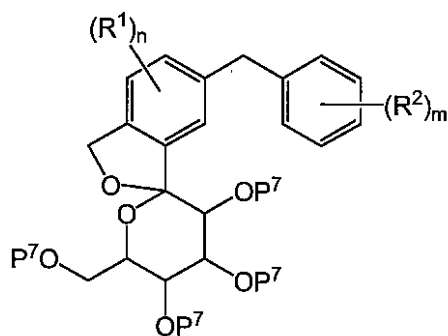
20

【 0 0 8 5 】

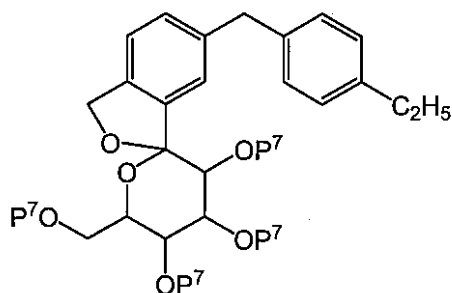
上記式 (X) の化合物には、例えば、式 (X a) および (X b) の化合物が含まれる：

【 0 0 8 6 】

【 化 1 2 】



(X a)



(X b)

30

【 0 0 8 7 】

P^7 として定義される「ヒドロキシ基の保護基」は、通常ヒドロキシ基の保護基として使用される基であれば特に限定されず、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2006年)」に記載された保護基が含まれる。ヒドロキシ基の保護基の例としては、1以上の R^{51} により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、1以上の R^{52} により置換されていてもよい飽和、部分不飽和、または不飽和のヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 $-Si(R^{53})_3$ 、 $-C(=O)R^{54}$ 、 $-B(OR^{55})_2$ など基が挙げられ、 $R^{51} \sim R^{55}$ は既に定義したとおりである。

40

【 0 0 8 8 】

本発明の1つの態様において、 P^7 が、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ から選択され、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、既に定義したとおりである。

【 0 0 8 9 】

工程 d) の保護基導入反応は、当該技術分野で知られた方法により行うことができ、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups i

50

n Organic Synthesis” (第4版, John Wiley & Sons 2006年)」に記載の試薬および反応条件を使用することができる。反応で使用する溶媒の例としては、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、酢酸エステル (例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルなど)、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、水など、および2以上の前記溶媒を含む混合溶媒が挙げられる。

【0090】

導入する保護基に応じて、保護基導入のための試薬を選択することができ、例えば、C₁-₆アルキルカルボニルクロリド、C₁-₆アルコキシカルボニルクロリド、C₁-S_iR²₃R²₄R²₅などを、水酸基に対して1.0~4.0当量、好ましくは1.0~3.0当量を使用することができ、必要に応じて、塩基を使用してもよい。塩基の例としては、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、エチルジイソプロピルアミン、ルチジン、モルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。好ましくは、1-メチルイミダゾールを使用してもよい。反応温度は特に限定されないが、例えば、-20~50、好ましくは-10~25であり、一定時間、例えば、1~10時間、好ましくは2~4時間、反応を撹拌してもよい。

【0091】

工程e)における結晶化は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘプタン、トルエン、もしくは水、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒を使用して行うことができる。また当該工程の再結晶は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘプタン、トルエン、もしくは水、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒を使用して、当該技術分野で知られた方法により行うことができる。

【0092】

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

【0093】

本発明の1つの態様において、工程d)における式(I)の化合物として、本明細書で定義した工程a)~c)を含む製造方法により得られる粗生成物を使用される。前記の工程a)~c)は、精製を行うことなく目的物を製造することが可能であることから、高度の精製を行うことができる工程d)~f)を組み合わせることは、製造の効率化の観点から非常に有利である。また、工程d)~f)は、式(I)の化合物のその他の製造方法と組み合わせてもよい。

【0094】

本発明において「高純度」とは、工程d)の原料として使用する式(I)の化合物よりも純度が向上していることを意味する。高純度の式(I)の化合物としては、例えば、純度が90.0重量%以上、好ましくは97.0重量%以上の式(I)の化合物が挙げられる。

10

【0095】

本発明の1つの態様において、本発明の製造方法は、工程f)で得られる高純度の式(I)の化合物をさらに結晶化する工程を含む。結晶化において使用される溶媒としては、例えば、水、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、1-ヘキサノール)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル)、エステル類(例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ヘキシル)、アミド類(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジブチルホルムアミド)、ハロゲン化炭化水素(例えば、1-クロロヘキサン)、炭化水素類(例えば、n-プロピルベンゼン、ヘキシルベンゼン、ヘプタン、トルエン)、ケトン類(例えば、アセトン、2-ブタノン、2-ヘプタノン)、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシドから選択される溶媒、またはその混合液が挙げられる。

20

【0096】

得られた式(I)の化合物は再結晶によりさらに精製してもよい。再結晶に使用できる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、または1-ヘキサノール)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、またはジイソプロピルエーテル)、エステル類(例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、または酢酸ヘキシル)、アミド類(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、またはN,N-ジブチルホルムアミド)、ハロゲン類(例えば、1-クロロヘキサン)、炭化水素類(例えば、n-プロピルベンゼン、ヘキシルベンゼン、ヘプタン、またはトルエン)、ケトン類(例えば、アセトン、2-ブタノン、2-ヘプタノン)、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシドから選択される溶媒、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒などが挙げられる。

30

【0097】

本発明の別の態様において、nが0であり、mが0または1であり、R²はC₁₋₄アルキルである高純度の式(I)の化合物が製造される。また、本発明の別の態様において、nが0であり、mが0または1であり、R²はC₁₋₄アルキルである高純度の式(I)の化合物の結晶が製造される。

40

【0098】

上記工程d)~f)を含む本発明の製造方法は、操作が煩雑で、多量の溶媒および吸着剤が必要となるカラムクロマトグラフィーなどの精製方法を行うことなく、高純度の式(I)の化合物を製造でき、製造方法の効率化、製造コストの抑制の観点から有用である。また、医薬品として使用される化合物から不純物を効率的に除去する方法は非常に重要であり、本発明の製造方法は安全な医薬品を安定して提供するためにも有用である。

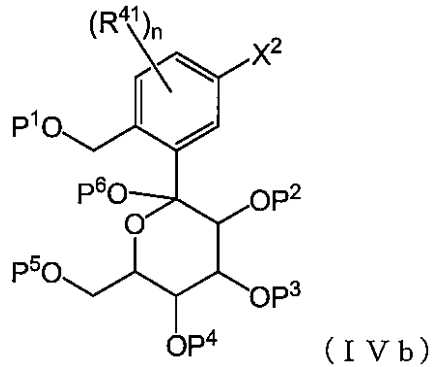
【0099】

50

本発明のさらに別の側面によれば、式 (I V b) :

【 0 1 0 0 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 0 1 】

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

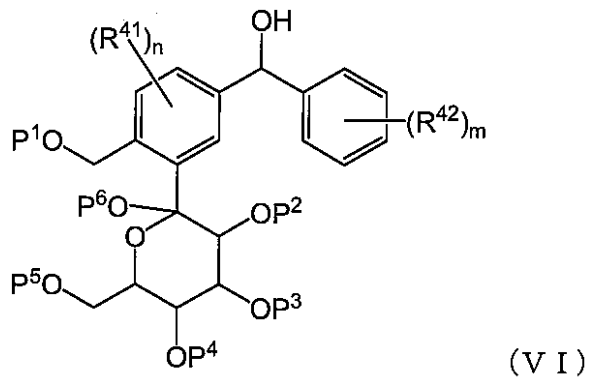
の化合物が提供される。当該化合物は、式 (I) の化合物の合成中間体として有用である。

【 0 1 0 2 】

本発明のさらに別の側面によれば、式 (V I) :

【 0 1 0 3 】

【 化 1 4 】



20

30

【 0 1 0 4 】

[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 m 、 n 、 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 、 P^5 、および P^6 は、既に定義したとおりである]

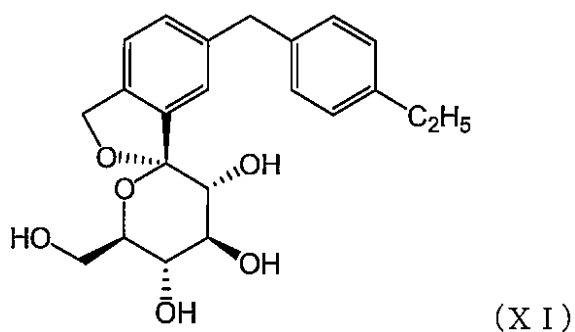
の化合物が提供される。当該化合物もまた、式 (I) の化合物の合成中間体として有用である。

【 0 1 0 5 】

本発明のさらに別の側面によれば、式 (X I) :

【 0 1 0 6 】

【 化 1 5 】



40

50

【0107】

の化合物の結晶が提供される。本発明の1つの態様において、当該結晶は1水和物である。ここで、1水和物とは、医薬品が通常保存・使用される環境下（温度、相対湿度など）で、安定して約1当量の水分を保持する結晶であれば特に限定されない。上記側面の1つの態様において、当該結晶は酢酸ナトリウム共結晶または酢酸カリウム共結晶として提供される。また、本発明のさらに別の側面によれば、高純度の式（XI）の化合物の1水和物結晶が提供される。

【0108】

本発明の1水和物結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、 3.5° 、 6.9° 、および 13.8° 付近、具体的には、 3.5° 、 6.9° 、 13.8° 、 16.0° 、 17.2° 、および 18.4° 付近、より具体的には 3.5° 、 6.9° 、 10.4° 、 13.8° 、 16.0° 、 17.2° 、 18.4° 、 20.8° 、 21.4° 、および 24.4° 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有することを特徴とする。本発明の酢酸ナトリウム共結晶は粉末X線回折パターンにおいて、 4.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、および 19.6° 付近、より具体的には 4.9° 、 8.7° 、 9.3° 、 11.9° 、 12.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、 17.7° 、 19.6° 、 21.6° 、および 22.0° 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有することを特徴とする。本発明の酢酸カリウム共結晶は粉末X線回折パターンにおいて、 5.0° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° および 25.2° 付近、より具体的には 5.0° 、 10.0° 、 10.4° 、 12.4° 、 14.5° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° 、 21.4° 、および 25.2° 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有することを特徴とする。ここで、粉末X線回折パターンは通常の方法により測定することができる。また、本発明の結晶の粉末X線回折ピークの回折角の値は、測定条件および試料の状態によって、誤差が見込まれる。例えば ± 0.2 程度の誤差が見込まれる。

【0109】

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

【0110】

本発明の酢酸ナトリウム共結晶は、例えば、メタノール、イソプロパノール、1-ヘキサノール、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ヘキシル、2-ブタノン、2-ヘプタノン、n-プロピルベンゼン、ヘキシルベンゼン、および1-クロロヘキサンから選択される溶媒から、または2以上の当該溶媒の混合溶媒から、好ましくはメタノールとイソプロパノールの混合溶媒から結晶化することにより得ることができる。本発明の酢酸カリウム共結晶は、例えば、メタノール、イソプロパノール、1-ヘキサノール、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジブチルホルムアミド、アセトン、およびジイソプロピルエーテルから選択される溶媒から、または2以上の当該溶媒の混合溶媒から、好ましくはメタノールとイソプロパノールの混合溶媒から得ることができる。

【0111】

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

【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】図1は、試験例1にて測定した水分吸着等温線の測定結果の一例である。

【図 2】図 2 は、試験例 5 の測定条件 1 にて測定した 1 水和物結晶の粉末 X 線回折の測定結果の一例である。

【図 3】図 3 は、試験例 5 の測定条件 2 にて測定した 1 水和物結晶の粉末 X 線回折の測定結果の一例である。

【図 4】図 4 は、試験例 5 にて測定したアモルファス体の粉末 X 線回折の測定結果の一例である。

【図 5】図 5 は、試験例 5 にて測定した酢酸ナトリウム共結晶の粉末 X 線回折の測定結果の一例である。

【図 6】図 6 は、試験例 5 にて測定した酢酸カリウム共結晶の粉末 X 線回折の測定結果の一例である。

10

【実施例】

【0113】

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

NMR は、核磁気共鳴装置 JNM-ECF-500 (JEOL 製)、または JNM-ECF-400 (JEOL 製) を用いて測定した。質量分析は、質量分析装置 LCT Premier XE (Waters 製) を用いて測定した。分取高速液体クロマトグラフィーは、ジエールサイエンス分取システムを用いた。高速液体クロマトグラフィーは、Agilent 1100 (Agilent 製) を用いた。水分測定は、KF 分析装置 型式 KF-100 (微量水分測定装置 三菱化学社製) を用いた。なお、生成物を精製なしで次の工程に使用する場合は、生成物の一部を取るか、または別途同じ手法で調製した生成物を適宜精製し、その後に NMR を測定した。

20

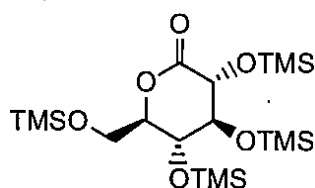
【0114】

[実施例 1] 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの合成

工程 1 : 3, 4, 5 - トリス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - テトラヒドロピラン - 2 - オンの合成

【0115】

【化 16】



30

【0116】

D - (+) - グルコノ - 1, 5 - ラクトン (7.88 kg)、N - メチルモルホリン (35.8 kg) のテトラヒドロフラン (70 kg) 溶液に、トリメチルシリルクロリド (29.1 kg) を 40 以下で加えた後、30 ~ 40 で 2 時間攪拌した。この液を 0 に冷却し、トルエン (34 kg) および水 (39 kg) を加えて有機層を分離した。この有機層を 5 % リン酸二水素ナトリウム水溶液 (39.56 kg) で 2 回、水 (39 kg) で 1 回洗浄し、溶媒を減圧留去し、標題化合物を油状物として得た。生成物は、さらに精製することなく以下の工程 3 に使用した。

40

【0117】

^1H - NMR (CDCl_3) : 0.13 (9H, s), 0.17 (9H, s), 0.18 (9H, s), 0.20 (9H, s), 3.74 - 3.83 (3H, m), 3.90 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 4.17 (1H, dt, $J = 2.5, 8.0\text{ Hz}$)。

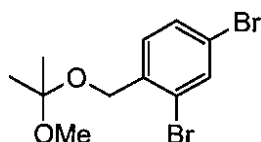
【0118】

工程 2 : 2, 4 - ジブromo - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンの合成

50

【 0 1 1 9 】

【 化 1 7 】



【 0 1 2 0 】

窒素雰囲気下、2,4-ジブロモベンジルアルコール(40g、0.15mol)のテトラヒドロフラン溶液(300ml)に、2-メトキシプロペン(144ml、1.5mol)を室温で加えた後、0℃に冷却した。0℃にて、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(75mg、0.30mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。続いて、反応混合物を、0℃に冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、トルエンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物を油状物として定量的に得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

10

【 0 1 2 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (6H, s)、3.22 (3H, s)、4.48 (2H, s)、7.42 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$)、7.44 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0\text{ Hz}$)、7.68 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$)。

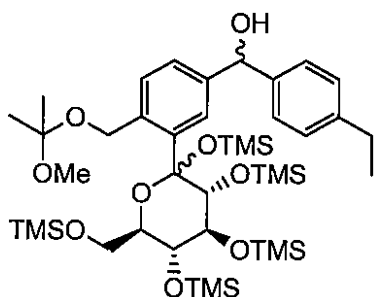
【 0 1 2 2 】

工程3：2,3,4,5-テトラキス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-2-(5-(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル-2-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)フェニル)テトラヒドロピランの合成

20

【 0 1 2 3 】

【 化 1 8 】



30

【 0 1 2 4 】

窒素雰囲気下、前工程にて得られた2,4-ジブロモ-1-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)ベンゼン(70g、207mmol)を、トルエン(700mL)、およびt-ブチルメチルエーテル(70ml)に溶解させ、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.65M、138ml、227mmol)を0℃にて30分間で滴下した。0℃にて1.5時間攪拌した後、この溶液を、3,4,5-トリス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-テトラヒドロピラン-2-オン(実施例1、108g、217mol)のテトラヒドロフラン溶液(507ml)に-78℃にて滴下し、同温で2時間攪拌した。この溶液にトリエチルアミン(5.8ml、41mmol)、トリメチルシリルクロリド(29.6ml、232mmol)を加え、0℃に昇温して1時間攪拌し、2,3,4,5-テトラキス(トリメチルシリルオキシ)-6-トリメチルシリルオキシメチル-2-(5-ブロモ-2-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)フェニル)テトラヒドロピランを含む溶液を得た。

40

【 0 1 2 5 】

得られた溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.65M、263ml、434mmol)を滴下し、同温で30分攪拌した。4-エチルベンズアルデヒド(62ml、455mmol)を-78℃で滴下し、同温で2時間攪拌した。反応

50

混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を水洗後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物を含む生成物を油状物として得た(238g)。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0126】

得られた油状物の一部を、高速液体クロマトグラフィー(カラム; Inertsil ODS-3、20mm I.D. × 250mm; アセトニトリル、30mL/分)により精製し、標題の化合物を4種類のジアステレオマー(各2種類のジアステレオマーを含む2つの混合物)として得た。

【0127】

ジアステレオマー1および2の混合物:

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : -0.47 (4.8H, s)、-0.40 (4.2H, s)、-0.003 ~ 0.004 (5H, m)、0.07 - 0.08 (1.3H, m)、0.15 - 0.17 (1.8H, m)、1.200および1.202 (3H, each t, $J = 8.0\text{Hz}$)、1.393および1.399 (3H, each s)、1.44 (3H, s)、2.61 (2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$)、3.221および3.223 (3H, each s)、3.43 (1H, t, $J = 8.5\text{Hz}$)、3.54 (1H, dd, $J = 8.5, 3.0\text{Hz}$)、3.61 - 3.66 (1H, m)、3.80 - 3.85 (3H, m)、4.56および4.58 (1H, each d, $J = 12.4\text{Hz}$)、4.92および4.93 (1H, each d, $J = 12.4\text{Hz}$)、5.80および5.82 (1H, each d, $J = 3.0\text{Hz}$)、7.14 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.28 - 7.35 (3H, m)、7.50 - 7.57 (2H, m)。

【0128】

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 875 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

ジアステレオマー3および4の混合物:

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, トルエン- d_8 , 80) : -0.25 (4H, s)、-0.22 (5H, s)、0.13 (5H, s)、0.16 (4H, s)、0.211および0.214 (9H, each s)、0.25 (9H, s)、0.29 (9H, s)、1.21 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)、1.43 (3H, s)、1.45 (3H, s)、2.49 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$)、3.192および3.194 (3H, each s)、3.91 - 4.04 (4H, m)、4.33 - 4.39 (2H, m)、4.93 (1H, d, $J = 14.5\text{Hz}$)、5.10 - 5.17 (1H, m)、5.64および5.66 (1H, each s)、7.03 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.28 - 7.35 (3H, m)、7.59 - 7.64 (1H, m)、7.87 - 7.89 (1H, m)。

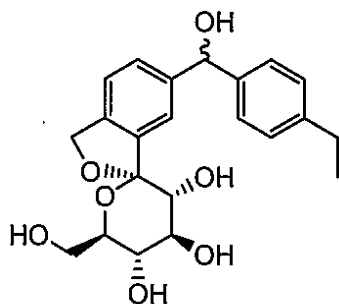
【0129】

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 875 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

工程4: 1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルコピラノースの合成

【0130】

【化19】



【0131】

窒素雰囲気下、前工程で得られた2, 3, 4, 5-テトラキス(トリメチルシリルオキ

10

20

30

40

50

シ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - 2 - (5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) フェニル) テトラヒドロピランを含む油状物 (238 g) をアセトニトリル (693 ml) に溶解させ、水 (37 ml) および 1 N HCl 水溶液 (2.0 ml) を加え、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応混合物に水 (693 ml) および n - ヘプタン (693 ml) を加え、水層を分離した。水層をさらに n - ヘプタン (693 ml) で 2 回洗浄後、減圧下に水を留去し、水および標題化合物 (ジアステレオマー混合物) を含む油状物を得た (187 g)。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0132 】

^1H - NMR (500 MHz, CD_3OD) : 1.200 (3 H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 1.201 (3 H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 2.61 (2 H, q, $J = 7.7\text{ Hz}$), 3.44 - 3.48 (1 H, m), 3.63 - 3.68 (1 H, m), 3.76 - 3.84 (4 H, m), 5.09 (1 H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 5.15 (1 H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 5.79 (1 H, s), 7.15 (2 H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.24 および 7.25 (1 H, それぞれ d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2 H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.36 (1 H, dd, $J = 8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.40 - 7.42 (1 H, m)。

10

【 0133 】

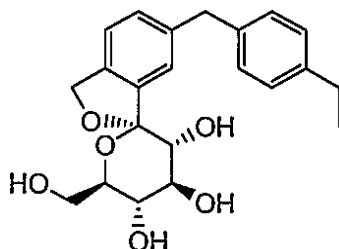
MS (ESI⁺) : 425 [M + Na]⁺。

工程 5: 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノース (粗生成物) の合成

20

【 0134 】

【 化 20 】



30

【 0135 】

前工程で得た 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースを含む油状物 (187 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (693 ml) 溶液に、5% Pd / C (26 g, 6.2 mmol, 含水率 53%) を加え、水素雰囲気下にて室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物を含む油状物を得た (59 g)。得られた化合物の純度を、高速液体クロマトグラフィーにより測定した面積の比として算出したところ、85.7% であった。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0136 】

40

^1H - NMR (CD_3OD) : 1.19 (3 H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.59 (2 H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.42 - 3.46 (1 H, m), 3.65 (1 H, dd, $J = 5.5, 12.0\text{ Hz}$), 3.74 - 3.82 (4 H, m), 3.96 (2 H, s), 5.07 (1 H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 5.13 (1 H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 7.08 - 7.12 (4 H, m), 7.18 - 7.23 (3 H, m)。

【 0137 】

MS (ESI⁺) : 387 [M + 1]⁺。

高速液体クロマトグラフィーの測定条件:

カラム: Cadenza CD - C18 50 mm P / NCD032

移動相: A 液: H_2O , B 液: MeCN

50

グラジェント操作：B液：5%から100%（6分間）、100%（2分間）

流速：毎分1.0 mL

温度：35.0

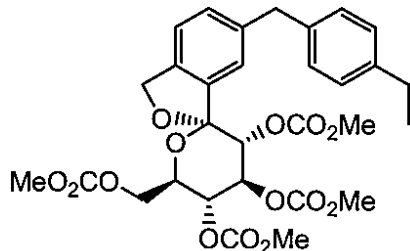
検出波長：210 nm

工程6：1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-メトキシカルボニル-

-D-グルコピラノースの合成

【0138】

【化21】



10

【0139】

窒素雰囲気下、前工程で得られた1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルコピラノースを含む油状物（59 g）および4-(ジメチルアミノ)ピリジン（175 g、1.436 mmol）のアセトニトリル（1040 mL）溶液に、クロロギ酸メチル（95 mL、1.231 mmol）を0℃にて滴下し、室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸イソプロピルで抽出した。有機層を3%硫酸水素カリウム水溶液-20%塩化ナトリウム水溶液にて3回洗浄、20%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール（943 mL）を加え、75℃に加熱し残渣を溶解させた。60℃に冷却し、標題化合物の種結晶を加えた後、室温に冷却し、1時間攪拌した。固体析出を確認後、水（472 mL）を加え、室温にて2時間攪拌した。得られた結晶をろ過し、水およびエタノール（1:1）の混合溶媒で洗浄後減圧下乾燥し、標題化合物（94 g）を得た。得られた標題化合物（91 g）に再度、エタノール（1092 mL）を加え、75℃に加熱し、溶解させた。60℃に冷却し、標題化合物の種結晶を加えた後、室温に冷却し、1時間攪拌した。固体析出を確認後、水（360 mL）を加え、室温にて2時間攪拌した。得られた結晶をろ過し、水およびエタノール（1:1）の混合溶媒で洗浄後減圧下乾燥し、標題化合物を得た〔83 g、工程3で使用した2, 4-ジブプロモ-1-(1-メトキシ-1-メチルエトキシメチル)ベンゼンからの通算収率68%〕。

20

30

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、2.60 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、3.50 (3H, s)、3.76 (3H, s)、3.77 (3H, s)、3.81 (3H, s)、3.96 (2H, s)、4.23 (1H, dd, $J = 2.5, 11.8 \text{ Hz}$)、4.33 (1H, dd, $J = 4.5, 12.0 \text{ Hz}$)、4.36 - 4.40 (1H, m)、5.11 - 5.20 (3H, m)、5.41 (1H, d, $J = 10.0 \text{ Hz}$)、5.51 (1H, t, $J = 10.0 \text{ Hz}$)、7.07 - 7.11 (4H, m)、7.14 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、7.19 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8 \text{ Hz}$)、7.31 (1H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$)。

40

【0141】

MS (ESI^+) : 619 [$\text{M} + 1$] $^+$ 、636 [$\text{M} + 18$] $^+$ 。

なお、工程6とは別に、種結晶を用いなかったことを除き工程6と同様の方法を行ったところ、表題の化合物を結晶として得た。

【0142】

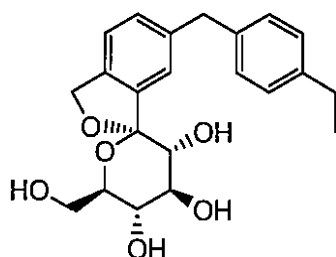
工程7：1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)メチル-2-(

50

ヒドロキシメチル)フェニル] - - D - グルコピラノースの合成

【 0 1 4 3 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 4 4 】

1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - メトキシカルボニル - - D - グルコピラノース (湿性粉末 8.92 kg、乾燥粉末換算 8.00 kg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (28 kg) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (4 mol / L、30.02 kg) を 20 以下に加えて、1 時間攪拌した。この混合物に水 (8.0 kg) を加えて分液した後に、有機層に 25 % 塩化ナトリウム水溶液 (40 kg) および酢酸エチル (36 kg) を加えた。取り出した有機層を 25 % 塩化ナトリウム水溶液 (40 kg) で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣の純度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した面積の比として算出したところ、98.7 % であった。この残渣にアセトン (32.0 kg) および水 (0.8 kg) を加え、減圧下で溶媒を留去した。残渣にアセトン (11.7 kg) および水 (15.8 kg) を加え溶解させ、溶液を 5 以下に冷却した。この溶液に水 (64 kg) を 10 以下に加え、10 以下で 1 時間攪拌した後、得られた結晶を遠心分離し、アセトン (1.3 kg) と水 (8.0 kg) の混合液で洗浄した。この湿性粉末を通気温度 13 ~ 16 °C、相対湿度 24 ~ 33 % の条件下において 8 時間通気乾燥し、標題の化合物 (3.94 kg) を 1 水和物結晶 (水分量 : 4.502 %) として得た。得られた化合物の純度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した面積の比として算出したところ、99.1 % であった。

20

【 0 1 4 5 】

^1H - NMR (CD_3OD) : 1.19 (3 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、2.59 (2 H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、3.42 - 3.46 (1 H, m)、3.65 (1 H, dd, $J = 5.5, 12.0 \text{ Hz}$)、3.74 - 3.82 (4 H, m)、3.96 (2 H, s)、5.07 (1 H, d, $J = 12.8 \text{ Hz}$)、5.13 (1 H, d, $J = 12.8 \text{ Hz}$)、7.08 - 7.12 (4 H, m)、7.18 - 7.23 (3 H, m)。

30

【 0 1 4 6 】

MS (ESI⁺) : 387 [M + 1]⁺。

高速液体クロマトグラフィー測定条件 :

カラム : Cap cell pack ODS UG - 120 (4.6 mm I.D. × 150 mm, 3 μm, 資生堂製)

移動相 : A 液 : H_2O 、B 液 : MeCN

40

移動相の送液 : A 液および B 液の混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

【 0 1 4 7 】

【表 1】

注入後からの時間 (分)	A 液 (%)	B 液 (%)
0～15	90→10	10→90
15～17.5	10	90
17.5～25	90	10

【0148】

流速：毎分 1.0 mL

温度：25.0

検出波長：220 nm

水分量の測定方法：

分析法：電量滴定法

KF 分析装置：微量水分測定装置 三菱化学社製 型式 KF-100

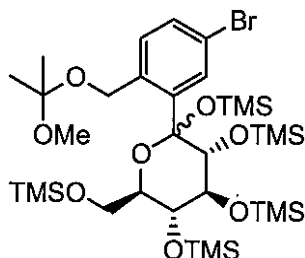
陽極液：アクアミクロン AX (三菱化学製)

陰極液：アクアミクロン CXU (三菱化学製)

【実施例 2】2, 3, 4, 5 - テトラキス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - 2 - (5 - ブロモ - 2 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル)フェニル)テトラヒドロピランの合成

【0149】

【化 23】



【0150】

実施例 1 の工程 3 の操作に従って、2, 4 - ジブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル)ベンゼンを、n - プチルリチウムのヘキサン溶液、3, 4, 5 - トリス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - テトラヒドロピラン - 2 - オン、トリエチルアミン、およびトリメチルシリルクロライドで処理した。反応混合物を後処理に付し、得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (カラム；Inertsil ODS-3、20 mm I.D. × 250 mm；アセトニトリル、30 mL / 分) により精製して、標題の化合物を 2 種類のジアステレオマーとして単離した。

【0151】

ジアステレオマー 5：

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) : -0.30 (9H, s)、0.095 (9H, s)、0.099 (9H, s)、0.16 (9H, s)、0.17 (9H, s)、1.41 (3H, s)、1.43 (3H, s)、3.20 (3H, s)、3.37 - 3.44 (2H, m)、3.62 (1H, dd, $J = 10.5, 7.5$ Hz)、3.81 - 3.89 (3H, m)、4.62 (1H, d, $J = 13.2$ Hz)、4.81 (1H, d, $J = 13.2$ Hz)、7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz)、7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.70 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【0152】

MS (ESI⁺) : 819 [M + Na]⁺。

ジアステレオマー 6：

^1H -NMR (500 MHz, トルエン- d_8 , 80) : -0.16 (9H, s)、0.18 (9H, s)、0.22 (9H, s)、0.23 (9H, s)、0.29 (9H, s)、1.405 (3H, s)、1.412 (3H, s)、3.16 (3H, s)、3.87 (1H, dd, J = 10.5, 4.3 Hz)、3.98 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz)、4.02 (1H, dd, J = 10.5, 2.5 Hz)、4.14 (1H, s)、4.26 (1H, brs)、4.38 (1H, brs)、4.90 - 4.96 (2H, m)、7.34 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz)、7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz)、7.97 (1H, s, brs)。

【0153】

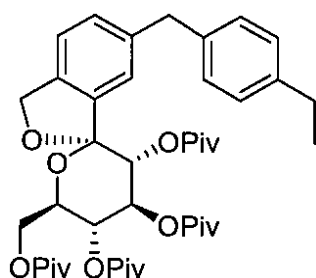
MS (ESI⁺) : 819 [M + Na]⁺。

10

【実施例3】1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-D-グルコピラノースの合成

【0154】

【化24】



20

【0155】

1, 1-アンヒドロ-1-C-[5-(4-エチルフェニル)メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルコピラノースの1水和物 (3.95 g, 9.77 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (8.36 g, 68.4 mmol) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、塩化ピバロイル (7.8 ml, 63.5 mmol) を滴下した後、室温にて約24時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、ヘキサンにて抽出した後、有機層を、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g, ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 ~ 10:1) で精製し、油状の残渣 (7.74 g) を得た。残渣 (500 mg) をイソプロパノール (4 ml) に溶解させ、室温にて水 (1.5 ml)、イソプロパノール (1 ml) を順次加えて1時間攪拌した。水 (0.5 ml) を追加して1時間攪拌し、さらに0 にて1時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、水およびイソプロパノール (1:1) の混合液 (4 ml) で洗浄後、乾燥し、標題の化合物 (403 mg) を得た。

30

【0156】

^1H -NMR (CDCl₃) : 0.71 (9H, s)、1.11 (9H, s)、1.17 (9H, s)、1.20 (9H, s)、1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz)、2.60 (2H, q, J = 7.5 Hz)、3.93 (2H, s)、4.09 (1H, dd, J = 4.0, 12.5 Hz)、4.16 (1H, dd, J = 2.0, 12.5 Hz)、4.37 (1H, ddd, J = 2.0, 4.0, 10.0 Hz)、5.12 (1H, d, J = 12.2 Hz)、5.21 (1H, d, J = 12.2 Hz)、5.37 (1H, t, J = 10.0 Hz)、5.57 (1H, d, J = 10.0 Hz)、5.69 (1H, t, J = 10.0 Hz)、7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz)、7.10 (2H, d, J = 8.2 Hz)、7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz)、7.17 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz)、7.25 (1H, brs)。

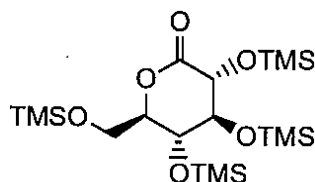
40

【0157】

MS (ESI⁺) : 723 [M + 1]⁺。

50

【化 2 5】



10

20

高速液体クロマトグラフィー測定条件

移動相：A液：2 mM $\text{AcONH}_4 / \text{H}_2\text{O}$ ，B液：50% (v/v) $\text{MeCN} / \text{MeOH}$

30

流速：1.0 ml / 分

カラム温度：40

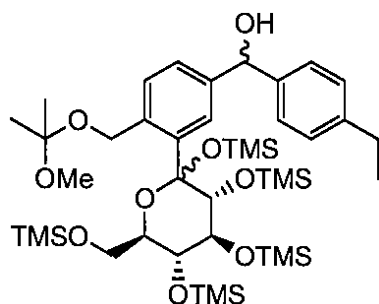
検出波長：200nm

[実施例 5] 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノースの合成

工程 1: 2, 3, 4, 5 - テトラキス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - 2 - (5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) フェニル) テトラヒドロピランの合成

【 0 1 6 1 】

【化 2 6】



40

【 0 1 6 2 】

50

ルメチルエーテル (2 6 2 m l) の混合溶媒に溶解させ、*n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 5 4 M、4 2 6 m l、6 5 6 m m o l) を - 1 0 ° で滴下し、- 1 0 ° にて 0 . 5 時間攪拌した。次いで、*n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 5 4 M、1 6 0 m l、2 4 6 m m o l) を - 1 0 ° で滴下し、- 1 0 ° にて 1 時間攪拌した。ハロゲン金属交換反応の位置選択性を確認するために、反応混合物から一部少量を取り、飽和塩化アンモニウム水溶液に加えた。得られた混合物に含まれる 4 - ブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンと 2 - ブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンの比を H P L C の面積比より算出したところ、5 3 : 1 であった (変換率 9 8 %)。

【 0 1 6 3 】

得られた反応混合物を - 4 8 ° まで冷却した後、- 7 7 ° に冷却した 3 , 4 , 5 - トリス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - テトラヒドロピラン - 2 - オン (4 0 2 g、8 6 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 1 2 m l) 中の溶液に滴下し、- 7 0 ° で 1 . 5 時間攪拌した。この溶液にトリエチルアミン (2 4 m l、1 7 2 m m o l)、トリメチルシリルクロライド (9 8 g、9 0 3 m m o l) を加え、0 ° に昇温し、2 , 3 , 4 , 5 - テトラキス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - 2 - (5 - ブロモ - 2 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) フェニル) テトラヒドロピランを含む溶液を得た。この溶液を - 7 8 ° に冷却し、*n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 5 4 M、1 1 1 9 m l、1 7 2 4 m m o l) を同温で滴下し、1 時間攪拌した。4 - エチルベンズアルデヒド (2 4 2 g、1 8 0 6 m m o l) を - 7 8 ° にて滴下し、同温で 2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 % 塩化アンモニウム水溶液に加え、有機層を分離した。有機層を水洗後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を含む油状物を得た (8 7 9 g)。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0 1 6 4 】

高速液体クロマトグラフィー測定条件

カラム : A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8 , 3 . 0 m m I . D . x 1 0 0 m m , 2 . 7 μ m (S u p e l c o)

移動相 : A 液 : 2 m M A c O N H ₄ 水溶液、B 液 : M e C N

グラジエント操作 : B 液 : 3 0 % から 9 8 % (2 5 分間)、9 8 % (5 分間)

流速 : 毎分 1 . 0 m L

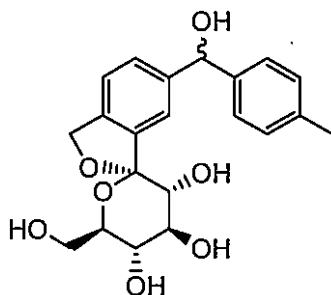
温度 : 4 0

検出波長 : 2 1 0 n m

工程 2 : 1 , 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの合成

【 0 1 6 5 】

【 化 2 7 】



【 0 1 6 6 】

窒素雰囲気下、前工程で得られた 2 , 3 , 4 , 5 - テトラキス (トリメチルシリルオキシ) - 6 - トリメチルシリルオキシメチル - 2 - (5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) フェニル) テトラヒドロピランを含む油状物のうち 6 2 8 g をテトラヒドロフラン (9 9 1 m l) に溶解させ、水 (

63 ml) および 1 N HCl 溶液 (23 ml) を加え、28 にて 7 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (3.8 ml、25.8 mmol) を加えた後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水 (198 ml) および 1, 2 - ジメトキシエタン (396 ml) を加え、層を分離し、水層を n - ヘプタン (595 ml) で洗浄した。水層に、水 (99 ml) および 1, 2 - ジメトキシエタン (198 ml) を加え、n - ヘプタン (595 ml) で洗浄後、水層を減圧下濃縮した。得られた残渣に 1, 2 - ジメトキシエタン (793 ml) を加え、溶媒を減圧下留去して標題化合物を含む油状物 (247 g) として得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

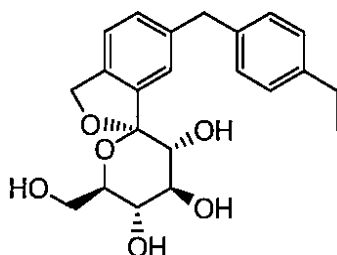
【0167】

工程 3: 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの合成

10

【0168】

【化 28】



20

【0169】

前工程で得た 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) ヒドロキシメチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースを含む油状物のうち 125 g を 1, 2 - ジメトキシエタン (400 ml) に溶解させ、水 (150 ml) および 5% Pd/C (含水率 50%、19 g、4.5 mmol) を加え、水素雰囲気下にて室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過後、残渣を 1, 2 - ジメトキシエタン (250 ml) および水 (250 ml) の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を、ろ液に加えた。この混合液に、1, 2 - ジメトキシエタン (500 ml) を加えた後、n - ヘプタン (1000 ml) で 2 回洗浄した。水層に酢酸エチル (500 ml) および 25% 塩化ナトリウム水溶液 (600 g) を加え、生成物を有機層に抽出した。有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (600 g) で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にアセトン (500 ml) を加え、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を含む生成物 (106 g) を得た。得られた化合物の純度を、高速液体クロマトグラフィーにより測定した面積の比として算出したところ、93.9% であった。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【0170】

高速液体クロマトグラフィー測定条件

カラム: Atlantis dC18, 4.6 mm I.D. x 75 mm, 3 μm (Waters)

移動相: A 液: H₂O, B 液: MeCN

グラジェント操作: B 液: 2% から 20% (3 分間)、20% から 28% (5 分間)、28% (12 分間)、28% から 100% (7 分間)、100% (8 分間)

40

流速: 毎分 1.2 mL

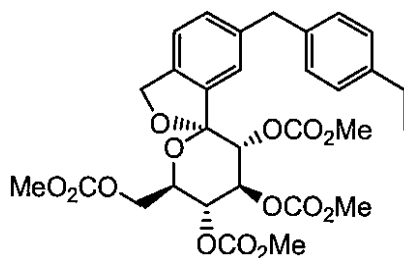
温度: 35

検出条件: 210 nm

工程 4: 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノースの合成

【0171】

【化 29】



【0172】

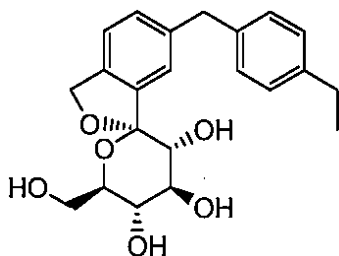
前工程で得た 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノース (106 g) および 1 - メチルイミダゾール (318 ml、3994 mmol) をアセトン (400 ml) に溶解させた。窒素雰囲気下、クロロギ酸メチル (182 ml、2367 mmol) を当該溶液に 15 にて滴下し、18 まで昇温しながら 3 時間攪拌した。反応混合物に水 (800 ml) を加え、酢酸エチル (800 ml) で抽出した。有機層を 10 % 硫酸水素カリウム - 5 % 塩化ナトリウム水溶液 (800 ml) にて洗浄した。続いて有機層を 20 % 塩化ナトリウム水溶液 (800 ml) にて 2 回洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエタノール (1200 ml)、t - ブチルメチルエーテル (200 ml) および、2 - プロパノール (130 ml) を加えた。この混合物を 74 に加熱し残渣を溶解させた後、55 に冷却し 1 時間攪拌した。固体析出を確認後、55 から 25 まで 1.5 時間かけて冷却した。2 - プロパノール (270 ml) を加え、25 にて 1 時間攪拌した。得られた結晶をろ過し、エタノール : 2 - プロパノール (3 : 1) の混合溶媒 (300 ml) で洗浄した。続いて、エタノール : 水 (1 : 1) の混合溶媒 (300 ml) で洗浄し、標題化合物を湿性粉末 (122 g、乾燥減量 14 %、乾燥粉末換算 104 g、工程 1 で使用した 2, 4 - ジブromo - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンからの通算収率 57 %) として得た。

【0173】

工程 5 : 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの合成

【0174】

【化 30】



【0175】

窒素雰囲気下、1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - メトキシカルボニル - D - グルコピラノース (湿性粉末 96 g、乾燥粉末換算 82 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (328 ml) 溶液に、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (265 ml、1060 mmol) を 40 にて滴下した後、40 にて 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水 (82 ml) を加え、有機層を分離した。続いて、18 % リン酸二水素ナトリウム 2 水和物 - 12 % リン酸水素二ナトリウム 12 水和物水溶液 (410 ml) で有機層を洗浄後、酢酸エチル (410 ml) を加えた。有機層を 25 % 塩化ナトリウム水溶液 (410 ml) にて 2 回洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣にアセトン (410 ml) および水 (8.2 ml) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアセトン (164 ml) および水 (655 ml) を加え、28 に昇温し残渣を溶解させた。25 に冷却し、標題化合物の

種結晶 (82 mg) を加えた後、25 から 20 まで 24 分かけて冷却し、20 にて 1 時間攪拌した。固体析出を確認後、25 に升温し、25 にて 1 時間攪拌した。続いて、25 から -5 まで 2.4 時間かけて冷却し、結晶をろ過した。得られた結晶に水 (246 ml) を加え、4 にて 1 時間攪拌した後、結晶をろ過した。得られた湿性粉末を減圧下にて 20 分間乾燥 (圧力 : 1 hPa、外温度 : 20 ~ 25) し湿性粉末水分量が 8.249 % になった後に、引き続き減圧下にて 30 分間乾燥 (圧力 : 25 hPa、外温度 : 20 ~ 25) し、標題の化合物 (44 g、収率 82 %) を 1 水和物結晶 (水分量 : 4.470 %) として得た。得られた化合物の純度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した面積の比として算出したところ、99.9 % であった。

水分量の測定方法：

分析法：電量滴定法

KF 分析装置：微量水分測定装置 三菱化学社製 型式 KF - 100

陽極液：アクアミクロン AX (三菱化学製)

陰極液：アクアミクロン CXU (三菱化学製)

実施例 5 工程 5 にて使用した種結晶は、以下の方法により得た結晶の一部を使用した。

【 0176 】

1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノース (180.4 g) に水 (250 ml) およびアセトン (250 ml) を加え、25 で溶解させた後、不溶物を濾過により除去した。この濾液へ水 (326 ml) とアセトン (326 ml) の混合液を加えた後、4 へ冷却し、水 (2.31 l) を 11 以下で加えながら攪拌し析出物を得た。得られた析出物を濾過により回収した後、水 (289 ml) とアセトン (59 ml) の混合液で洗浄し、通気乾燥して結晶 (160.7 g) を取得した。

【 0177 】

高速液体クロマトグラフィー測定条件

カラム：ZORBAX Eclipse XDB - C18, 4.6 mm I.D. x 50 mm, 1.8 μm (Agilent)

移動相：A 液：H₂O, B 液：MeOH

グラジェント操作：B 液：40 % から 60 % (11.5 分間)、60 % から 80 % (7 分間)、80 % から 95 % (4 分間)、95 % (5 分間)

流速：毎分 1.0 ml

温度：50

検出波長：220 nm

[実施例 6] 2, 4 - ジブプロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンのハロゲン金属交換反応

以下の条件 (条件 1 ~ 4) において 2, 4 - ジブプロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼンのハロゲン金属交換反応を行い、反応の位置選択性を生成物の ¹H - NMR 分析により確認した。

【 0178 】

条件 1：窒素雰囲気下、2, 4 - ジブプロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (500 mg、1.48 mmol) を、トルエン (3.65 ml) および t - ブチルメチルエーテル (0.35 ml) に溶解させ、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、1.01 ml、1.62 mmol) を 0 にて 3 分かけて滴下して加えた。添加終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4 - プロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (以下、4 - プロモ体ともいう) および 2 - プロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (以下、2 - プロモ体ともいう) を含む生成物を油状物として得た (376 mg)。生成物の ¹H - NMR 分析より、ベンジル位プロトンのピーク (4 - プロモ体：4.43、2 - プロモ体：4.55) の積分比から存在比を算出

10

20

30

40

50

したところ 4 - ブロモ体 : 2 - ブロモ体 = 16 : 1 であった。

【0179】

4 - ブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン :

^1H - NMR (CDCl_3) : 1.41 (6H, s), 3.24 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.21 - 7.24 (2H, m), 7.44 - 7.47 (2H, m)。

【0180】

2 - ブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン :

^1H - NMR (CDCl_3) : 1.46 (6H, s), 3.24 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.10 - 7.14 (1H, m), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.51 - 7.55 (2H, m)。

【0181】

条件 2 : 窒素雰囲気下、2, 4 - ジブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (500 mg、1.48 mmol) を、トルエン (3.65 ml) および t - ブチルメチルエーテル (0.35 ml) に溶解させ、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、1.01 ml、1.62 mmol) を 0 にて 3 分かけて滴下して加えた。トルエン (1.1 ml) および t - ブチルメチルエーテル (0.11 ml) 中の 2, 4 - ジブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (150 mg、0.44 mmol) の溶液を反応混合物に滴下して加えた。滴下終了後、0 にて 30 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体を含む生成物を油状物として得た (458 mg)。生成物の ^1H - NMR 分析より、ベンジル位プロトンのピークの積分比から 4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体の存在比を算出したところ、4 - ブロモ体 : 2 - ブロモ体 = 220 : 1 であった。

【0182】

条件 3 : 窒素雰囲気下、2, 4 - ジブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (150 mg、0.44 mmol) を、トルエン (1.1 ml)、t - ブチルメチルエーテル (0.11 ml) に溶解させ、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、0.3 ml、0.48 mmol) を 0 にて 3 分かけて滴下して加えた。滴下終了後、反応混合物を 0 にて 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体を含む生成物を油状物として得た (108 mg)。生成物の ^1H - NMR を分析し、ベンジル位プロトンピークの積分比から 4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体の存在比を算出したところ 4 - ブロモ体 : 2 - ブロモ体 = 16 : 1 であった。

【0183】

条件 4 : 窒素雰囲気下、2, 4 - ジブロモ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエトキシメチル) ベンゼン (500 mg、1.48 mmol) を、トルエン (3.65 ml)、t - ブチルメチルエーテル (0.35 ml) に溶解させ、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、1.01 ml、1.62 mmol) を 0 にて 30 分かけて滴下した。滴下終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体を含む生成物を油状物として得た (373 mg)。生成物の ^1H - NMR 分析より、ベンジル位プロトンピークの積分比から 4 - ブロモ体および 2 - ブロモ体の存在比を算出したところ、4 - ブロモ体 : 2 - ブロモ体 = 40 : 1 であった。

【0184】

[実施例 7] 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの合成

10

20

30

40

50

1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - メトキシカルボニル - - D - グルコピラノース (湿性粉末 88.2 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (285 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (5 M, 285 ml) を室温にて加えて、同温で 1 時間攪拌した。この溶液に硫酸水溶液 (1 M, 713 ml) を加えた後、さらに水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1000 ml) で洗浄し、さらに無水硫酸ナトリウム (250 g) で乾燥後、減圧下で溶媒をおよそ半量留去し、析出した生成物を結晶性粉末として得た (10.3 g)。得られた結晶性粉末の一部 (4 mg) をジメチルスルホキシド (0.02 ml) に溶解させ、当該溶液を - 20 で 2 日間凍結乾燥し、ジメチルスルホキシドを除去した。残渣に水 (0.02 ml) を加えた後、ごく少量の上記の結晶性粉末を種結晶として加え、室温にて 10 日間振とう攪拌 (100 rpm, T A I T E C 社製 D O U B L E S H A K E R N R - 3) し、表題の化合物を結晶として得た。得られた結晶の粉末 X 線回折を測定し、ピークが試験例 5 で測定した 1 水和物の回折パターンと同じ回折角 (2) に観測されたことにより、当該結晶が 1 水和物であることを確認した。

10

【 0 1 8 5 】

【 実施例 8 】 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノース酢酸ナトリウム共結晶の調製

1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノースの 1 水和物結晶 (200 mg) と酢酸ナトリウム (40 mg) をメタノール (1 ml) に 80 にて溶解させ、室温に冷却した後、イソプロパノール (2 ml) を加えた。減圧下に溶媒 (約 2 ml) を留去した後、標題の共結晶の種結晶を加え、室温にて一夜攪拌し、析出した結晶をろ取し、イソプロパノール (4 ml) で洗浄後、乾燥し、標題の共結晶 (融点約 162) を得た。共結晶の $^1\text{H-NMR}$ [(CD_3) $_2\text{SO}$] 分析より、表題の化合物のエチル基の CH_3 のプロトン (1.12 - 1.16 (3 H, t)) のピークと酢酸ナトリウムの CH_3 (1.56 (3 H, s)) の積分比から存在比を算出したところ 1 : 1 の共結晶であった。

20

【 0 1 8 6 】

上記調製において使用した種結晶は、以下の方法により入手した。1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノースの 1 水和物結晶 (8 mg) と酢酸ナトリウム (2 mg) をメタノール (0.1 ml) に 80 にて溶解させた。当該溶液から 80 にて溶媒を完全に蒸発させ、目的の結晶性物質を得た。

30

【 0 1 8 7 】

融点の測定方法：

分析法：示差走査熱量測定 (D S C)

装置：D S C 6 2 0 0 R エスアイアイ・ナノテクノロジー社製

走査速度：10 / 分

走査範囲：30 ~ 210

試料量：3 ~ 4 mg

40

【 実施例 9 】 1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノース酢酸カリウム共結晶の調製

1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - - D - グルコピラノースの 1 水和物結晶 (200 mg) と酢酸カリウム (48 mg) をメタノール (1 ml) に 80 にて溶解させ、室温に冷却した後、イソプロパノール (2 ml) を加えた。減圧下に溶媒 (約 2 ml) を留去した後、標題の共結晶の種結晶を加え、室温にて一夜攪拌し、析出した結晶をろ取し、イソプロパノール (4 ml) で洗浄後、乾燥し、標題の共結晶 (融点約 176) を得た。共結晶の ^1H

50

- NMR [(C D ₃) ₂ S O] 分析より、表題の化合物のエチル基の C H ₃ のプロトン (1 . 1 3 - 1 . 1 6 (3 H , t)) のピークと酢酸カリウムの C H ₃ (1 . 5 3 (3 H , s)) の積分比から存在比を算出したところ 1 : 1 の共結晶であった。

【 0 1 8 8 】

上記調製において使用した種結晶は、以下の方法により入手した。1, 1 - アンヒドロ - 1 - C - [5 - (4 - エチルフェニル) メチル - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - D - グルコピラノースの 1 水和物結晶 (8 m g) と酢酸カリウム (2 m g) をメタノール (0 . 1 m l) に 8 0 にて溶解させた。当該溶液から 8 0 にて溶媒を完全に蒸発させ、目的の結晶性物質を得た。融点は実施例 7 と同じ方法で測定した。

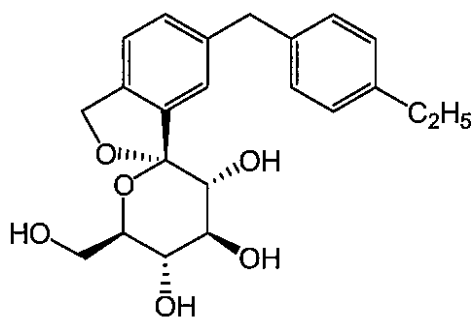
[試験例 1] 1 水和物結晶の水分吸着等温線の測定

10

式 (X I) :

【 0 1 8 9 】

【 化 3 1 】



(X I)

20

【 0 1 9 0 】

の化合物の 1 水和物結晶について、水分吸着等温線を動的水分吸着等温装置 : D V S - 1 (S u r f a c e M e a s u r e m e n t S y s t e m s) を使用して、以下のように測定した。

【 0 1 9 1 】

サンプルパンに粉碎した上記化合物の 1 水和物結晶 (約 1 0 m g 、水分量 4 . 5 %) を精密に量り取り、測定試料とした。空のサンプルパンを対照試料とした。測定試料および対照試料を装置にセットし、25 付近の一定温度において、90 %、80 %、70 %、60 %、50 %、40 %、30 %、20 %、10 %、および 0 % の順に相対湿度 (R H) を変化させ、測定試料の質量変化を測定した。測定結果を図 1 に示す。式 (X I) の化合物は相対湿度 10 ~ 90 % の範囲で、1 水和物で安定に存在することが確認された。

30

【 0 1 9 2 】

[試験例 2] 1 水和物結晶の保存安定性試験

本発明の式 (X I) の化合物の 1 水和物結晶および当該化合物のアモルファスを用い、保存安定性試験を行った。式 (X I) の化合物の 1 水和物結晶は、実施例 1 の工程 7 に記載の方法に準じて製造した。式 (X I) の化合物のアモルファスは以下の方法で製造した。当該化合物の 1 水和結晶 (1 5 g) をホットステージ上で加熱し、融解後、調湿デシケーター (2 5 / d r y) 内で室温にて放冷し、固化したものを乳鉢で粉碎することにより得たものを試料として使用した。各試料を 2 5 および 4 0 に設定した恒温槽に保存し、1 ヶ月後、3 ヶ月後および 6 ヶ月後に試料の純度を確認した。

40

【 0 1 9 3 】

純度の確認は以下の手順で行った。試料 (約 6 m g) を量り取り、水 / メタノール混液 (1 : 1) に溶解させ正確に 1 0 m L とし、試料溶液とした。調製した各溶液 (1 0 μ L) を、以下の条件の H P L C 分析に付し、不純物総量を以下の式にしたがって算出した。

【 0 1 9 4 】

【化 3 2】

個々の不純物のピーク面積の総和

$$\text{不純物総量 (\%)} = \frac{\text{個々の不純物のピーク面積の総和}}{\text{(式 (X I) の化合物のピーク面積) + (個々の不純物のピーク面積の総和)}}$$

【0 1 9 5】

HPLC測定条件

使用機器：2695 Separations Module (Waters製)、2487 Dual Absorbance Detector (Waters製) または996 Photodiode Array Detector (Waters製)

カラム：YMC-Pack ODS-AM AM-302-3、内径4.6 mm×長さ15 cm、粒子径3 μm (YMC製)

溶出液：A液 = メタノール、B液 = 水

グラジェント操作：A液：55% (15分間)、A液55から100% (10分間)、100% (5分間)

流量：1.0 mL / 分

検出波長：220 nm

サンプルクーラー温度：5

面積測定範囲：溶液注入後30分間

結果を表2に示す。25 および40 のいずれにおいても、アモルファスの不純物総量は経時的に増加したのに対し、25 および40 のいずれにおいても1水和物結晶の不純物総量は6ヶ月間ほぼ一定であった。

【0 1 9 6】

【表 2】

表 2

保存温度	固体の形態	不純物総量 (%)			
		0ヶ月	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
25℃	水和結晶	0.30	-	0.29	0.32
	アモルファス	0.35	-	0.66	0.87
40℃	水和結晶	0.30	0.32	0.31	0.36
	アモルファス	0.35	0.62	0.92	1.46

【0 1 9 7】

[試験例 3] 酢酸ナトリウム共結晶の保存安定性試験

本発明の式 (X I) の化合物の酢酸ナトリウム共結晶を用い、保存安定性試験を試験例2の方法に準じて行った。式 (X I) の化合物の酢酸ナトリウム共結晶は、実施例5に記載の方法に準じて製造した。試料を25 および40 に設定した恒温槽に保存し、1ヶ月後、および3ヶ月後に試料の純度を確認した。得られた測定結果を試験例2で得られたアモルファスの結果と比較した。

【0 1 9 8】

結果を表3に示す。25 および40 のいずれにおいても、アモルファスの不純物量は経時的に増加したのに対し、25 および40 のいずれにおいても酢酸ナトリウム共結晶の不純物総量は3ヶ月間ほぼ一定であった。

【0 1 9 9】

【表 3】

表 3

保存温度	固体の形態	不純物総量 (%)		
		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
25℃	酢酸ナトリウム共結晶	0.07	-	0.07
	アモルファス	0.35	-	0.66
40℃	酢酸ナトリウム共結晶	0.07	0.07	0.08
	アモルファス	0.35	0.62	0.92

10

【0200】

[試験例 4] 酢酸カリウム共結晶の保存安定性試験

本発明の式 (X I) の化合物の酢酸カリウム共結晶を用い、保存安定性試験を試験例 2 の方法に準じて行った。式 (X I) の化合物の酢酸カリウム共結晶は、実施例 6 に記載の方法に準じて製造した。試料を 25 および 40 に設定した恒温槽に保存し、1 ヶ月後、および 3 ヶ月後に試料の純度を確認した。得られた測定結果を試験例 2 で得られたアモルファスの結果と比較した。

20

【0201】

結果を表 4 に示す。25 および 40 のいずれにおいても、アモルファスの不純物量は経時的に増加したのに対し、25 および 40 のいずれにおいても酢酸カリウム共結晶の不純物総量は 3 ヶ月間ほぼ一定であった。

【0202】

【表 4】

表 4

保存温度	固体の形態	不純物総量 (%)		
		0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
25℃	酢酸カリウム共結晶	0.08	-	0.08
	アモルファス	0.35	-	0.66
40℃	酢酸カリウム共結晶	0.08	0.08	0.08
	アモルファス	0.35	0.62	0.92

30

40

【0203】

[試験例 5] 粉末 X 線回折測定

式 (X I) の化合物の 1 水和物結晶、アモルファス、酢酸ナトリウム共結晶および酢酸カリウム共結晶の粉末 X 線回折を測定した。測定条件を以下に示す。

【0204】

1 水和物結晶の測定条件 (測定条件 1)

測定装置 : R I N T 1 1 0 0 (R i g a k u 社製)

対陰極 : C u

50

管電圧：40 kV
 管電流：40 mA
 走査速度：2.000°/分
 サンプル幅：0.020°
 発散スリット：1°
 散乱スリット：1°
 受光スリット：0.15 mm
 走査範囲：3～35°

1 水和物結晶の測定条件（測定条件2）

測定装置：X'Pert-Pro MPD (PANalytical社製)

10

対陰極：Cu

管電圧：45 kV

管電流：40 mA

走査方式：連続

ステップ幅：0.017

走査軸：2

ステップあたりのサンプリング時間：30秒

走査範囲：2～35°

アモルファスの測定条件

測定装置：RINT1100 (Rigaku社製)

20

対陰極：Cu

管電圧：40 kV

管電流：20 mA

走査速度：2.000°/分

サンプリング幅：0.020°

発散スリット：1°

散乱スリット：1°

受光スリット：0.15 mm

走査範囲：2～35°

酢酸ナトリウム共結晶および酢酸カリウム共結晶の測定条件

30

測定装置：X'Pert MPD (PANalytical社製)

対陰極：Cu

管電圧：45 kV

管電流：40 mA

走査速度：1.000°/分

サンプリング幅：0.050°

発散スリット：0.25°

散乱スリット：0.25°

受光スリット：0.2 mm

走査範囲：3～35°

40

1 水和結晶の結果を図2に示す。3.5°、6.9°、10.4°、13.8°、16.0°、17.2°、18.4°、20.8°、21.4°、および24.4°付近の回折角(2θ)にピークが観測された。酢酸ナトリウム共結晶の結果を図4に示す。4.9°、8.7°、9.3°、11.9°、12.9°、14.7°、16.0°、17.1°、17.7°、19.6°、21.6°、および22.0°付近の回折角(2θ)にピークが観測された。酢酸カリウム共結晶の結果を図5に示す。5.0°、10.0°、10.4°、12.4°、14.5°、15.1°、19.0°、20.1°、21.4°、および25.2°付近の回折角(2θ)にピークが観測された。

【0205】

なお、本発明により、以下の方法(1)～(7)が提供される。

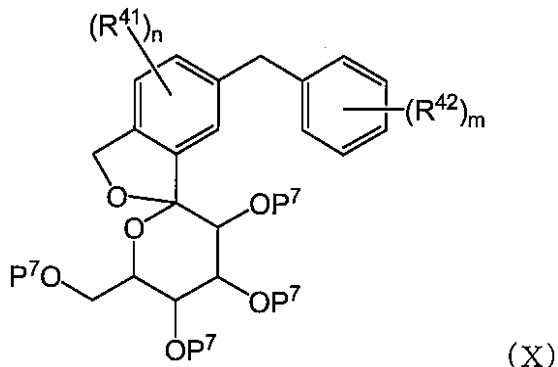
50

(1) 高純度の上記式 (I) の化合物の製造方法であって；

工程 d) 式 (I) の化合物を、式 (X)：

【0206】

【化33】



10

【0207】

[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 m 、および n は、本明細書において定義したとおりであり、 P^7 は、ヒドロキシ基の保護基である]

の化合物に変換する工程；

工程 e) 式 (X) の化合物を結晶化し、再結晶により精製する工程；

工程 f) 式 (X) の化合物から保護基を除去し、高純度の式 (I) の化合物を得る工程

20

；

を含む、前記製造方法。

【0208】

(2) 本明細書に記載した上記式 (I) の化合物の製造方法、特に本明細書段落番号 [0014] ~ [0080] に記載の製造方法により、工程 d) の式 (I) の化合物を製造する工程を更に含む、上記 (1) に記載の製造方法。

【0209】

(3) メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、1-ヘキサノール、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ヘキシル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジブチルホルムアミド、1-クロロヘキサン、*n*-プロピルベンゼン、ヘキシルベンゼン、ヘプタン、トルエン、アセトン、2-ブタノン、2-ヘプタノン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、および水から選択される溶媒、または2以上の前記溶媒を含む混合溶媒を用いて、得られた式 (I) の化合物を結晶化する工程をさらに含む、上記 (1) または (2) に記載の製造方法。

30

【0210】

(4) 工程 d) の変換において、1-メチルイミダゾールを塩基として使用する、上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の製造方法。

(5) P^7 が、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-SiR^{23}R^{24}R^{25}$ から選択され、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、本明細書に定義したとおりである、上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の製造方法。

40

【0211】

(6) P^7 が、*t*-ブチルカルボニルおよびメトキシカルボニルから選択される、上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の製造方法。

(7) 式 (I) において、 n が0であり、 m が0または1であり、 R^2 が C_{1-4} アルキルである、上記 (1) ~ (6) のいずれかに記載の製造方法。

【0212】

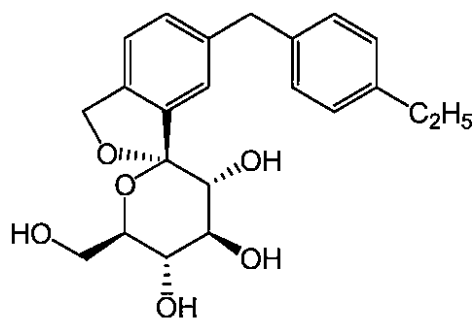
また、本発明により以下の結晶 (8) ~ (22) が提供される。

(8) 式 (XI)：

50

【 0 2 1 3 】

【 化 3 4 】



(X I)

10

【 0 2 1 4 】

の化合物の結晶。

(9) 1 水和物である、上記 (8) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

(1 0) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 3.5° 、 6.9° 、および 13.8° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8) または (9) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【 0 2 1 5 】

(1 1) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 3.5° 、 6.9° 、 13.8° 、 16.0° 、 17.2° 、および 18.4° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8) ~ (1 0) のいずれかに記載の式 (X I) の化合物の結晶。

20

【 0 2 1 6 】

(1 2) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 3.5° 、 6.9° 、 10.4° 、 13.8° 、 16.0° 、 17.2° 、 18.4° 、 20.8° 、 21.4° 、および 24.4° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8) ~ (1 1) のいずれかに記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【 0 2 1 7 】

(1 3) アセトンおよび水の混合溶媒からの結晶化により得られる、上記 (8) ~ (1 2) のいずれかに記載の式 (X I) の化合物の結晶。

(1 4) アセトン：水の容積比が 1 : 3.5 から 1 : 7 である、アセトンおよび水の混合溶媒を使用する、上記 (1 3) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

30

【 0 2 1 8 】

(1 5) 酢酸ナトリウム共結晶である、上記 (8) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

(1 6) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 4.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、および 19.6° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8) または (1 5) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【 0 2 1 9 】

(1 7) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 4.9° 、 8.7° 、 9.3° 、 11.9° 、 12.9° 、 14.7° 、 16.0° 、 17.1° 、 17.7° 、 19.6° 、 21.6° 、および 22.0° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8)、(1 5) または (1 6) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

40

【 0 2 2 0 】

(1 8) メタノールおよびイソプロパノールの混合溶媒からの結晶化により得られる、請求項 (8)、および (1 5) ~ (1 7) のいずれかに記載の式 (X I) の化合物の結晶。

【 0 2 2 1 】

(1 9) 酢酸カリウム共結晶である、上記 (8) に記載の式 (X I) の化合物の結晶。

(2 0) 粉末 X 線回折パターンにおいて、 5.0° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° および 25.2° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する、上記 (8) または (1 9)

50

）に記載の式（ⅩⅠ）の化合物の結晶。

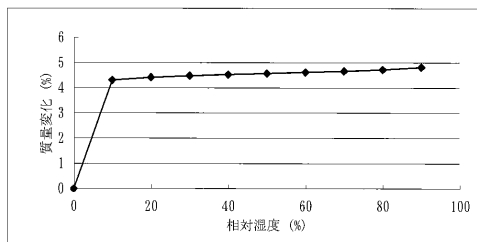
【0222】

（21）粉末X線回折パターンにおいて、 5.0° 、 10.0° 、 10.4° 、 12.4° 、 14.5° 、 15.1° 、 19.0° 、 20.1° 、 21.4° 、および 25.2° 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する、上記（8）、（19）および（20）のいずれか1項に記載の式（ⅩⅠ）の化合物の結晶。

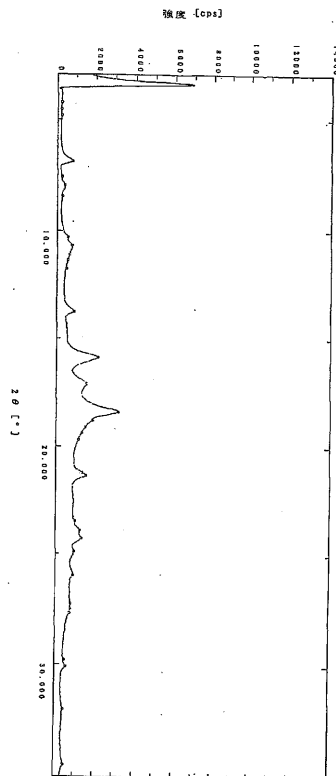
【0223】

（22）メタノールおよびイソプロパノールの混合溶媒からの結晶化により得られる、上記（8）、（19）～（21）のいずれかに記載の式（ⅩⅠ）の化合物の結晶。

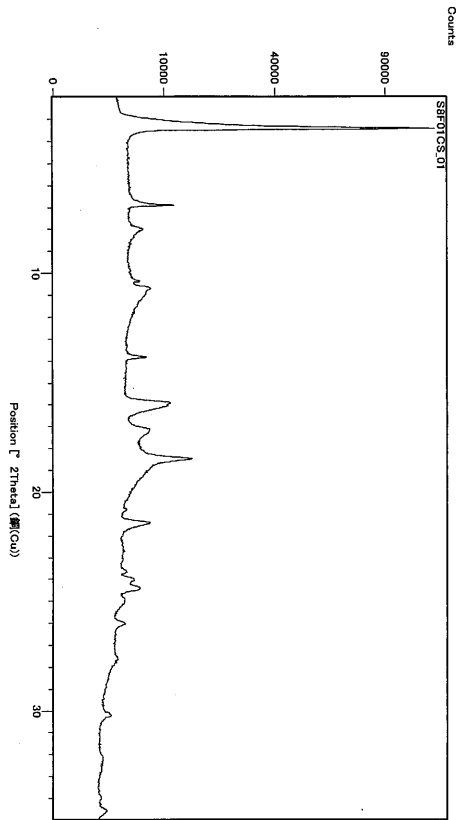
【図1】



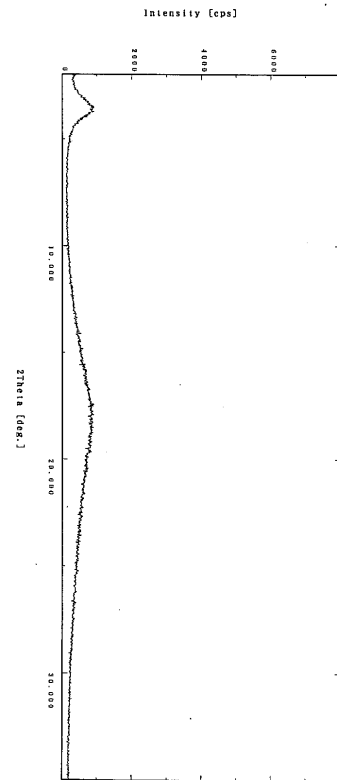
【図2】



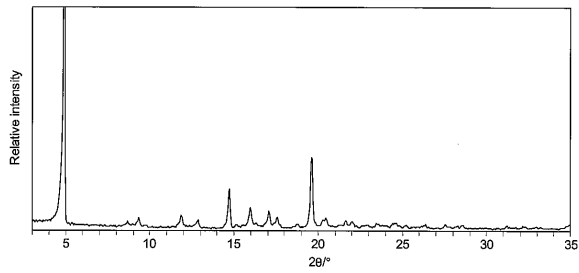
【 3 】



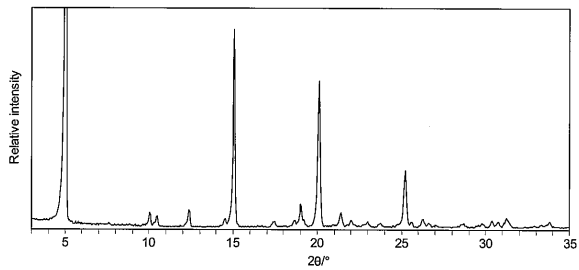
【 4 】



【 5 】



【 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 村形 政利
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 池田 拓真
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 木村 伸彰
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 川瀬 朗
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 永瀬 正弘
東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 山本 啓介
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 高田 則幸
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 吉崎 慎一
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 鷹野 宏治
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

審査官 天野 皓己

- (56)参考文献 国際公開第2006/080421(WO, A1)
特開昭57-091983(JP, A)
特開平07-316141(JP, A)
特開2000-044534(JP, A)
国際公開第2007/140191(WO, A1)
国際公開第2008/013280(WO, A1)
社団法人日本化学会, 新実験化学講座1 基本操作I, 丸善株式会社, 1985年 6月10日
 , 第6版, pp.318-322
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 19/01
CAplus/REGISTRY(STN)