

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5646706号
(P5646706)

(45) 発行日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)

(24) 登録日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)

(51) Int. Cl.

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

F I

C O 7 H 15/04

A

請求項の数 3 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2013-153374 (P2013-153374)
 (22) 出願日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)
 (65) 公開番号 特開2013-234194 (P2013-234194A)
 (43) 公開日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)
 審査請求日 平成26年9月10日 (2014. 9. 10)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 592086318
 壽製薬株式会社
 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
 (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 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100126985
 弁理士 中村 充利

最終頁に続く

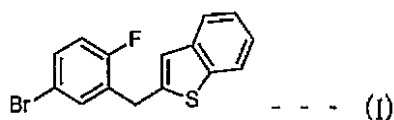
(54) 【発明の名称】 C-グリコシド誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

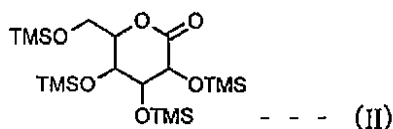
【化 1】



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってア
 リールマグネサートを得ること；

得られたアリアルマグネサートを、式 (II) :

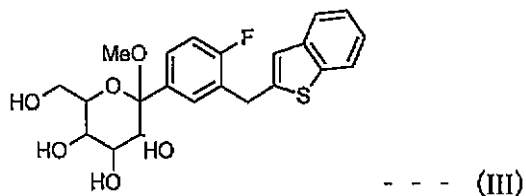
【化 2】



[式中、TMS はトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更に $H^+ / MeOH$ で処理し脱 TMS 化とメトキシ化を
 行うことで、式 (III) :

【化 3】



[式中、M e はメチル基を示す]

で示される化合物を得ること、
を含む、式 (I I I) の化合物の製造方法。

10

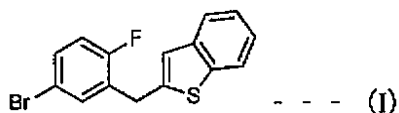
【請求項 2】

前記マグネシウムアート錯体が、リチウムトリ (n - ブチル) マグネサートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 (I) :

【化 4】

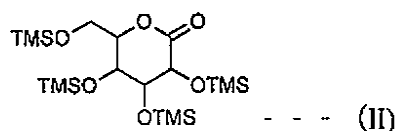


20

で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってア
リールマグネサートを得ること；

得られたアリールマグネサートを、式 (I I) :

【化 5】

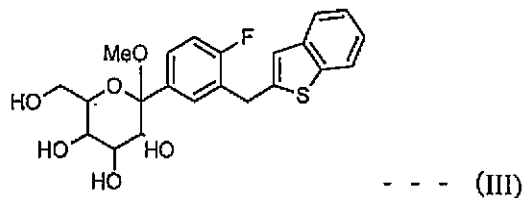


[式中、T M S はトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更に H^+ / M e O H で処理し脱 T M S 化とメトキシ化を
行うことで、式 (I I I) :

30

【化 6】



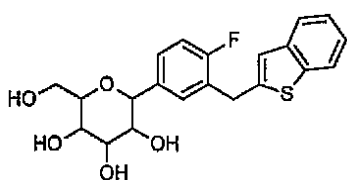
[式中、M e はメチル基を示す]

で示される化合物を得ること；

40

式 (I I I) の化合物から - O M e 基を脱離させること；
を含む、式 (I V) :

【化 7】



の化合物の製造方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C - グリコシド誘導体の製造方法に関する。特に本発明は、 Na^+ グルコース共輸送体阻害剤、特に、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療並びにこれらの予防に有用なC - グリコシド誘導体の高効率かつ低コスト工業的製造方法に関する。

【背景技術】

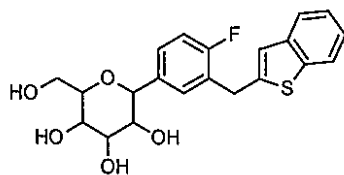
10

【0002】

下式で示されるC - グリコシド誘導体及びその塩は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療並びにこれらの予防に有用であることが知られている（特許文献1：国際公開第2004/080990号パンフレット）。

【0003】

【化1】



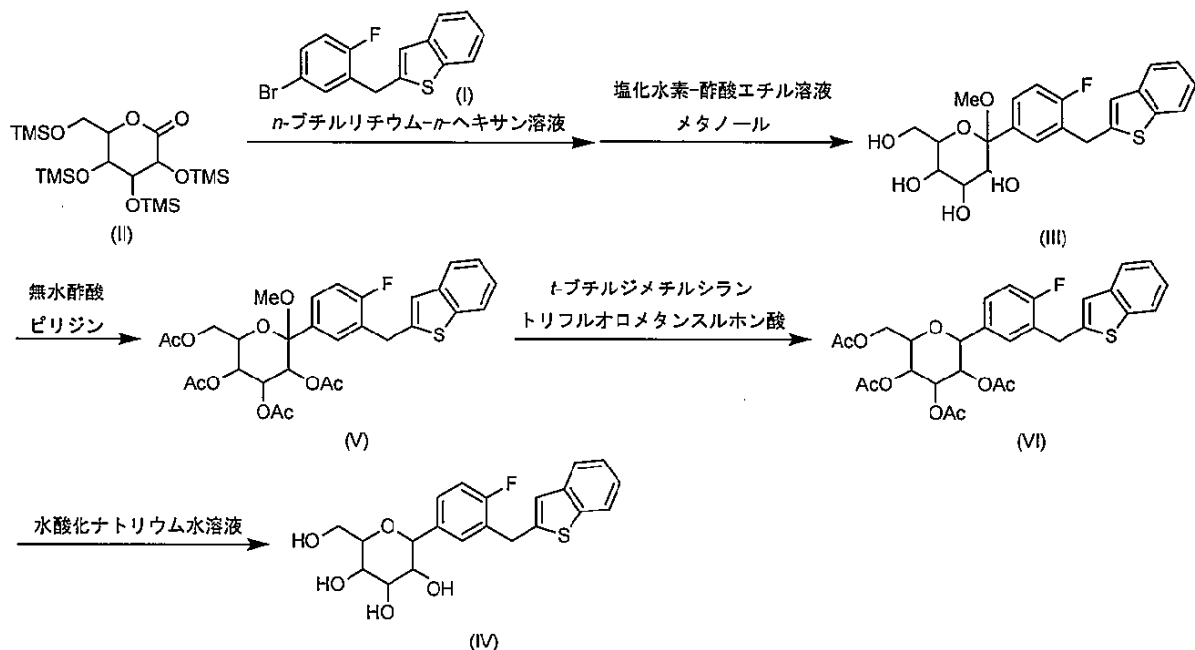
20

【0004】

また、式（IV）に示されるC - グリコシド誘導体の製造方法として、以下の方法が報告されている（特許文献2：国際公開第2008/075736号パンフレット）。

【0005】

【化2】



30

40

【0006】

[式中、TMSはトリメチルシリル基、Meはメチル基、Acはアセチル基を示す]

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】国際公開第2004/080990号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第2008/075736号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

特許文献 2 では、上記方法により、化合物 (VI) が化合物 (I) から通算収率 74.7 % で製造されている。しかし、化合物 (I) と n-ブチルリチウムとの反応による有機リチウム試薬の調製には約 -40、さらにその有機リチウム試薬と化合物 (II) とのカップリング反応には約 -70 の超低温反応条件を必要とする。さらに、このカップリング反応は、6 時間以上と長い反応時間も必要とする。

10

【 0 0 0 9 】

超低温反応条件を達成するには特殊な冷却設備が必要となり、低温を維持するために大量の液体窒素を使用する。従って、式 (IV) に示される C-グリコシド誘導体を医薬品として製造する上で、この冷却に関わるコストが問題となる。

【 0 0 1 0 】

このような状況に鑑み、本発明は、超低温反応条件を回避し、工業的に有利な式 (IV) に示される C-グリコシド誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

20

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、マグネシウムアート錯体と化合物 (I) との反応により調製したアリアルマグネサートと化合物 (II) のカップリング反応を利用することによって、超低温を必要とせず、短い反応時間で式 (IV) に示される C-グリコシド誘導体の製造中間体 (III) を高収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 1 2 】

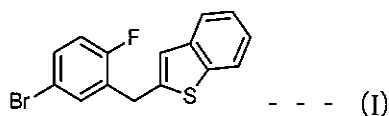
すなわち、これに限定されるものでないが、本発明は以下の態様を包含する。

(1) 式 (I) :

【 0 0 1 3 】

【化 3】

30



【 0 0 1 4 】

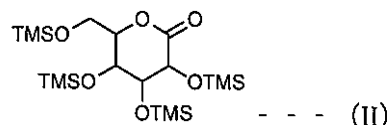
で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式 (II) :

【 0 0 1 5 】

【化 4】

40



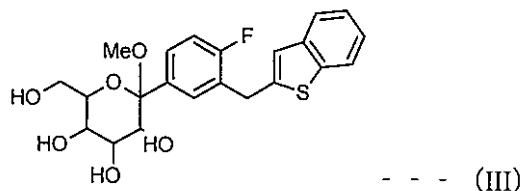
【 0 0 1 6 】

[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更に H⁺/MeOH で処理し脱 TMS 化とメトキシ化を行うことで、式 (III) :

【 0 0 1 7 】

【化5】



【0018】

[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること、を含む、式(III)の化合物の製造方法。

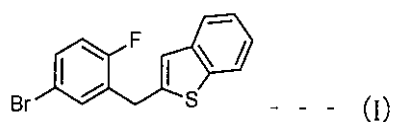
10

(2) 前記マグネシウムアート錯体が、リチウムトリ(n-ブチル)マグネサートである、(1)に記載の方法。

(3) 式(I)：

【0019】

【化6】



20

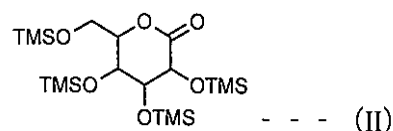
【0020】

で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式(II)：

【0021】

【化7】



30

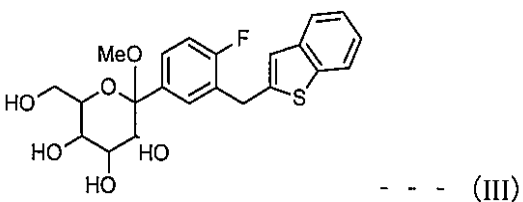
【0022】

[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH+/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式(III)：

【0023】

【化8】



40

【0024】

[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること；

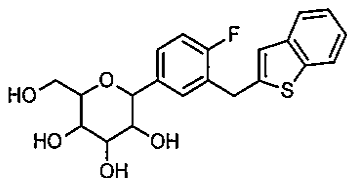
式(III)の化合物から-OMe基を脱離させること；

を含む、式(IV)：

【0025】

50

【化 9】



【 0 0 2 6 】

の化合物の製造方法。

【発明の効果】

10

【 0 0 2 7 】

本発明によれば、式 (I V) に示される C - グリコシド誘導体を工業的に有利な条件で製造することができる。本発明によれば、超低温反応を回避しながらも短時間かつ高収率で、式 (I V) の C - グリコシド誘導体を製造することができるため、工業的に極めて有利である。

【発明を実施するための形態】

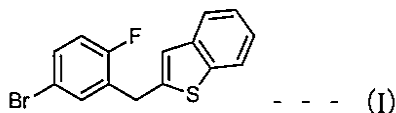
【 0 0 2 8 】

本発明においては、式 (I) :

【 0 0 2 9 】

【化 1 0】

20



【 0 0 3 0 】

で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得る。

式 (I) の化合物は当業界において公知の方法によって適宜合成することができる。例えば、上記の特許文献 2 (国際公開第 2008/075736 号パンフレット) に記載の方法によって式 (I) の化合物を合成することができる。

30

【 0 0 3 1 】

本発明においてマグネシウムアート錯体は、例えば、有機マグネシウム試薬と有機リチウム試薬を有機溶媒中で混合することによって調製することができる。好ましい態様において、有機マグネシウム試薬と有機リチウム試薬を混合する際のモル比は 1 : 2 である。マグネシウムアート錯体としては、リチウムトリ (n - ブチル) マグネサートが特に好ましい。

【 0 0 3 2 】

有機マグネシウム試薬としては、例えば、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムヨージド、エチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムヨージド、n-プロピルマグネシウムクロリド、n-プロピルマグネシウムブロミド、n-プロピルマグネシウムヨージド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムヨージド、n-ブチルマグネシウムクロリド、n-ブチルマグネシウムブロミド、n-ブチルマグネシウムヨージド、n-ペンチルマグネシウムクロリド、n-ペンチルマグネシウムブロミド、n-ペンチルマグネシウムヨージドなどを使用でき、好ましくはn-ブチルマグネシウムブロミドを使用することができる。これらの有機マグネシウムは、例えば、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランの溶液として使用することができ、好ましくはテトラヒドロフランの溶液として使用することができる。

40

【 0 0 3 3 】

有機リチウム試薬としては、例えば、メチルリチウム、イソプロピルリチウム、n-ブチ

50

ルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、n-ヘキシルリチウムなどを使用でき、好ましくはn-ブチルリチウムを使用することができる。有機リチウムは、例えば、ジエチルエーテル、n-ペンタン、n-ヘキサンまたはシクロヘキサンの溶液として使用することができ、好ましくはn-ヘキサンの溶液として使用することができる。

【0034】

本発明においては、式(I)の化合物とマグネシウムアート錯体とを反応させるが、マグネシウムアート錯体は、化合物(I)に対して0.33~2当量使用することが好ましく、最も好ましくは1.0~1.1当量使用することができる。式(I)の化合物とマグネシウムアート錯体との反応は、例えば、-40 ~ 室温で行うことができ、-20~0の範囲で行うことが好ましい。

10

【0035】

式(I)の化合物とマグネシウムアート錯体の反応における反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等を単一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランあるいはトルエンを使用することができる。

【0036】

上述したように、本発明では、アリールマグネサートを調製し、そのアリールマグネサートを式(II)の化合物と反応させる。ここで、アリールマグネサートの調製については、例えば、Inoue, A. et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 4333(参考文献1)などを参考にすることができる。参考文献1では、テトラヒドロフラン溶媒で、0 にて、n-ブチルマグネシウムプロミドとn-ブチルリチウムから調製されるトリブチルマグネシウムリチウムで、4 プロモアニソールを処理しアリールマグネサートを調製した後、-78 に冷却してベンズアルデヒドと反応させ、ジフェニルメタノール化合物を得ている。また、Iida, T. et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 4841(参考文献2)には、トルエン溶媒で、-10~0 にてn-ブチルマグネシウムクロリドとn-ブチルリチウムから調製されるトリブチルマグネシウムリチウムで、2,6-ジプロモピリジン进行处理しアリールマグネサートを調製した後、DMFと反応させ2-プロモ-6-ホルミルピリジンを得ることが記載されており、これら文献の内容を参考にして本発明を実施することができる。

20

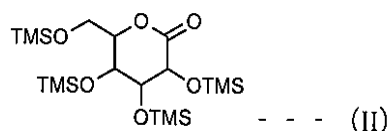
30

【0037】

本発明においては、式(I)の化合物とマグネシウムアート錯体の反応によって得られたマグネサートを、式(II)：

【0038】

【化11】



【0039】

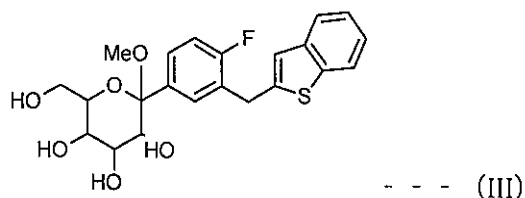
[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

40

で示される化合物と反応させて、更にH⁺/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式(III)：

【0040】

【化 1 2】



【 0 0 4 1】

[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得る。マグネサートと化合物 (I I) との反応は、例えば、 - 4 0 ~ 室温で行うことができ、 - 2 0 ~ 0 の範囲で行うことが好ましい。反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等を単一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランあるいはトルエンを使用することができる。

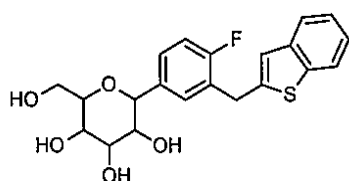
続くメタノール存在下、酸で処理する反応では、酸として塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは、塩化水素、メタンスルホン酸が用いられる。また反応は、例えば - 5 ~ 5 で行うことができる。

【 0 0 4 2】

本発明によれば上記のようにして式 (I I I) の化合物を得ることができるが、好ましい態様において、式 (I I I) の化合物から - OMe 基を脱離させることによって、式 (I V) :

【 0 0 4 3】

【化 1 3】



【 0 0 4 4】

の化合物を製造することができる。まず、化合物 (I I I) のアセチル化は、アセチル化剤を用い、適当な溶媒中、適当な塩基存在下で行われる。反応溶媒としては、例えば、アセトン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ピリジン、水等を単一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、トルエンを使用することができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、好ましくは、ピリジンが用いられる。アセチル化剤としては、無水酢酸や塩化アセチルなどが挙げられ、好ましくは、無水酢酸が用いられる。反応条件は、例えばトルエン溶媒で、過剰量の、例えば6当量のピリジン存在下、過剰量の、例えば、5当量の無水酢酸を用いて、冷却~室温で行うことができる。また、反応を加速するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。続く脱メトキシ化 (還元反応) は、適当な還元剤及び酸の存在下、適当な溶媒中で行われる。還元剤としては、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、好ましくは、tert-ブチルジメチルシランが用いられる。酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメ

10

20

30

40

50

タンズルホン酸等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメタンスルホン酸が用いられる。溶媒としては、塩化メチレン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル等が挙げられ、好ましくは、アセトニトリルが用いられる。反応条件は、例えばアセトニトリル溶媒で、例えば1～2当量のtert-ブチルジメチルシランと、例えば2当量のトリフルオロメタンスルホン酸存在下、例えば-5～5で行うことができる。更に、脱アセチル化は、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられ、好ましくは、水酸化ナトリウムが用いられる。溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、水等を単一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、メタノールと水の混合物が用いられる。反応条件は、例えばメタノールと水の混合溶媒中、例えば5当量の水酸化ナトリウム存在下、冷却～還流で、例えば40～50で行うことができる。

10

【実施例】

【0045】

下記の実施例を参照しつつ本発明をより詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲で変化させてもよい。

なお、プロトン核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)データの記載には次の略号を用いた。すなわち、sはシングレット、dはダブルット、tはトリプレット、qはカルテット、mはマルチプレット、bはブロードである。

【0046】

メチル1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]-β-D-グルコピラノシドの合成

20

トルエン(18.0 mL)に-16で0.9 M n-ブチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(0.9 M、7.3 mL)を加えた後、-12～-16でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2.66 M、4.9 mL)を滴下し、-12～-15で16分間攪拌した。

【0047】

この反応液に-12～-15で2-(5-ブromo-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン(化合物I、2.000 g)のトルエン溶液(10.0 mL)を滴下した後、-12～-16で1時間攪拌した。この反応液に-12～-16で2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)-D-グルコノ-1,5-ラクトン(化合物II、3.197 g)のトルエン溶液(10.0 mL)を滴下した後、-12～-15で3時間攪拌した。反応混合物をメタンスルホン酸(3.0 mL)のメタノール溶液(10.0 mL)に0以下で注いだ後、室温で16時間36分間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液を加えてpHを約8とし、反応を停止させた。

30

【0048】

酢酸エチル(50 mLで2回)で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水(10 mLで1回)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣からシリカゲルカラムクロマトグラフィーで表題化合物(2.336 g、収率86.4%)を分離した。

【0049】

40

リチウムトリ(n-ブチル)マグネサートを使用した化合物(I)と化合物(II)のカップリング反応は、トルエン溶媒中において-12～-15で進行し、化合物(III)が高収率で得られた。つまり、本発明のカップリング反応を使用することによって、超低温の反応条件を回避することができ、短時間で化合物(III)を得ることができた。

¹H-NMR (CD₃OD) δ=3.07 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.93 (dd, J=2Hz, 12Hz, 1H), 4.22 (d, J=16Hz, 1H), 4.32 (d, J=16Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (t, J=8Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J=8Hz, 1H).

フロントページの続き

- (72)発明者 富山 泰
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 1 9 8 壽製薬株式会社内
- (72)発明者 横田 昌幸
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 1 9 8 壽製薬株式会社内

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 5 7 3 6 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 0 9 9 0 (W O , A 1)
特表 2 0 1 1 - 5 2 8 3 7 0 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 9 2 7 3 (J P , A)
Atsushi INOUE, et al., Selective Halogen-Magnesium Exchange Reaction via Organomagnesium Ate Complex, J. Org. Chem., 2 0 0 1 年, Vol.66, p.4333-4339
Takehiko IIDA, et al., Tributylmagnesium ate complex-mediated novel bromine magnesium exchange reaction for selective monos, Tetrahedron Letters, 2 0 0 1 年, Vol.42, p.4841-4844
- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C 0 7 H 1 5 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)