(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年6 月18 日 (18.06.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/075186 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 15/04 (2006.01) *C07H 5/02* (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/071380

(22) 国際出願日: 2008 年11 月26 日 (26.11.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-320913
2007 年12 月12 日 (12.12.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): セントラル硝子株式会社 (CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部５２５３番地 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石井 章央 (ISHII, Akihiro). 安本 学 (YASUMOTO, Manabu). 大塚 隆史 (OOTSUKA, Takashi). 濁川 泰子 (NIGORIKAWA, Yasuko).

(74) 代理人: 橋本 剛, 外(HASHIMOTO, Takeshi et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町１番２９号 掖済会ビル ＳＨＩＧＡ内外国特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

WO 2009/075186 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING 4-DEOXY-4-FLUORO-D-GLUCOSE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ４－デオキシ－４－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体の製造方法

(57) **Abstract:** Disclosed is a method for producing a 4-deoxy-4-fluoro-D-glucose derivative, wherein a D-galactose derivative is reacted with sulfuryl fluoride (SO_2F_2), trifluoromethanesulfonyl fluoride (CF_3SO_2F) or perfluorobutanesulfonyl fluoride ($C_4F_9SO_2F$) in the presence of an organic base or in the presence of an organic base and "a salt or complex composed of an organic base and hydrogen fluoride".

(57) 要約: Ｄ－ガラクトース誘導体を有機塩基の存在下に、または有機塩基と「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下にスルフリルフルオリド（SO_2F_2）、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド（CF_3SO_2F）またはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド（$C_4F_9SO_2F$）と反応させることにより４－デオキシ－４－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体を製造することが開示されている。

明 細 書

4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医農薬中間体、特に糖尿病治療薬の重要中間体である4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の工業的な（大量規模での生産に適した）製造方法に関する。

発明の背景

[0002] 4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体は、医農薬中間体、特に糖尿病治療薬の重要中間体である。従来、本誘導体は3フッ化ジエチルアミノイオウ（DAST）または3フッ化[ビス（2－メトキシエチル）アミノ]イオウ（BAST）を用いて合成されていた（非特許文献1、特許文献1）。しかしながら、これらの脱ヒドロキシフッ素化剤は高価であり、さらにDASTについては爆発の危険性があるため、少量スケールでの合成に限られ、工業的な製造方法として採用されることはなかった。また、反応溶媒は工業的な使用が制限されている塩化メチレンが好適に用いられ、さらに収率が中程度であり、これらの点も工業化の阻害要因になっていた。

[0003] この様に、4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体を工業的に製造することができなかった。

[0004] 一方、本特許出願人は、スルフリルフルオリド（SO_2F_2）と有機塩基の組み合わせによる脱ヒドロキシフッ素化反応（必要に応じて「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下に本反応を行うこともできる）を開示した（特許文献2）。

特許文献1：国際公開2004／052903号パンフレット（特表2006－510644号公報）

特許文献2：国際公開2006／098444号パンフレット（特開2006－290870号公報）

非特許文献1：Journal of Organic Chemistry（米国），1983年，第48巻，p. 393－395

発明の概要

[0005] 本発明の目的は、4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の工業的な製造方法を提供することにある。そのためには、従来技術の問題点を解決する必要があり、安価で且つ爆発の危険性がない脱ヒドロキシフッ素化剤に置き換えることが最重要課題として挙げられる。さらに、工業的な使用が制限されている塩化メチレンを用いることなく、目的物が収率良く得られる製造方法を見出すことも重要である。

[0006] 本発明者らは、上記の課題を踏まえて鋭意検討した結果、特許文献2で開示した、スルフリルフルオリドと有機塩基の組み合わせによる脱ヒドロキシフッ素化反応（必要に応じて「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下に本反応を行うこともできる）が、本発明の原料であるD－ガラクトース誘導体に極めて好適に適応でき、目的とする脱ヒドロキシフッ素化反応が良好に進行し、目的物である4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体が収率良く得られることを新たに見出した。本脱ヒドロキシフッ素化反応では、4位ヒドロキシル基の立体化学が反転してフッ素原子が導入されるが、この反転率が非常に高く、さらに、フルオロスルホニル化に引き続いて起こるフッ素置換において、競合するオレフィン体等の副生が少ないことも新たに明らかにした。よって、目的物との分離が難しい不純物を殆ど副生せず、簡便な精製操作で純度の高い4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体を得ることができる。

[0007] 特に好適な脱ヒドロキシフッ素化剤であるスルフリルフルオリドを用いた場合、反応終了液には「フルオロ硫酸と有機塩基の塩」が化学量論的に含まれていることになる。本塩が目的物の粗体または製品中に残存すると、フルオロ硫酸自体の好ましくない毒性以外に、酸触媒として作用することでヒドロキシル基の保護基が外れたり、再結晶精製における回収率が低下したり、経時的な分解によりフッ素イオン濃度が増加する等の問題を引き起こす。よって、後処理において本塩を効率良く除去することが重要な課題になる。本発明者らは、特許文献2において、目的物と本塩を含む有機層を水またはアルカリ水溶液で洗浄することにより、水溶性の高い本塩が水層側に効率良く且つ選択的に移行することを見出し、有機層の水洗が本塩の有効な除去方法になることを開示した。

[0008] しかしながら、上記の除去方法においても工業化を踏まえて水またはアルカリ水溶

液の使用量を削減すると、「フルオロ硫酸と有機塩基の塩」の除去効率が低下することが判明した(実施例1を参照)。特に本発明の原料であるD－ガラクトース誘導体や目的物である4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体は有機溶媒に対する溶解度が低いため、反応や後処理を通して大量の有機溶媒を用いる必要がある。この様な希釈された有機層から本塩を効率良く(水またはアルカリ水溶液の限られた量で)除去することはさらに困難であり、特許文献2で開示された除去方法を適応しても廃水の量を削減することができなかった。

[0009] そこで、本発明者らは目的物である4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の有機溶媒に対する溶解度が低いことに着目し、反応終了液に水を加えることにより目的物が結晶として良好に析出し、「フルオロ硫酸と有機塩基の塩」は濾過後の濾液に濃縮され、回収された結晶には殆ど含まれないことを新たに見出した。本後処理操作は目的物の物性を旨く利用したものであり、後処理において廃水だけでなく廃有機溶媒の量も格段に削減でき、操作性も極めて簡便で高い生産性を可能にした(実施例2を参照)。

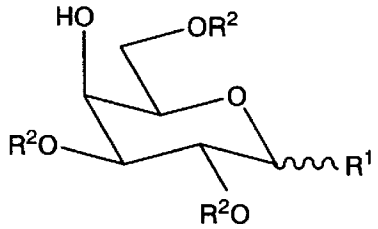
[0010] 本発明では、脱ヒドロキシフッ素化剤としてスルフリルフルオリド以外にトリフルオロメタンスルホニルフルオリド(CF_3SO_2F)またはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド($C_4F_9SO_2F$)を用いても同様の反応性が得られる。しかしながら、反応で化学量論的に副生する「パーフルオロアルカンスルホン酸と有機塩基の塩」はパーフルオロアルキル基の炭素数が増加するに従い脂溶性が高くなる。よって、水溶性の最も高い「フルオロ硫酸と有機塩基の塩」を副生するスルフリルフルオリドを用いることが特に好適であり、本発明の後処理におけるメリットを最大限に発揮することができる。

[0011] この様に、4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の工業的な製造方法として極めて有用な方法を見出し、本発明に到達した。

[0012] すなわち、本発明は第1方法から第8方法を含み、4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の工業的な製造方法を提供する。

[0013] 本発明に依れば、式[1]

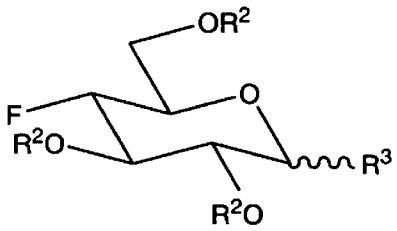
[化1]



[1]

で示されるD－ガラクトース誘導体[式中、R^1はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子を表し、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、波線はアノマー位の立体化学がα、β、または、αとβの混合物であることを表す]を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリド(SO_2F_2)、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド(CF_3SO_2F)またはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド($C_4F_9SO_2F$)と反応させることにより、式[2]

[化2]



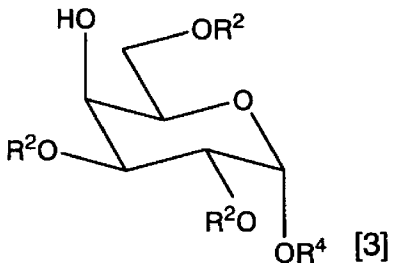
[2]

で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体[式中、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、R^3は低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子を表し、波線はアノマー位の立体化学がα、β、または、αとβの混合物であることを表す]を製造する方法(第1方法)が提供される。

[0014] 第1方法は、第1方法において、系中にさらに「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の製造方法(第2方法)であってもよい。

[0015] 本発明に依れば、式[3]

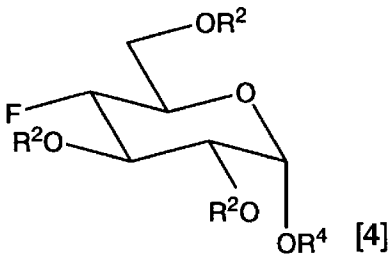
[化3]



[3]

で示されるα－D－ガラクトピラノシド誘導体を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリド（SO_2F_2）またはトリフルオロメタンスルホニルフルオリド（CF_3SO_2F）と反応させることにより、式[4]

[化4]



[4]

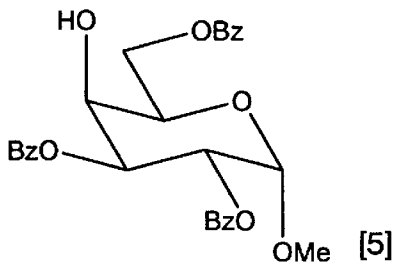
で示される4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体を含有する反応終了液を得、該反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法（第3方法）が提供される。[式[3]および式[4]中、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、R^4は低級アルキル基を表す]

[0016] 第3方法は、第3方法において、系中にさらに「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法（第4方法）であってもよい。

[0017] 第3または第4方法は、第3または第4方法において、反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法（第5方法）であってもよい。

[0018] 本発明に依れば、式[5]

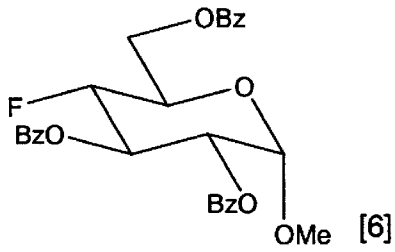
[化5]



[5]

で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－α－D－ガラクトピラノシドをトリエチルアミンの存在下にスルフリルフルオリド(SO_2F_2)と反応させることにより、式[6]

[化6]



[6]

で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドを含有する反応終了液を得、該反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、メチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの製造方法（第6方法）が提供される。

[式[5]および式[6]中、Meはメチル基を表し、Bzはベンゾイル基を表す]

[0019] 第6方法は、第6方法において、系中にさらに「トリエチルアミンとフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、メチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの製造方法（第7方法）であってもよい。

[0020] 第6または第7方法は、第6または第7方法において、反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応

終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、メチル2，3，6－トリ－Ｏ－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－Ｄ－グルコピラノシドの製造方法（第8方法）であってもよい。

詳細な説明

[0021] 本発明が従来技術に比べて有利な点を以下に述べる。

[0022] 非特許文献1および特許文献1に対しては、脱ヒドロキシフッ素化剤として安価で且つ爆発の危険性がないスルフリルフルオリド、トリフルオロメタンスルホニルフルオリドまたはパーフルオロブタンスルホニルフルオリドを用いることができる。特に好適なスルフリルフルオリドは燻蒸剤として広く利用されており、大量規模での入手も容易である。さらに、本発明では種々の反応溶媒を好適に用いることができるため、塩化メチレンの使用を回避でき、また目的物の収率も従来技術に比べて格段に高い。

[0023] 特許文献2に対しては、開示された脱ヒドロキシフッ素化反応が本発明の原料であるＤ－ガラクトース誘導体に極めて好適に適応できることを新たに見出した。さらに、後処理においては廃水および廃有機溶媒の量を格段に削減でき、操作性も極めて簡便で高い生産性を可能にした。

[0024] 本発明は、4－デオキシ－4－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体が高い純度で収率良く得られるだけでなく、従来技術の問題点を全て解決し、工業的にも実施容易な製造方法である。

[0025] 本発明の4－デオキシ－4－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体の製造方法について詳細に説明する。

[0026] 本発明は、式[1]で示されるＤ－ガラクトース誘導体を有機塩基の存在下に、または有機塩基と「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下にスルフリルフルオリド（トリフルオロメタンスルホニルフルオリドまたはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド）と反応させることによりなり、反応中間体であるフルオロ硫酸エステル（トリフルオロメタンスルホン酸エステルまたはパーフルオロブタンスルホン酸エステル）を単離することなく、一つの反応器内でフルオロスルホニル化（トリフルオロメタンスルホニル化またはパーフルオロブタンスルホニル化）とフッ素置換を連続的に行うことができる。フルオロスルホニル化（トリフルオロメタンスルホニル化またはパーフルオロブ

タンスルホニル化）ではヒドロキシル基の立体化学は保持され、引き続くフッ素置換では立体化学が反転する。従って、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体からは、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体が得られる。

[0027] 式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体のR^1としては、ヒドロキシル基、炭素数1から6の直鎖または分枝のアルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分枝のアシルオキシ基、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子が挙げられる。その中でも炭素数1から6の直鎖または分枝のアルコキシ基が好ましく、特にメトキシ基がより好ましい。R^1がヒドロキシル基以外の場合は、反応の前後で変化しない（式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体のR^3と同一であることを意味する）。

[0028] 式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体のR^2としては、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基、ベンジル基等のアラルキル基等のヒドロキシル基の保護基が挙げられる。その中でもアセチル基、ベンゾイル基等のアシル基が好ましく、特にベンゾイル基がより好ましい。ヒドロキシル基の保護基はそれぞれ独立に選ぶことができ、3つ全てが異なるケース、任意の2つが同じで残り1つが異なるケース、または、3つ全てが同じケースを採ることができる。この中でも、任意の2つが同じで残り1つが異なるケース、および、3つ全てが同じケースが好ましく、特に、3つ全てが同じケースがより好ましい。R^2は反応の前後で変化しない。

[0029] 式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体の波線は、アノマー位の立体化学がα、β、または、αとβの混合物であることを表し、目的物である式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体のアノマー位の立体化学に応じて適宜使い分けることができる。R^1がヒドロキシル基以外の場合は、反応の前後でアノマー位の立体化学は保持されるが、R^1がヒドロキシル基の場合は、フッ素原子に置換され、αとβの比が変化することがある。

[0030] 式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体のR^3がフッ素原子の場合は、原料である式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体のR^1にヒドロキシル基のものを用いて、ヒドロキシル基が反応することでフッ素原子に置換されたものもある。

[0031] 式[3]で示されるα－D－ガラクトピラノシド誘導体のR^4としては、炭素数1から6の

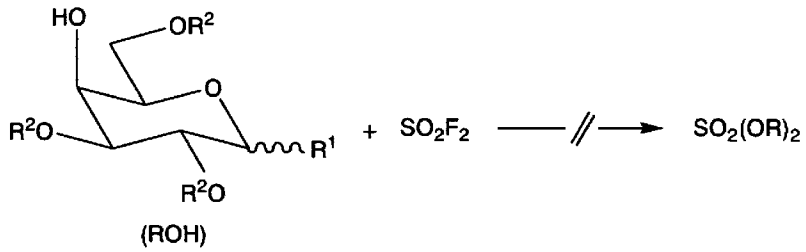
直鎖または分枝のアルキル基が挙げられる。

[0032] 式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体は、Journal of Organic Chemistry（米国），1965年，第30巻，p. 2312－2317等を参考にして製造することができる。式[3]で示されるα－D－ガラクトピラノシド誘導体はその製造が比較的容易なことから好適な原料であり、さらに式[5]で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－α－D－ガラクトピラノシドは市販されており、大量規模での入手も容易なことから特に好適な原料である。

[0033] 脱ヒドロキシフッ素化剤としては、スルフリルフルオリド（SO_2F_2）、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド（CF_3SO_2F）またはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド（$C_4F_9SO_2F$）が挙げられる。その中でもスルフリルフルオリドおよびトリフルオロメタンスルホニルフルオリドが好ましく、特にスルフリルフルオリドがより好ましい。スルフリルフルオリドはフッ素の原子経済性が高く、最終廃棄物として蛍石（CaF_2）に処理することができる。また、好適なスルフリルフルオリドにはヒドロキシル基との反応点が二つあるが、本発明の原料である式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体を用いても好適な反応条件を採用することにより、二置換の硫酸ジエステルを殆ど与えず（スキーム1を参照）、目的とするフルオロ硫酸エステルを経てフッ素置換が良好に進行することを新たに見出した。

[0034] [化7]

スキーム1



[0035] 脱ヒドロキシフッ素化剤の使用量としては、特に制限はないが、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体1モルに対して1モル以上を使用すればよく、通常は1～10モルが好ましく、特に1～5モルがより好ましい（実施例4の様に大過剰使用しても特に問題ないが経済的に好ましくない）。

[0036] 有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリn－プロピルアミン、トリn－ブチルアミン、ピリジン、2，3－ルチジン、2，4－ルチジン、2，5－ルチジン、2，6－ルチジン、3，4－ルチジン、3，5－ルチジン、2，3，4－コリジン、2，4，5－コリジン、2，5，6－コリジン、2，4，6－コリジン、3，4，5－コリジン、3，5，6－コリジン、N，N－ジメチルシクロヘキシルアミン（DMCHA）、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデセ－7－エン（DBU）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）等が挙げられる。その中でもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリn－プロピルアミン、トリn－ブチルアミン、ピリジン、2，3－ルチジン、2，4－ルチジン、2，6－ルチジン、3，4－ルチジン、3，5－ルチジン、2，4，6－コリジンおよび3，5，6－コリジンが好ましく、特にトリエチルアミンがより好ましい。

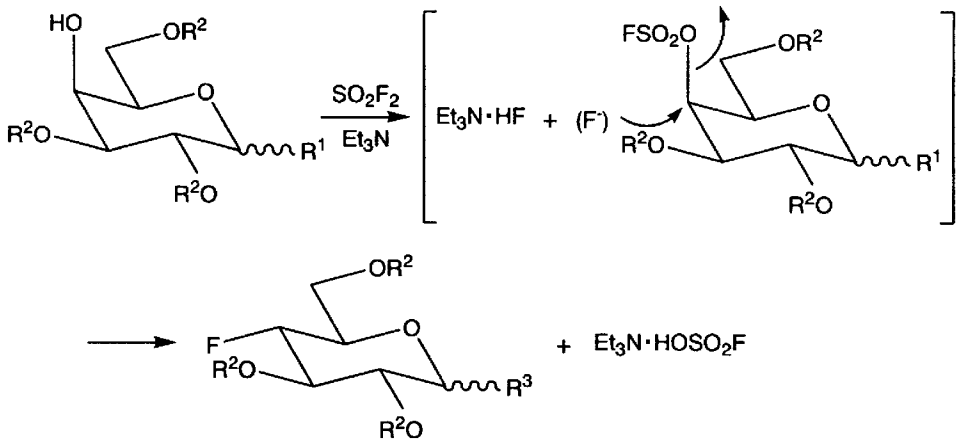
[0037] 有機塩基の使用量としては、特に制限はないが、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体1モルに対して1モル以上を使用すればよく、通常は1～20モルが好ましく、特に1～10モルがより好ましい。

[0038] 第2、第4、第5、第7および第8方法で用いる「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」について詳細に説明する。

[0039] 本発明はスキーム2に示す様に、例えばスルフリルフルオリドを用いることにより、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体をフルオロ硫酸エステルに変換でき、このフルオロスルホニル化の工程で反応系内に化学量論的に副生した「トリエチルアミンとフッ化水素からなる塩」がフッ素置換のフッ素源として有効に利用される。またスキーム3に示す様に、例えば「トリエチルアミン・三フッ化水素錯体」の存在下にフルオロスルホニル化を行うこともでき、スキーム2に示した方法に比べて、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体がより高い収率および選択性で得られることを新たに見出した。

[0040] [化8]

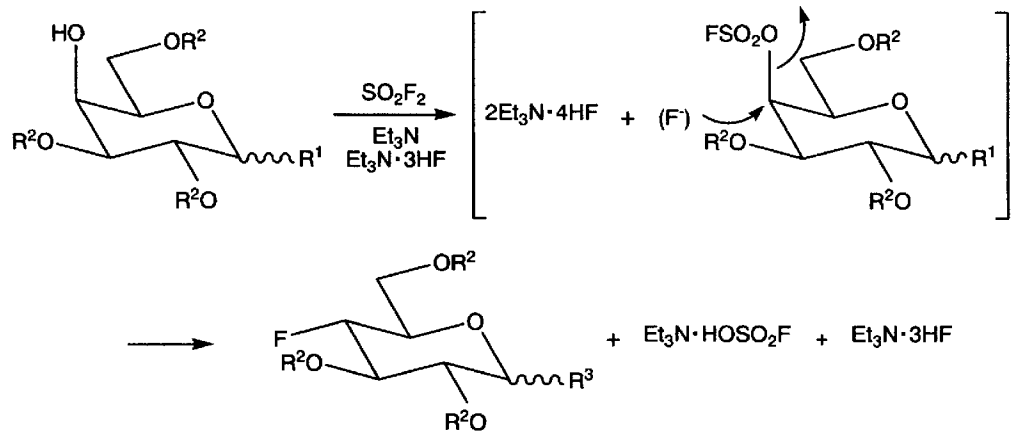
スキーム2



脱ヒドロキシフッ素化剤としてSO_2F_2（1当量）と有機塩基としてトリエチルアミン（1当量）を使用した場合の例

[0041] [化9]

スキーム3



脱ヒドロキシフッ素化剤としてSO_2F_2（1当量）、有機塩基としてトリエチルアミン（1当量）と「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」としてトリエチルアミン・三フッ化水素錯体（1当量）を使用した場合の例

[0042] 「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリn－プロピルアミン、トリn－ブチルアミン、ピリジン、2，3－ルチジン、2，4－ルチジン、2，5－ルチジン、2，6－ルチジン、3，4－ルチジン、3，5－ルチジン、2，3，4－コリジン、2，4，5－コリジン、2，5，6－コリジン、2，4，6－コリジン、3，4，5－コリジン、3，5，6－コリジン、N，N－ジメチルシクロヘキシルアミン（DMCHA）、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデセ－

7－エン（DBU）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）等が挙げられる。その中でもトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリn－プロピルアミン、トリn－ブチルアミン、ピリジン、2，3－ルチジン、2，4－ルチジン、2，6－ルチジン、3，4－ルチジン、3，5－ルチジン、2，4，6－コリジンおよび3，5，6－コリジンが好ましく、特にトリエチルアミンがより好ましい。

[0043] 「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の有機塩基とフッ化水素のモル比としては、100：1～1：100の範囲であり、通常は50：1～1：50の範囲が好ましく、特に25：1～1：25の範囲がより好ましい。さらにアルドリッチ（Aldrich、2007－2008総合カタログ）から市販されている、「トリエチルアミン1モルとフッ化水素3モルからなる錯体」、または「ピリジン～30％（～10モル％）とフッ化水素～70％（～90モル％）からなる錯体」を使用するのが極めて便利である。

[0044] 「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の使用量としては、特に制限はないが、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体1モルに対してフッ素アニオン（F^-）として0．3モル以上を使用すればよく、通常は0．5～50モルが好ましく、特に0．7～25モルがより好ましい。

[0045] 反応溶媒としては、n－ヘキサン、シクロヘキサン、n－ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert－ブチルメチルエーテル等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル系、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、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン等のアミド系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。その中でもテトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン、アセトニトリル、プロピオニトリルおよびジメチルスルホキシドが好ましく、特にテトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて使用することができる。

[0046] 反応溶媒の使用量としては、特に制限はないが、式[1]で示されるD－ガラクトース

誘導体1モルに対して0．1L（リットル）以上を使用すればよく、通常は0．1～20Lが好ましく、特に0．1～10Lがより好ましい。また本発明においては、原料の一部が未溶解の状態で反応を開始することもできる。

[0047] 反応温度としては、特に制限はないが、－100～＋100℃の範囲で行えばよく、通常は－80～＋80℃が好ましく、特に－60～＋60℃がより好ましい。脱ヒドロキシフッ素化剤の沸点[例えば、スルフリルフルオリドの沸点（－49．7℃）]以上の温度条件で反応を行う場合には、耐圧反応容器を用いることができる。

[0048] 圧力条件としては、特に制限はないが、大気圧～2MPaの範囲で行えばよく、通常は大気圧～1．5MPaが好ましく、特に大気圧～1MPaがより好ましい。従って、ステンレス鋼（SUS）またはガラス（グラスライニング）の様な材質でできた耐圧反応容器を用いて反応を行うのが好ましい。

[0049] 反応時間としては、特に制限はないが、0．1～72時間の範囲で行えばよく、原料および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR等の分析手段により、反応の進行状況を追跡して原料が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

[0050] 後処理としては、特に制限はないが、通常は反応終了液を有機溶媒（例えば、トルエン、キシレン、tert－ブチルメチルエーテルまたは酢酸エチル等）で希釈し、水またはアルカリ金属の無機塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等）の水溶液で洗浄し（「フルオロ硫酸と有機塩基の塩」の従来からの除去方法）、回収した有機層を濃縮することにより、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体を粗生成物として得ることができる。

[0051] しかしながら、本発明の重要な特徴である「反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収する」という後処理操作を採用することにより、「フルオロ硫酸（またはパーフルオロアルカンスルホン酸）と有機塩基の塩」を濾過後の濾液に効率良く濃縮することができ、本塩を殆ど含まない粗結晶を収率良く回収することができる。本発明の後処理におけるメリットを最大限に発揮させるには、反応溶媒として水との混和性が極めて良好なN，N－ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルを用い、その使用量として式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体1モルに対して0．5～5Lを用

いることが重要である。この反応溶媒と使用量の組み合わせを採用すれば、目的物が一部析出した不均一系の反応終了液に対しても好適に適用できる。

[0052] 本発明の重要な特徴である上記の後処理操作について詳細に説明する。

[0053] 加える水の量としては、用いた反応溶媒の容量に対して5分の1以上5倍以下を使用すればよく、通常は4分の1以上4倍以下が好ましく、特に3分の1以上3倍以下がより好ましい。「反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収する」という好適な組み合わせを採用することにより、高い脱塩効果と目的物の高い回収率を達成することができる。

[0054] 結晶の析出方法としては、特に制限はないが、攪拌しながら結晶を析出させる方法が好ましく、特に本方法と析出した結晶の塊を粉砕する操作を組み合わせる方法がより好ましい。また必要に応じて、種結晶を加えることにより結晶が円滑に且つ効率良く析出する場合がある。

[0055] 種結晶の使用量としては、特に制限はないが、式[1]で示されるD－ガラクトース誘導体1モルに対して0．00001モル以上を使用すればよく、通常は0．0001～0．1モルが好ましく、特に0．0002～0．05モルがより好ましい。

[0056] 析出温度としては、－20～＋50℃の範囲で行えばよく、通常は－10～＋40℃が好ましく、特に0～＋30℃がより好ましい。

[0057] 析出時間としては、特に制限はないが、0．1～72時間の範囲で行えばよく、目的物および析出条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR等の分析手段により、上澄み液に残存する目的物の量を追跡して結晶が殆ど析出した時点を終点とすることが好ましい。

[0058] 回収方法としては、特に制限はないが、通常は析出した結晶を濾過することにより、「フルオロ硫酸（またはパーフルオロアルカンスルホン酸）と有機塩基の塩」を殆ど含まない、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体を粗結晶として得ることができる。得られた目的物の粗生成物または粗結晶は、必要に応じて活性炭処理、蒸留、再結晶等により高い化学純度に精製することができる。

[0059] 本精製操作の内、好適な再結晶について詳細に説明する。

[0060] 再結晶溶媒としては、n－ペンタン、n－ヘキサン、シクロヘキサン、n－ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t－ブチルメチルエーテル、1，4－ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチルi－ブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でもn－ヘキサン、n－ヘプタン、トルエン、キシレン、t－ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n－プロパノールおよびi－プロパノールが好ましく、特にn－ヘキサン、n－ヘプタン、トルエン、キシレン、酢酸エチルおよびi－プロパノールがより好ましい。これらの再結晶溶媒は単独または組み合わせて使用することができる。

[0061] 再結晶溶媒の使用量としては、特に制限はないが、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の粗生成物または粗結晶1モルに対して0．1L以上を使用すればよく、通常は0．1～20Lが好ましく、特に0．1～10Lがより好ましい。

[0062] 再結晶精製においては、種結晶を加えることにより結晶が円滑に且つ効率良く析出する場合がある。

[0063] 種結晶の使用量としては、特に制限はないが、式[2]で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の粗生成物または粗結晶1モルに対して0．00001モル以上を使用すればよく、通常は0．0001～0．1モルが好ましく、特に0．0002～0．05モルがより好ましい。

[0064] 再結晶温度としては、特に制限はないが、使用する再結晶溶媒の沸点および凝固点により適宜決めればよく、通常は室温（25℃）から再結晶溶媒の沸点付近の温度で精製前の目的物を溶解させ、－30～＋60℃で結晶を析出させることが好ましい。

[0065] 再結晶精製においては、析出した結晶の化学純度が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い化学純度の式[2]で示される4－デオキシ－4

－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体を得ることができる。また再結晶精製を繰り返すことによりさらに高い化学純度の目的物を得ることができる。本発明においては目的物との分離が難しい不純物を殆ど副生しないため、限りなく純品（化学純度100％）に近いところまで精製することができる。

[0066] 本発明においては、Ｄ－ガラクトース誘導体を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリド、トリフルオロメタンスルホニルフルオリドまたはパーフルオロブタンスルホニルフルオリドと反応させることにより4－デオキシ－4－フルオロ－Ｄ－グルコース誘導体を製造することができる（態様1）。

[0067] 好ましくは、α－Ｄ－ガラクトピラノシド誘導体を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリドまたはトリフルオロメタンスルホニルフルオリドと反応させ、さらに反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することにより4－デオキシ－4－フルオロ－α－Ｄ－グルコピラノシド誘導体を製造することができる。本製造方法は、その製造が比較的容易なα－Ｄ－ガラクトピラノシド誘導体を原料とすることができ、さらに脱ヒドロキシフッ素化剤としてスルフリルフルオリドまたはトリフルオロメタンスルホニルフルオリドを用いることにより本発明の後処理におけるメリットを発揮することができる。よって、これらの組み合わせが本発明の中でも好ましい態様である（態様2）。

[0068] より好ましくは、メチル2，3，6－トリ－Ｏ－ベンゾイル－α－Ｄ－ガラクトピラノシドをトリエチルアミンの存在下にスルフリルフルオリドと反応させ、さらに反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することによりメチル2，3，6－トリ－Ｏ－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－Ｄ－グルコピラノシドを製造することができる。本製造方法は、糖尿病治療薬の極めて重要な中間体であるメチル2，3，6－トリ－Ｏ－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－Ｄ－グルコピラノシドを直接的に製造することができ、また工業的に安価なトリエチルアミンを用いることができ、さらに脱ヒドロキシフッ素化剤としてスルフリルフルオリドを用いることにより本発明の後処理におけるメリットを最大限に発揮することができる。よって、これらの組み合わせが本発明の中でもより好ましい態様である（態様3）。

[0069] さらに、態様1は「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下に反応を行うことで好適な組み合わせになり（態様4）、態様2は「有機塩基とフッ化水素からな

る塩または錯体」の存在下に反応を行うことでより好適な組み合わせになり(態様5)、態様3は「トリエチルアミンとフッ化水素からなる塩または錯体」の存在下に反応を行うことで最も好適な組み合わせになる(態様6)。

[0070] 最後に工業的な製造方法としての観点も考慮すると、反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収することにより、態様2は工業的に実施可能な態様となり(態様7)、態様3は工業的により実施可能な態様となり(態様8)、態様5は工業的に実施容易な態様となり(態様9)、態様6は工業的により実施容易な態様となる(態様10)。

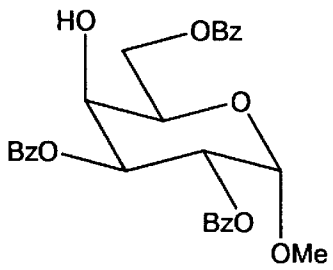
[0071] [実施例]

実施例により本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0072] [実施例1]

ステンレス鋼(SUS)製耐圧反応容器に、下記式

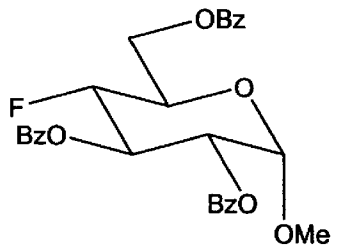
[化10]



で示されるメチル2, 3, 6−トリ−O−ベンゾイル−α−D−ガラクトピラノシド400g(790mmol、1. 00eq)、アセトニトリル2, 000mL、トリエチルアミン200g(1, 976mmol、2. 50eq)とトリエチルアミン・三フッ化水素錯体63. 6g(395mmol、0. 50eq)を加え、内温を−20℃に冷却し、減圧下でスルフリルフルオリド(SO_2F_2)125g(1, 225mmol、1. 55eq)をボンベより吹き込み、室温で終夜攪拌した。反応の変換率を液体クロマトグラフィーにより測定したところ99. 2%であった。反応終了液を酢酸エチル1, 800mLで希釈し、炭酸カリウム水溶液1, 064g[炭酸カリウム164g(1, 187

mmol、1．50eq)と水900mLから調整]で洗浄し、有機層を回収した。水層はさらに酢酸エチル600mLで抽出した。得られた有機層を合わせ、有機層に残存する「フルオロ硫酸とトリエチルアミンの塩」が目的物に対して1モル％以下になるまで水1，200mLで4回洗浄した(4回洗浄後の塩残存量は^{19}F－NMRにより測定したところ0．4モル％であった)。回収有機層を減圧濃縮し、トルエン1，000mLで共沸脱水することにより、下記式

[化11]



で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの粗結晶を477g得た。粗結晶の液体クロマトグラフィー純度は88．7％であった(4，5－オレフィン体7．1％、クロロ体0．5％、未知不純物1．8％)。粗結晶全量に、酢酸エチル1，200mLとn－ヘプタン1，600mLを加え、加熱溶解し、室温まで降温し、析出した結晶を濾過し、n－ヘプタン450mLで洗浄し、真空乾燥することにより、1回目再結晶品を330g得た。1回目再結晶品の液体クロマトグラフィー純度は98．4％であった(4，5－オレフィン体1．0％、クロロ体0．3％、未知不純物0．1％未満)。反応から1回目再結晶までのトータル収率は82％であった。1回目再結晶品全量に、酢酸エチル990mLとn－ヘプタン1，320mLを加え、加熱溶解し、室温まで降温し、析出した結晶を濾過し、n－ヘプタン400mLで洗浄し、真空乾燥することにより、2回目再結晶品を291g得た。2回目再結晶品の液体クロマトグラフィー純度は99．6％であった(4，5－オレフィン体0．1％、クロロ体0．2％、未知不純物0．1％未満)。2回目再結晶品に「フルオロ硫酸とトリエチルアミンの塩」は全く含まれていなかった。反応から2回目再結晶までのトータル収率は72％であった。得られた目的物の機器データを下に示す。

[0073] ^{1}H－NMR(基準物質：Me_4Si，重溶媒：$CDCl_3$)，δ ppm：3．47(S，3H)，4．32(

m, 1H), 4. 67(m, 2H), 4. 76(dt, 51. 2Hz, 9. 4Hz, 1H), 5. 19(m, 2H), 6. 13(dt, 14. 4Hz, 9. 6Hz, 1H), 7. 34－7. 64(Ar－H, 9H), 7. 95－8. 13(Ar－H, 6H).

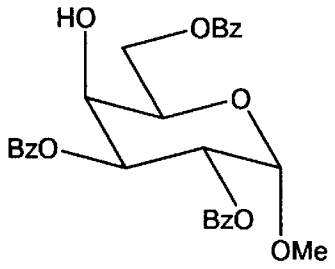
^{19}F－NMR(基準物質:C_6F_6, 重溶媒:$CDCl_3$), δ ppm:－35. 32(dd, 50. 2Hz, 13. 7Hz, 1F).

[0074] これらの機器データは非特許文献1の実験の部に記載されたものと同じであった。

[0075] [実施例2]

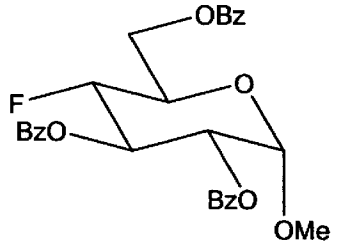
ステンレス鋼(SUS)製耐圧反応容器に、下記式

[化12]



で示されるメチル2, 3, 6－トリ－O－ベンゾイル－α－D－ガラクトピラノシド40. 0g(79. 0mmol、1. 00eq)、アセトニトリル158mL、トリエチルアミン20. 0g(198mmol、2. 51eq)とトリエチルアミン・三フッ化水素錯体6. 36g(39. 5mmol、0. 50eq)を加え、内温を－5℃に冷却し、減圧下でスルフリルフルオリド(SO_2F_2)18. 3g(179mmol、2. 27eq)をボンベより吹き込み、同温度で2時間攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応の変換率を液体クロマトグラフィーにより測定したところ99. 7%であった。反応終了液に水237mLを加え、室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、アセトニトリル水溶液(アセトニトリル20mLと水30mLから調整)で洗浄することにより、下記式

[化13]



で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの粗結晶（湿ケーキ）を47．2g得た。粗結晶（湿ケーキ）の液体クロマトグラフィー純度は90．9％であった（4，5－オレフィン体5．3％、クロロ体0．1％、未知不純物2．6％）。粗結晶（湿ケーキ）に「フルオロ硫酸とトリエチルアミンの塩」は全く含まれていなかった（塩残存量は^{19}F－NMRにより測定した）。粗結晶（湿ケーキ）全量に、酢酸エチル120mLを加え、加熱溶解し、n－ヘプタン160mLを加え、室温まで降温し、析出した結晶を濾過し、酢酸エチルとn－ヘプタンの混合溶液（酢酸エチル15mLとn－ヘプタン20mLから調整）で洗浄し、真空乾燥することにより、1回目再結晶品を31．3g得た。1回目再結晶品（湿ケーキ）の液体クロマトグラフィー純度は98．9％であった（4，5－オレフィン体0．9％、クロロ体0．1％未満、未知不純物0．1％）。反応から1回目再結晶までのトータル収率は78％であった。1回目再結晶品31．0gに、酢酸エチル93mLとn－ヘプタン124mlを加え、加熱溶解し、室温まで降温し、析出した結晶を濾過し、n－ヘプタンで洗浄し、真空乾燥することにより、2回目再結晶品を27．6g得た。2回目再結晶品（湿ケーキ）の液体クロマトグラフィー純度は99．8％（4，5－オレフィン体0．1％、クロロ体0．1％未満、未知不純物0．1％未満）であった。反応から2回目再結晶までのトータル収率は69％であった。得られた目的物の機器データは実施例1と同じであった。

[0076] この様に、実施例1と実施例2の反応自体は共に良好に進行しているが、後処理の比較をテーブル1に纏めるが、操作性、廃棄物量および脱塩効率の全ての点において実施例2の方が格段に優位である。

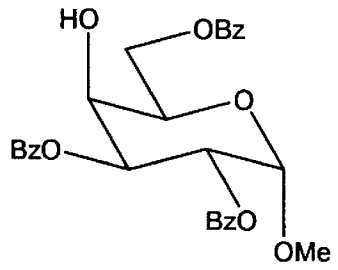
[0077] [表1]

実施例	1	2
脱塩操作	水洗4回→濃縮	析出→濾過
原料	1重量	1重量
廃有機溶媒	11容量	4容量
廃水	14容量	7容量
塩残存量	0.4モル%	未検出

[0078] [実施例3]

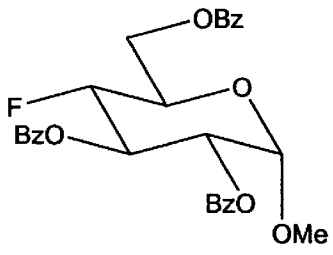
ステンレス鋼(SUS)製耐圧反応容器に、下記式

[化14]



で示されるメチル2,3,6−トリ−O−ベンゾイル−α−D−ガラクトピラノシド507mg(1.001mmol、1.00eq)、アセトニトリル1mLとトリエチルアミン202mg(1.996mmol、1.99eq)を加え、内温を−78℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド(CF_3SO_2F)304mg(1.999mmol、2.00eq)をボンベより吹き込み、室温で終夜攪拌した。反応終了液を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、有機層を回収した。回収有機層を減圧濃縮することにより、下記式

[化15]



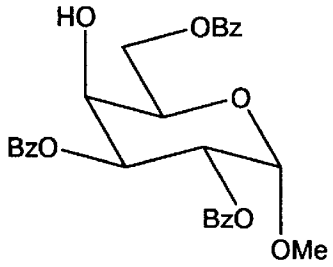
で示されるメチル2,3,6−トリ−O−ベンゾイル−4−デオキシ−4−フルオロ−α

－D－グルコピラノシドの粗生成物を610mg得た。粗生成物の^{1}H－NMRおよび^{19}F－NMRより目的物が主生成物として含まれていることを確認した（実施例1の機器データとの比較により）。

[0079] ［実施例4］

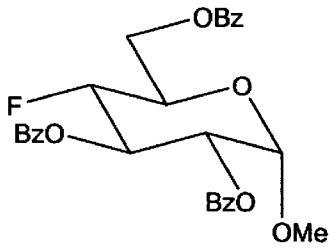
ステンレス鋼（SUS）製耐圧反応容器に、下記式

［化16］



で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－α－D－ガラクトピラノシド300mg（0．592mmol、1．00eq）、アセトニトリル0．6mL、トリエチルアミン240mg（2．372mmol、4．01eq）とトリエチルアミン・三フッ化水素錯体95．5mg（0．592mmol、1．00eq）を加え、内温を－78℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド（CF_3SO_2F）2，090mg（13．744mmol、23．22eq）をボンベより吹き込み、室温で終夜攪拌した。反応終了液を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、有機層を回収した。回収有機層を減圧濃縮することにより、下記式

［化17］



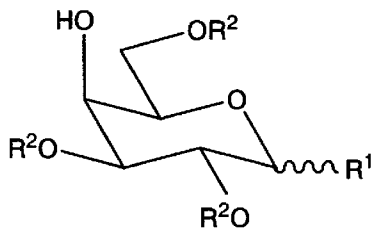
で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの粗生成物を492mg得た。粗生成物の^{1}H－NMRおよび^{19}F－NMRより目的物が主生成物として含まれていることを確認した（実施例1の機器デ

ータとの比較により)。

請求の範囲

[1] 式[1]

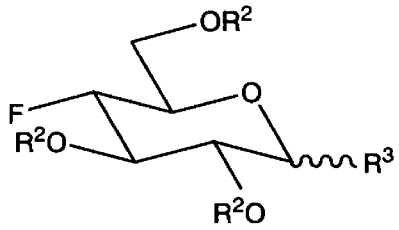
[化18]



[1]

で示されるD－ガラクトース誘導体[式中、R^1はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子を表し、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、波線はアノマー位の立体化学がα、β、または、αとβの混合物であることを表す]を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリド(SO_2F_2)、トリフルオロメタンスルホニルフルオリド(CF_3SO_2F)またはパーフルオロブタンスルホニルフルオリド($C_4F_9SO_2F$)と反応させることにより、式[2]

[化19]



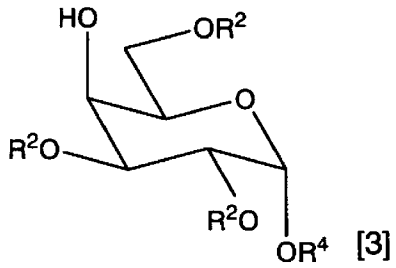
[2]

で示される4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体[式中、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、R^3は低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子を表し、波線はアノマー位の立体化学がα、β、または、αとβの混合物であることを表す]を製造する方法。

[2] 請求項1において、系中にさらに「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、請求項1に記載の4－デオキシ－4－フルオロ－D－グルコース誘導体の製造方法。

[3] 式[3]

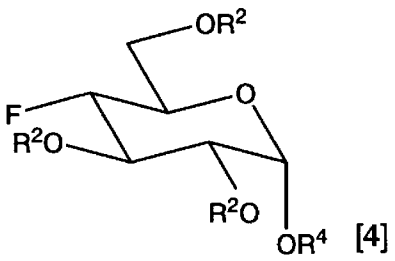
[化20]



[3]

で示されるα－D－ガラクトピラノシド誘導体を有機塩基の存在下にスルフリルフルオリド（SO_2F_2）またはトリフルオロメタンスルホニルフルオリド（CF_3SO_2F）と反応させることにより、式[4]

[化21]



[4]

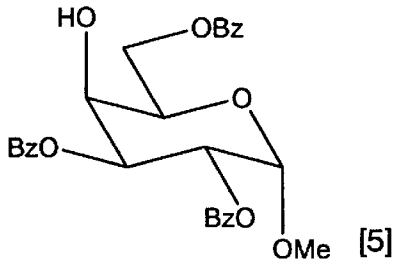
で示される4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体を含有する反応終了液を得、該反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法。[式[3]および式[4]中、R^2はそれぞれ独立にヒドロキシル基の保護基を表し、R^4は低級アルキル基を表す]

[4] 請求項3において、系中にさらに「有機塩基とフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、請求項3に記載の4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法。

[5] 請求項3または請求項4において、反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、請求項3または請求項4に記載の4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシド誘導体の製造方法。

[6] 式[5]

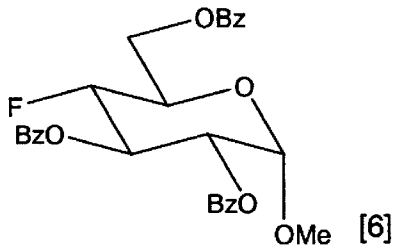
[化22]



[5]

で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－α－D－ガラクトピラノシドをトリエチルアミンの存在下にスルフリルフルオリド（SO_2F_2）と反応させることにより、式[6]

[化23]



[6]

で示されるメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドを含有する反応終了液を得、該反応終了液に水を加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、メチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの製造方法。

[式[5]および式[6]中、Meはメチル基を表し、Bzはベンゾイル基を表す]

[7] 請求項6において、系中にさらに「トリエチルアミンとフッ化水素からなる塩または錯体」を存在させて反応を行うことを特徴とする、請求項6に記載のメチル2，3，6－トリ－O－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－D－グルコピラノシドの製造方法。

[8] 請求項6または請求項7において、反応溶媒として水と混和する有機溶媒を用い、且つ用いた反応溶媒の3分の1容量以上3倍容量以下の水を、反応終了液に加えて目的物を結晶として析出させ回収することを特徴とする、請求項6または請求項7に記

載のメチル2，3，6－トリ－Ｏ－ベンゾイル－4－デオキシ－4－フルオロ－α－Ｄ－グルコピラノシドの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/071380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07H15/04(2006.01)i, *C07H1/00*(2006.01)i, *C07H5/02*(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H15/04, C07H1/00, C07H5/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-290870 A (Central Glass Co., Ltd.), 26 October, 2006 (26.10.06), Full text; Claims 1 to 14; Par. Nos. [0087] to [0100], [0109] to [0113] & WO 2006/098444 A1 & EP 1842841 A1	1-8
Y	JP 2004-323518 A (Central Glass Co., Ltd.), 18 November, 2004 (18.11.04), Full text; Claims 1 to 6; Par. Nos. [0148] to [0154], [0182] to [0186] & WO 2004/089968 A1 & US 2006/0247433 A1 & EP 1612213 A1	1-8
Y	YIN, Jingjun et al., Direct and Convenient Conversion of Alcohols to Fluorides, Organic Letters, 2004, Vol.6 No.9, p.1465-1468	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 December, 2008 (17.12.08)	06 January, 2009 (06.01.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/071380

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-293792 A (Ajinomoto Co., Inc.), 09 October, 2002 (09.10.02), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0018] to [0022], [0038] to [0045] & WO 2000/039144 A1 & AU 1408200 A	1-8
Y	Elmer J, REIST et al., Derivatives of 4-Amino-4-deoxy-D-glucose, Journal of Organic Chemistry, 1965, Vol.30, p.2312-2317	1-8
Y	A, D, BARFORD et al., 4-Deoxy-4-fluoro-D-glucose, Carbohydrate Research, 1969, Vol.11, p.287-288	1-8
Y	A, B, FOSTER et al., Fluorinated Carbohydrates, Carbohydrate Research, 1970, Vol.15, p.41-49	1-8
Y	A, D, BARFORD et al., Fluorinated Carbohydrates, Carbohydrate Research, 1971, Vol.19, p.49-61	1-8
Y	JP 2006-510644 A (Sanofi Aventis Deutschland GmbH), 30 March, 2006 (30.03.06), Par. Nos. [0081] to [0082] & WO 2004/052903 A1 & US 2004/0259819 A1 & EP 1572708 A1	3-8
Y	Jikken Kagaku Koza (Zoku) 2 Bunri to Seisei, Maruzen Co., Ltd., 25 January, 1967 (25.01.67), pages 185 to 189	3-8
A	JP 2006-022009 A (Central Glass Co., Ltd.), 26 January, 2006 (26.01.06), (Family: none)	1-8
A	Pavol, KOVAC et al., Synthesis and N.M.R. Spectra of Methyl 2-Deoxy-2-Fluoro- and 3-Deoxy-3-Fluoro-alpha- and beta-D-Glucopyranosides, Carbohydrate Research, 1987, Vol.169, p.23-34	1-8
P,Y	WO 2008/122611 A1 (SOLVAY), 16 October, 2008 (16.10.08), Claims 1 to 17; page 5, line 24 to page 7, line 22 (Family: none)	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０７１３８０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H15/04(2006.01)i, C07H1/00(2006.01)i, C07H5/02(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07H15/04, C07H1/00, C07H5/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY(STN), CAplus(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 2006-290870 A (セントラル硝子株式会社) 2006.10.26, 全文, 請求項 1-14, 【0087】-【0100】, 【0109】-【0113】 & WO 2006/098444 A1 & EP 1842841 A1	１－８
Y	JP 2004-323518 A (セントラル硝子株式会社) 2004.11.18, 全文, 請求項 1-6, 【0148】-【0154】, 【0182】-【0186】 & WO 2004/089968 A1 & US 2006/0247433 A1 & EP 1612213 A1	１－８

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １７．１２．２００８	国際調査報告の発送日 ０６．０１．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４１５１ 渕野　留香 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｙ	YIN, Jingjun et al., Direct and Convenient Conversion of Alcohols to Fluorides, Organic Letters, 2004, Vol.6 No.9, p.1465-1468	１－８
Ｙ	JP 2002-293792 A (味の素株式会社) 2002.10.09, 請求項 1-5,【0018】-【0022】, 【0038】-【0045】 & WO 2000/039144 A1 & AU 1408200 A	１－８
Ｙ	Elmer J, REIST et al., Derivatives of 4-Amino-4-deoxy-D-glucose, Journal of Organic Chemistry, 1965, Vol.30, p.2312-2317	１－８
Ｙ	A, D, BARFORD et al., 4-Deoxy-4-fluoro-D-glucose, Carbohydrate Research, 1969, Vol.11, p.287-288	１－８
Ｙ	A, B, FOSTER et al., Fluorinated Carbohydrates, Carbohydrate Research, 1970, Vol.15, p.41-49	１－８
Ｙ	A, D, BARFORD et al., Fluorinated Carbohydrates, Carbohydrate Research, 1971, Vol.19, p.49-61	１－８
Ｙ	JP 2006-510644 A (サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2006.03.30, 【0081】-【0082】 & WO 2004/052903 A1 & US 2004/0259819 A1 & EP 1572708 A1	３－８
Ｙ	実験化学講座（続）２　分離と精製, 丸善株式会社, 1967.01.25, p.185-189	３－８
Ａ	JP 2006-022009 A (セントラル硝子株式会社) 2006.01.26, (ファミリーなし)	１－８
Ａ	Pavol, KOVAC et al., Synthesis and N.M.R. Spectra of Methyl 2-Deoxy-2-Fluoro- and 3-Deoxy-3-Fluoro-alpha- and beta-D-Glucopyranosides, Carbohydrate Research, 1987, Vol.169, p.23-34	１－８
Ｐ，Ｙ	WO 2008/122611 A1 (SOLVAY) 2008.10.16, 請求項 1-17, 第 5 頁 24 行-第 7 頁 22 行 (ファミリーなし)	１－８