

選択的SGLT2阻害薬Sergliflozin etabonate及びRemogliflozin etabonateの効率的合成法の研究

著者	小林 雅周
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301乙第9383号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00125896

選択的 SGLT2 阻害薬 Sertgliflozin etabonate 及び
Remogliflozin etabonate の効率的合成法の研究

2018 年度 博士論文

小林 雅周

本学位論文は、下記の原著論文をもとに作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. Kobayashi M., Isawa H., Sonehara J., Kubota M., Ozawa T.

O-Glycosylation of 4-(Substituted benzyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one Derivatives with 2,3,4,6-Tetra-*O*-acyl- α -D-glucopyranosyl Bromide via *N*₁-Acetylation of the Pyrazole Ring.

Chem. Pharm. Bull., **2016**, 64, 1009—1018.

2. Kobayashi M., Isawa H., Sonehara J., Kubota M.

An Efficient and Practical Preparation of a Potent Low-Affinity Na⁺-Dependent Glucose Cotransporter (SGLT2) Inhibitor, Sergliflozin etabonate.

Heterocycles, **2016**, 92, 1599—1613.

3. Kobayashi M., Ainai T.

An Efficient and Practical Synthesis of Remogliflozin etabonate, a Potent Inhibitor of Low-Affinity Na⁺-Dependent Glucose Co-transporter (SGLT2).

Heterocycles, **2018**, 96, 733—747.

目次

諸論.....	1
第一章 Sergliflozin etabonate の効率的な合成法の研究.....	20
第一節 背景.....	20
第二節 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol の合成.....	23
第三節 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol と penta- <i>O</i> -acetyl- β -D- glucopyranose の配糖化反応.....	24
第四節 Sergliflozin の 1 級水酸基へのエトキシカルボニル化反応.....	28
第五節 第一章のまとめ.....	31
第二章 <i>N</i> ₁ -Acetyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one 誘導体を経由した配糖化反応を利用した Remogliflozin etabonate の効率的合成法の研究.....	33
第一節 背景.....	33
第二節 1,2-Dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one 誘導体 8 の効率的な配糖化反応.....	38
第三節 Remogliflozin etabonate の合成法.....	48
第四節 第二章のまとめ.....	53
第三章 <i>N</i> ₁ -Isopropyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one 誘導体の合成とその配糖化反応を利用した Remogliflozin etabonate の効率的合成法の研究.....	54
第一節 背景.....	54
第二節 <i>N</i> ₁ -Isopropyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one 誘導体 9c の選択的な合成法.....	56
第三節 <i>N</i> ₁ -Isopropyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one 誘導体 9c の効率的な配糖化反応.....	62
第四節 第三章のまとめ.....	65
結論.....	66
謝辞.....	73
実験の部.....	74
参考文献.....	102

本文中以下の用語及び試薬は以下のように略記した。

AcOH	acetic acid
AlCl ₃	aluminum chloride
ATP	adenosine triphosphate
BF ₃ ·OEt ₂	boron trifluoride etherate
BnN(<i>n</i> -Bu) ₃ Cl	benzyltributylammonium chloride
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	potassium <i>t</i> -butoxide
CDI	<i>N,N'</i> -carbonyldiimidazole
Cs ₂ CO ₃	cesium carbonate
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DMAc	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMI	1,3-dimethyl-2-imidazolidinone
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
EDC·HCl	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride
Et ₂ O	diethyl ether
Et ₃ N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
GLP-1	glucagon-like peptide-1
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
<i>i</i> -Pr ₂ O	diisopropyl ether
K ₂ CO ₃	potassium carbonate
KHCO ₃	potassium bicarbonate
K _i	inhibition constant
KI	potassium iodide
LiCl	lithium chloride
LiOH·H ₂ O	lithium hydroxide monohydrate

MeCN	acetonitrile
MeI	methyl iodide
MeOH	methanol
MTBE	<i>t</i> -butyl methyl ether
NaH	sodium hydride
NaI	sodium iodide
Na ₂ CO ₃	sodium carbonate
NaOMe	sodium methoxide
NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	hydrazine monohydrate
PPAR- γ	peroxisome proliferator-activated receptor- γ
2-PrOH	2-propanol
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
SGLT	Na ⁺ -depend glucose co-transporter
SGLT1	high-affinity sodium glucose cotransporter
SGLT2	low-affinity sodium glucose cotransporter
STZ	streptozotocin
TCDI	<i>N,N'</i> -thionylidiimidazole
THF	tetrahydrofuran
TNF- α	tumor necrosis factor- α
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

諸論

糖尿病は、膵 β 細胞のインスリン分泌能の不足、もしくはインスリン感受性の低下に伴う、重篤な慢性疾患であり、主要な病型は1型糖尿病と2型糖尿病に分類される。1型糖尿病は主に自己免疫を基礎とした膵 β 細胞の破壊性病変によりインスリンの欠乏が生じて発症する。1型糖尿病患者に対しては、インスリンの投与が、生命維持には不可欠である。一方、2型糖尿病は、インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝的要因に、過食、運動不足などの生活習慣、およびその結果としての肥満が環境因子として加わりインスリンの作用不足を生じて発症する。¹⁾ 2型糖尿病患者に対しては、インスリン投与に加え、種々の薬物療法が選択されている。

世界的に糖尿病は増加の一途をたどっており、世界保健機構は、世界の成人の糖尿病有病者数は、1980年の1億800万人から、2014年には4億2,200万人に達したという調査結果を発表した、また、有効な対策を施さなければ、2025年には7億人を超えると予想している。²⁾ 本邦においても、平成24年の国民健康・栄養調査によると、「糖尿病が強く疑われる者」と「糖尿病の可能性を否定できない者」を合わせ2,050万人に上ると推計されている。³⁾ また、1型糖尿病と2型糖尿病の世界的な罹患率の推計値はないが、糖尿病の大半を2型糖尿病が占めていると言われている。²⁾

2型糖尿病においては、高血糖状態が持続することによって、膵臓の β 細胞が疲弊しインスリンの分泌能が低下し、またインスリン抵抗性が増大する。このようなインスリン作用不足の状態が継続すると、糖毒性により、更にインスリン作用不足の状態が強まり、高血糖を助長し、病態が進行するといった悪循環に陥る。現在、病態に合わせ、種々のメカニズムの薬剤が選択可能である(Figure 1)。⁴⁾ 代表的な経口糖尿病治療薬の構造式を Figure 2 に示す。ビッグアナイド薬は、肝臓における糖新生の抑制や小腸における糖吸収抑制、末梢での糖取り込み亢進が主作用である。⁵⁾ チアゾリジン薬は、PPAR- γ のアゴニストであり、脂肪細胞の分化を促進することによりインスリン抵抗性惹起物質である TNF- α や遊離脂肪酸の過剰分泌を抑制して、インスリン抵抗性を改善する。⁶⁾ スルホニルウレア薬⁷⁾ 及び即効性インスリン分泌促進薬であるグ

グリニド薬^{8,9)}は、膵臓のβ細胞のスルホニルウレア受容体に結合し、ATP依存性K⁺チャンネルを閉鎖することによりインスリン分泌を促進させる。DDP-4阻害薬は、インクレチンの一つであるGLP-1の分解を抑制し、インスリン分泌を間接的に増強させる^{10,11)}。α-グルコシダーゼ阻害薬は小腸からの糖質の吸収速度を遅延させ、食後高血糖を抑制する。¹²⁾そのため、インスリン抵抗性が高い場合には、ビグアナイド薬やチアゾリジン薬が、インスリン分泌能が低下している場合は、スルホニルウレア薬やDPP-4阻害薬が選択される。また、食後高血糖を改善するためには、α-グルコシダーゼ阻害薬や、即効性のインスリン分泌促進薬であるグリニド薬が使用される。病態によっては、これらを併用する場合も少なくはない。しかしながら、これら多様な治療薬を駆使しても、未だ糖尿病の管理は十分とは言えない状況である。¹³⁾そのため、新たな作用機序をもつ治療薬の研究開発が活発に行われている。

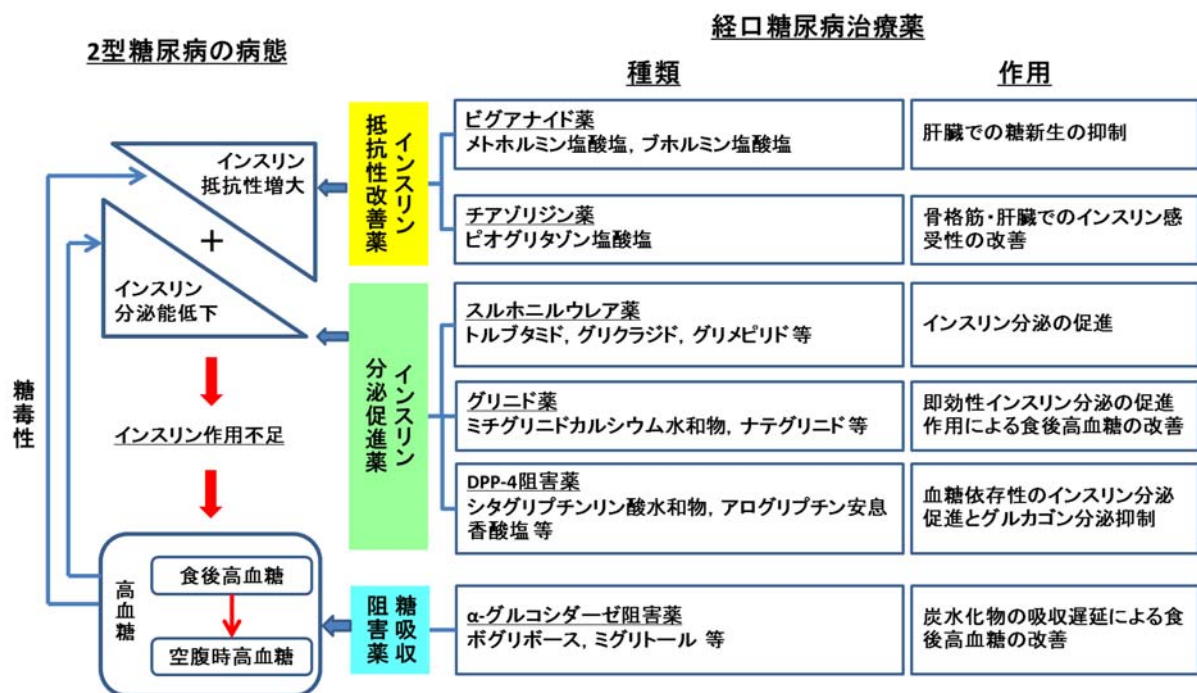
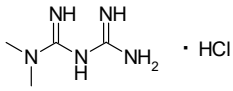
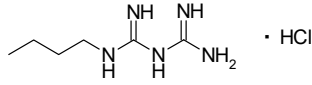


Figure 1. 2型糖尿病の病態と経口糖尿病治療薬⁴⁾

ピグアナイド薬

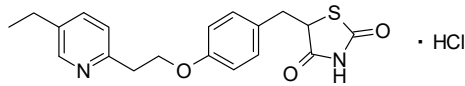


Metformin hydrochloride



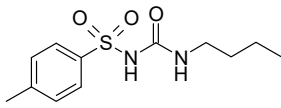
Buformin hydrochloride

チアゾリジン薬

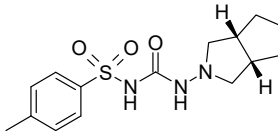


Pioglitazone hydrochloride

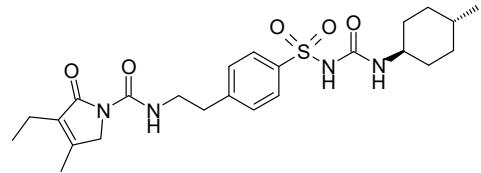
スルホニルウレア薬



Tolbutamide

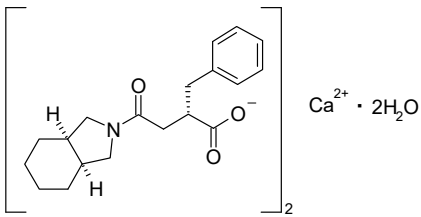


Gliclazide

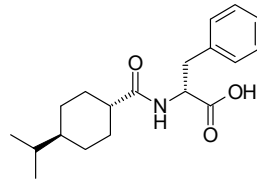


Glimepiride

グリニド薬

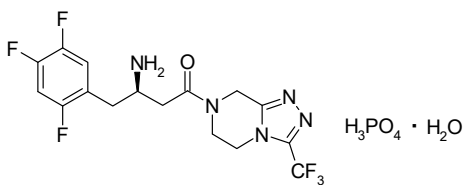


Mitiglinide Calcium Hydrate

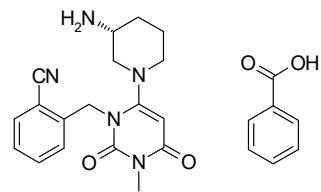


Nateglinide

DPP-4阻害薬

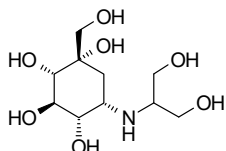


Sitagliptin Phosphate Hydrate

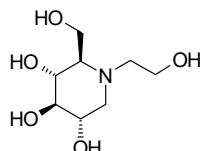


Alogliptin Benzoate

α -グルコシダーゼ阻害薬



Voglibose



Miglitol

Figure 2. 代表的な経口糖尿病治療薬

近年、ナトリウム/グルコース共輸送体(SGLT)阻害剤が、糖尿病治療に有用な薬剤に成り得ると注目されている。

SGLT には 6 種類のサブタイプが存在し、グルコースの吸収で重要となるのは、SGLT1 及び SGLT2 であることが知られている。高親和性でグルコース輸送能の小さい SGLT1 は、小腸と腎近位直尿細管に発現し、小腸におけるグルコースの吸収に重要な役割を担っている。^{14, 15)} 低親和性のグルコース輸送能が大きい SGLT2 は、腎近位曲尿細管に特異的に発現している。¹⁶⁾ 健常者では、1 日約 180 g のグルコースが糸球体からろ過されるが、近位尿細管 S1 セグメントに発現する SGLT2 により、約 90% が再吸収され、SGLT2 により再吸収されなかった約 10% のグルコースは、近位尿細管 S3 セグメントに発現する SGLT1 により再吸収され、その結果、糸球体でろ過されたグルコースは、ほぼ完全に再吸収され、尿中グルコースは陰性となる(Figure 3)。一方、SGLT2 が完全に阻害された場合、糸球体でろ過された約 180 g のグルコースは、近位尿細管 S1 セグメントで再吸収されず、下流の近位尿細管 S3 セグメントに至り、SGLT1 により再吸収される。SGLT1 のグルコース輸送能は 1 日約 120 g が限度とされているため、残りの約 60 g が尿中に排出されることになる(Figure 4)。¹⁷⁾ しかし、SGLT1 の阻害は小腸でのグルコースの吸収を抑制することから、下痢等の消化管に対する副作用ならびに低血糖を引き起こす可能性があり、これら副作用を回避するためには、SGLT2 に高い選択性を有する薬剤が必要となる。選択性の高い SGLT2 阻害薬は、インスリン分泌を促進することなく、血糖降下作用を示すことから、既存の経口糖尿病薬のような低血糖リスクが少ないと考えられている。また、従来の経口糖尿病薬は、グルコースの利用率を上げ、体内にエネルギーを蓄積することから、体重増加が問題になることがあるが、SGLT2 阻害薬は、グルコースの排泄量を増加させるため、体重減少が期待されている。¹⁸⁾ 更に、長期的には、膵臓の β 細胞の疲弊を緩和し、インスリン分泌作用を改善させることが期待されている。以上から、SGLT2 への選択性の高い薬剤は、有用な経口糖尿病薬になり得ると考えられる。

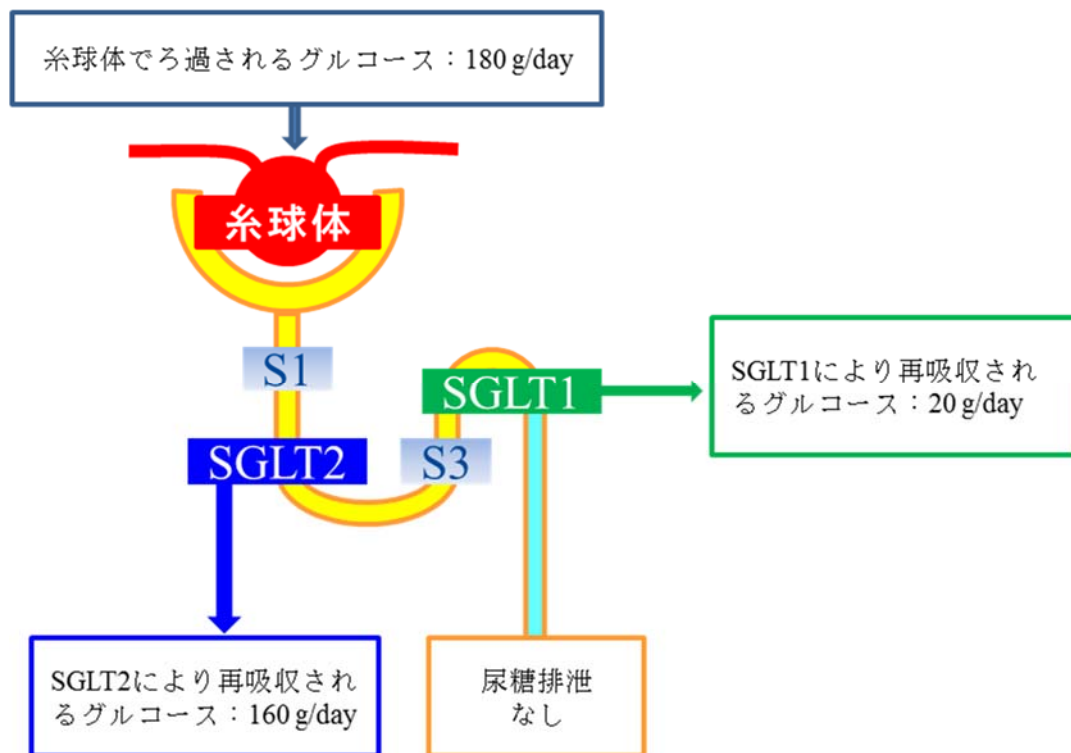


Figure 3. 健常者の腎近位尿細管でのグルコースの再吸収¹⁷⁾

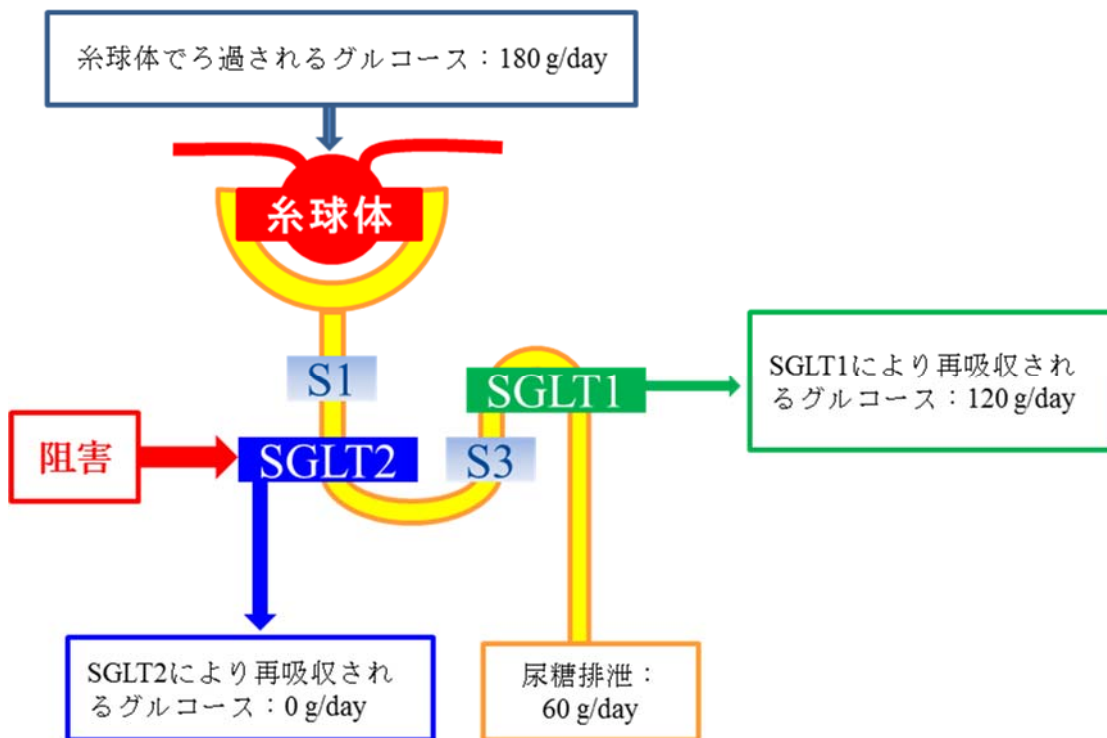
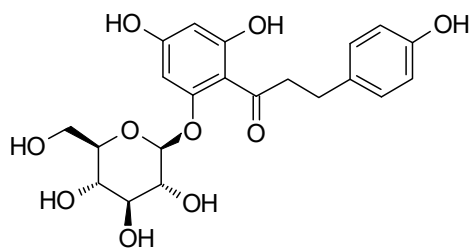


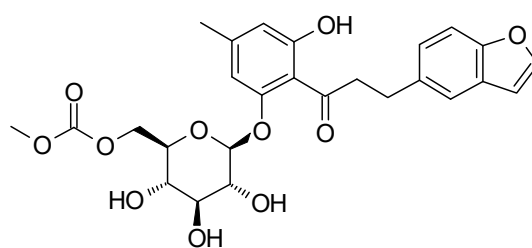
Figure 4. SGLT2 が阻害された場合の腎近位尿細管でのグルコースの再吸収¹⁷⁾

最初に発見された SGLT 阻害物質は、リンゴやナシなどの樹皮に含まれる天然配糖体の phlorizin であった。しかし、phlorizin は、非選択的阻害剤であり SGLT1 と SGLT2 ともに阻害すること、腸管で β -グルコシダーゼによって分解され経口投与ができなかったことから、臨床での実用化に至らなかった。¹⁹⁾ そこで、*O*-グリコシド結合に β -グルコシダーゼに対する抵抗性をもたせ、更に、プロドラッグ化することにより、腸管吸収を向上させるコンセプトで開発が行われ、経口投与可能な *O*-glucoside 構造を持つ化合物として、田辺製薬株式会社 (現: 田辺三菱製薬株式会社) において T-1095 が、²⁰⁾ 著者の所属するキッセイ薬品工業株式会社 (キッセイ薬品) において、骨格の異なる二種類の化合物 Sergliflozin etabonate (**1**)^{21, 22)} と Remogliflozin etabonate (**2**)^{23, 24)} が見出され臨床試験が開始された (Figure 5)。その後、 β -グルコシダーゼに対し、より安定な *C*-glucoside 構造を持つ化合物が見出され、現在、本邦では *C*-glucoside 構造を持つ 6 種類の薬剤が承認されている (Figure 6)。^{25–30)}

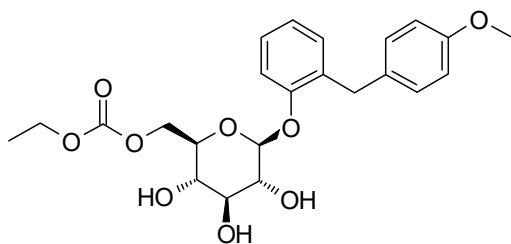
O-glucoside



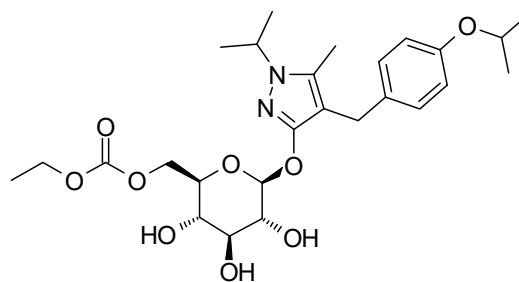
Phlorizin



T-1095



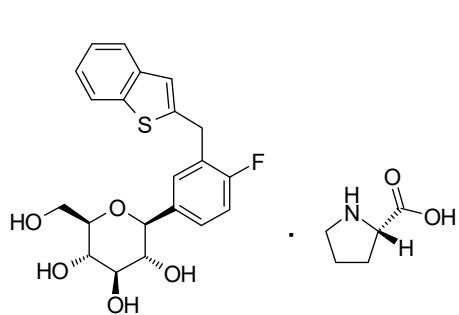
1: Sergliflozin etabonate



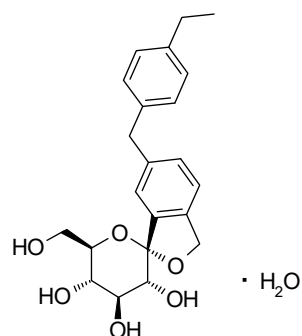
2: Remogliflozin etabonate

Figure 5. *O*-glucoside 構造を持つ SGLT2 阻害薬

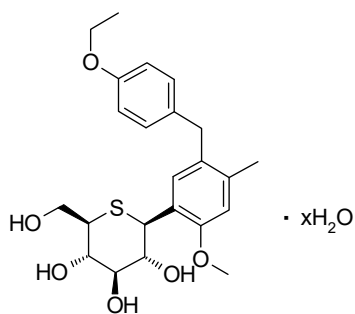
C-glucoside



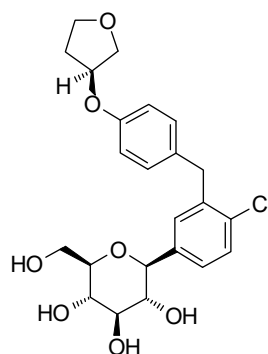
Ipragliflozin L-Proline



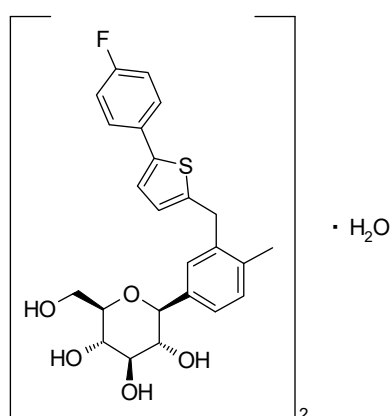
Tofogliflozin Hydrate



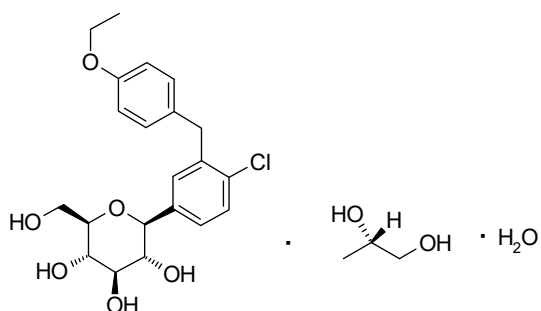
Luseogliflozin Hydrate



Empagliflozin



Canagliflozin Hydrate

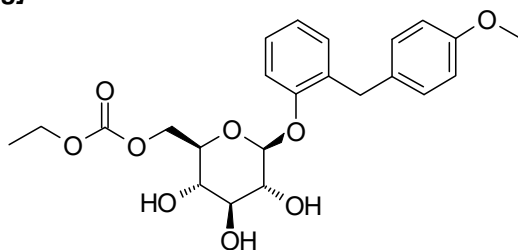


Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate

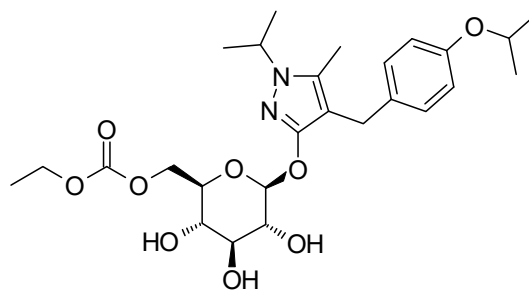
Figure 6. C-glucoside 構造を持つ SGLT2 阻害薬

先に述べた通り，Sergliflozin etabonate (1)と Remogliflozin etabonate (2)は，プロドラッグであり腸管で吸収された後，肝臓のエステラーゼで代謝され，活性体のSergliflozin (3)，Remogliflozin (4)となり，腎臓でのグルコースの再吸収を阻害する (Figure 7)。3 ならびに 4 は，いずれも強力な SGLT2 阻害活性を有しており， K_i 値から算出したヒト SGLT1 に対するヒト SGLT2 選択性は，3 で 296 倍，4 で 365 倍であり，高い SGLT2 選択性を有している。また，プロドラッグである 1 及び 2 の SGLT1 阻害活性は非常に低いため，腸管での糖吸収を阻害することなく，腎臓での糖再吸収を抑制できる経口糖尿病薬になることが期待された (Table 1)。^{31, 32)}

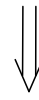
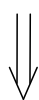
[Prodrug]



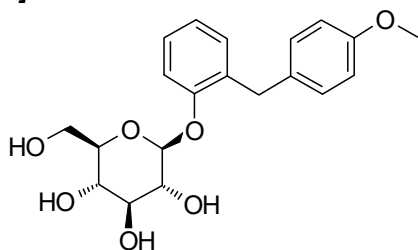
1: Sergliflozin etabonate



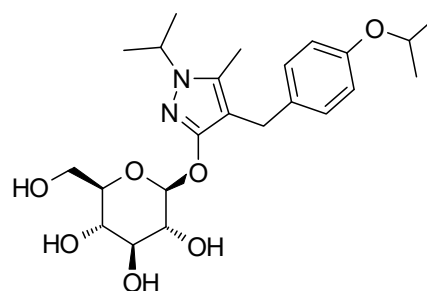
2: Remogliflozin etabonate



[Active Form]



3: Sergliflozin



4: Remogliflozin

Figure 7. Sergliflozin etabonate (1)と Remogliflozin etabonate (2)の活性体

Table 1. K_i values for **1**, **2**, **3** and **4** toward human SGLT1 and human SGLT2

Compound	K_i Value (nM)	
	Human SGLT1	Human SGLT2
Sergliflozin (3)	708 ± 50	2.39 ± 0.35
Sergliflozin etabonate (1)	7540 ± 402	151 ± 17
Remogliflozin (4)	4520 ± 641	12.4 ± 0.5
Remogliflozin etabonate (2)	43100 ± 5400	1950 ± 151

そこで、**1** 及び **2** の *in vivo* 試験による評価が実施され、その結果について以下に述べる。**1** を正常ラット及び STZ 誘発糖尿病ラットに経口投与すると、尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し(Figure 8)、また、STZ 誘発糖尿病ラットの経口糖負荷試験において、**1** はインスリン分泌を刺激することなく、用量依存的に血漿グルコース低下効果を示した(Figure 9)。^{31,33)}

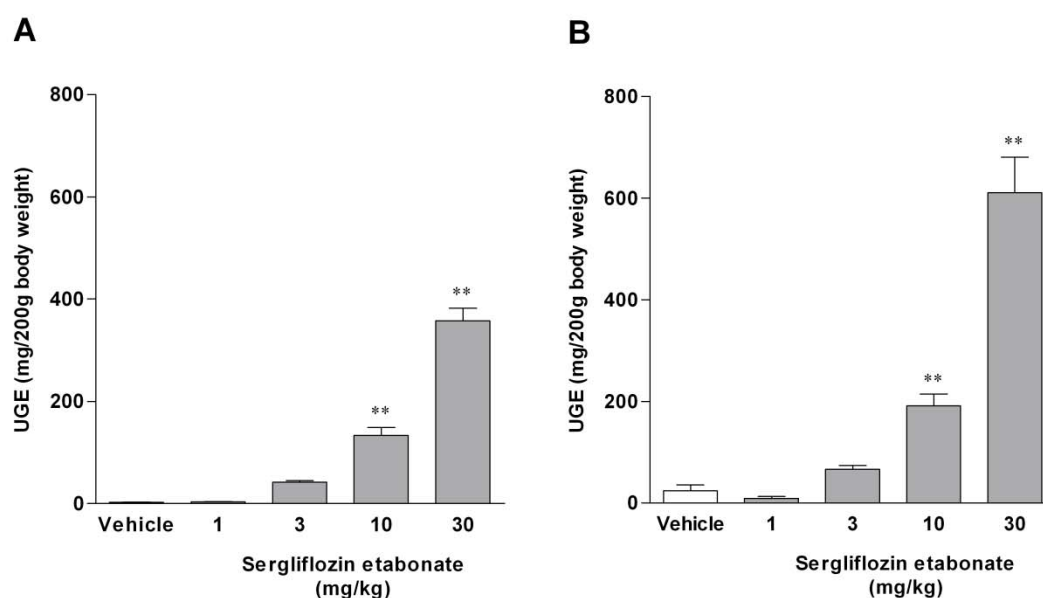


Figure 8. Sergliflozin etabonate increased urinary glucose excretion (UGE) in normal (A) and mildly diabetic (B) rats. Sergliflozin etabonate was orally administered to normal and mildly diabetic rats. Urine was collected for 24 h after administration of Sergliflozin etabonate, and UGE was determined. Data are presented as means ± S.E.M. (n=8). ** $P < 0.01$ vs. vehicle group.³³⁾

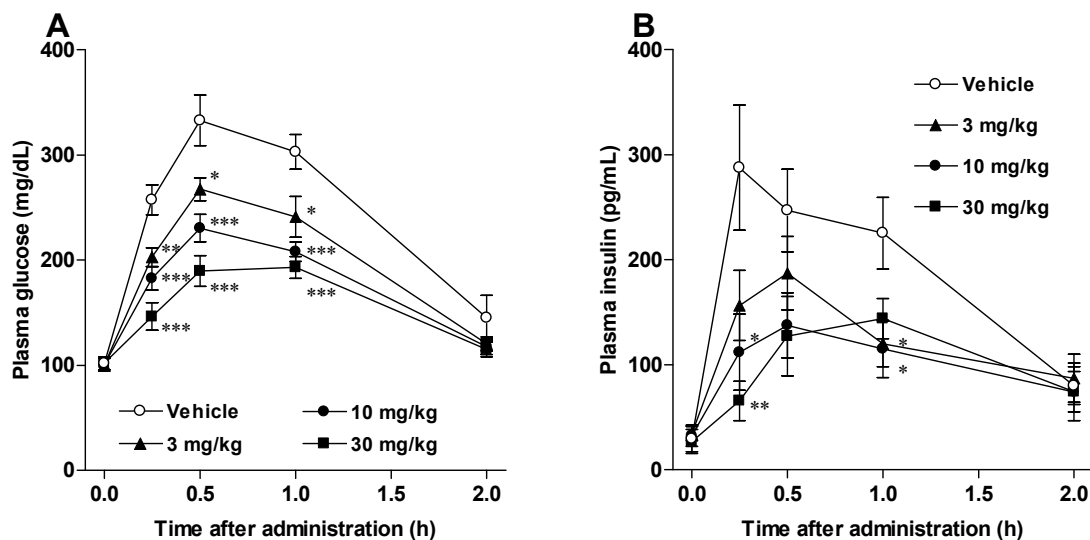


Figure 9. Effects of Sergliflozin etabonate on postprandial hyperglycemia (A) and insulin secretion (B) in oral glucose tolerance test in diabetic rats. Male SD rats (7 weeks of age) were made mildly diabetic by injection of STZ. Sergliflozin etabonate plus glucose (2 g/kg) was administered orally to the diabetic rats after 16 h fasting. Data are presented as means \pm S.E.M. from 8 animals. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. vehicle group.³¹⁾

また、**2**をマウス、ラットに経口投与すると、尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加した(Figure 10)。正常ラットの経口糖負荷試験において、**2**はインスリン分泌を刺激することなく、用量依存的に血漿グルコース低下効果を示し(Figure 11, A and B)、STZ誘発糖尿病ラットの経口糖負荷試験において、**2**は用量依存的に糖負荷後の血糖上昇を有意に抑制し、用量依存的に血糖 AUC_{0-2h}を低下させた(Figure 11, C and D)。更に、**2**を db/db マウスに長期投与すると、空腹時血漿グルコースおよび糖化ヘモグロビンのレベルが低下し、尿糖を改善した。^{32, 34)}

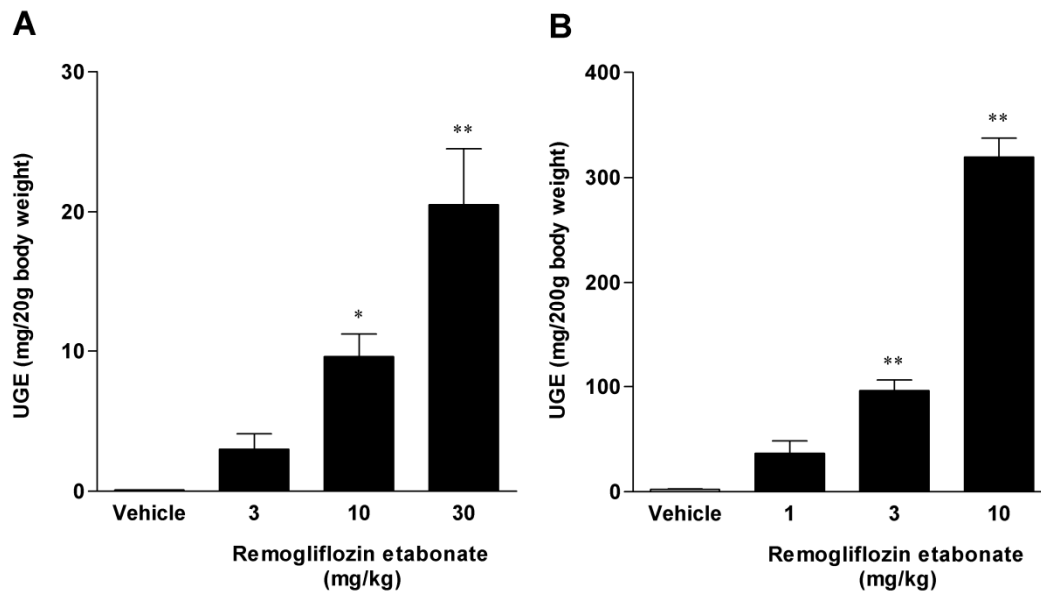


Figure 10. Oral administration of Remogliflozin etabonate increased urinary glucose excretion (UGE) in normal mice (A) and rats (B). Remogliflozin etabonate was orally administered to mice and rats. Urine was collected for 24 h after administration of Remogliflozin etabonate, and UGE was determined. Data are presented as means \pm S.E.M. (n=4 for mice and n=5 for rats). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. vehicle group.³²⁾

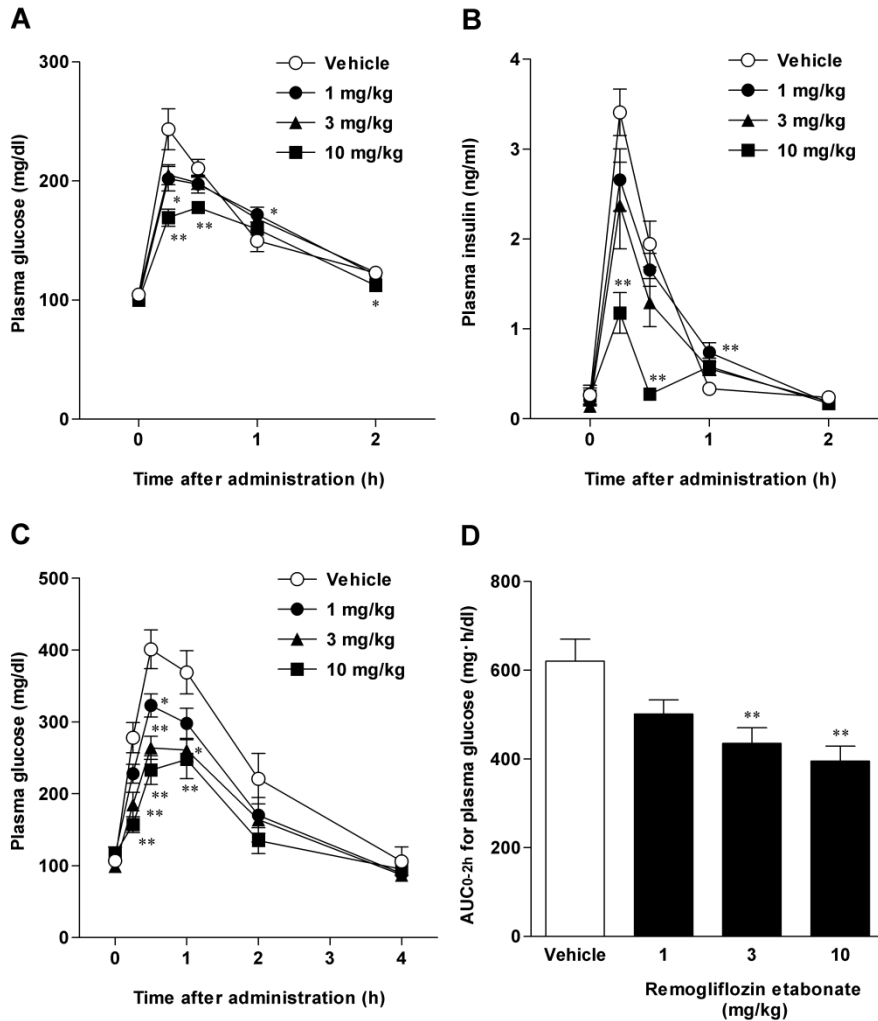
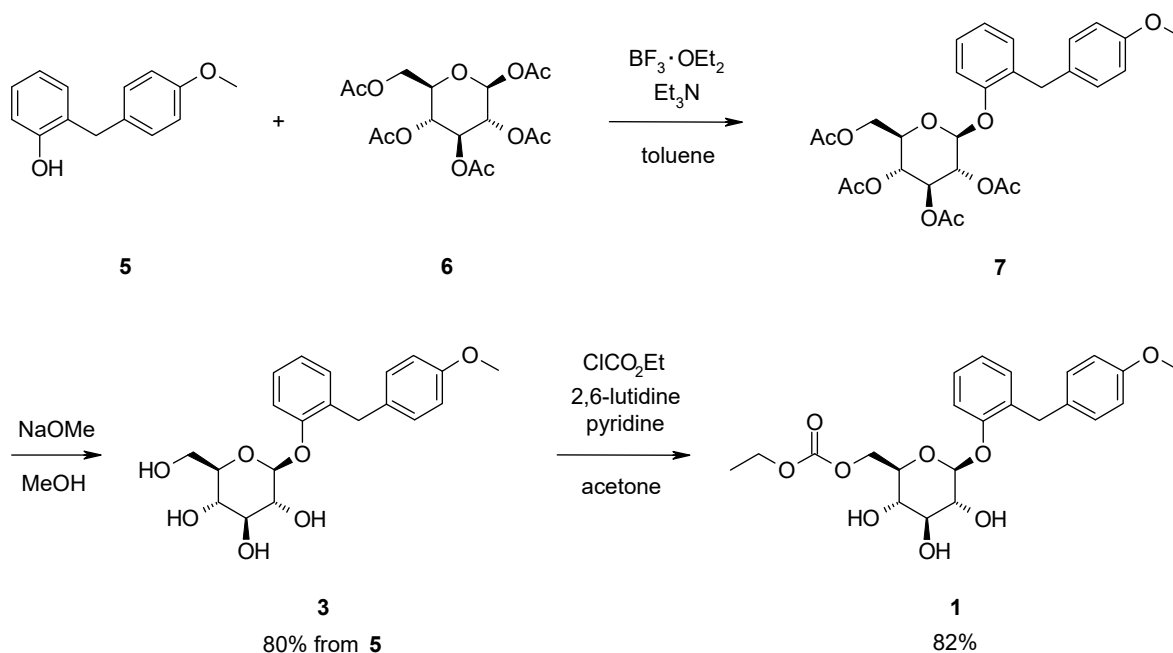


Figure 11. Antihyperglycemic effects of Remogliflozin etabonate in oral glucose tolerance test. A: plasma glucose (normal rats). B: plasma insulin (normal rats). C: plasma glucose (STZ-induced diabetic rats). D: AUC_{0-2h} for plasma glucose (STZ-induced diabetic rats). Remogliflozin etabonate and glucose solution (2 g/kg) were orally administered to normal rats and STZ-induced diabetic rats after 16 h fasting. Plasma glucose and plasma insulin were determined, and the AUC_{0-2h} for plasma glucose was calculated after the oral glucose tolerance test. Data are presented as means \pm S.E.M. (n=8 for normal rats and n=6 for STZ-induced diabetic rats). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. vehicle group.³²⁾

これらの結果は、**1** 及び **2** が、糖尿病、糖尿病の合併症及び、高血糖に起因する疾患の有効な治療薬と成り得る可能性を示唆している。³⁵⁾ そこで、著者は、Sergliflozin etabonate (**1**)ならびに Remogliflozin etabonate (**2**)の臨床試験を円滑に推進し、かつ、将来の医薬品としての実生産方法の確立のために、効率的な合成方法の研究を行った。

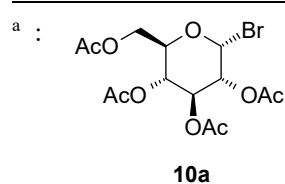
1 の開発初期段階では、**7** を合成するために、トリクロロアセトイミデート法を用いていたが、非常に毒性の強い trichloroacetonitrile を使用すること、配糖化反応で昇華性のある trichloroacetamide が副生し、製造ラインの汚染に繋がることなど、工業的スケールでの実施には幾つかの問題点があった。そこで、**5** と **6** の配糖化反応条件を検討した結果、toluene 中、300 mol%の BF₃·OEt₂ を使用することにより、収率良く **7** が得られることを見出した。更に、Et₃N を添加することにより、β-選択性が飛躍的に向上し、**7** を高収率で合成することに成功した。得られた **7** の粗生成物を NaOMe で処理し、糖部水酸基の脱保護を行い 2 工程で収率 80%で **3** を得た。次に、**3** の 1 級水酸基へのエトキシカルボニル化反応条件の最適化検討を行った。その結果、立体的に嵩高い塩基である 2,6-lutidine を使用し、触媒量の pyridine を添加することにより、迅速かつ高選択的に反応が進行することを見出し、**1** を高収率 (82%) で合成することに成功した(Scheme 1)。第一章では、工業的なスケールで実施可能な **1** の効率的な合成法について、著者の研究成果を踏まえ詳述する。

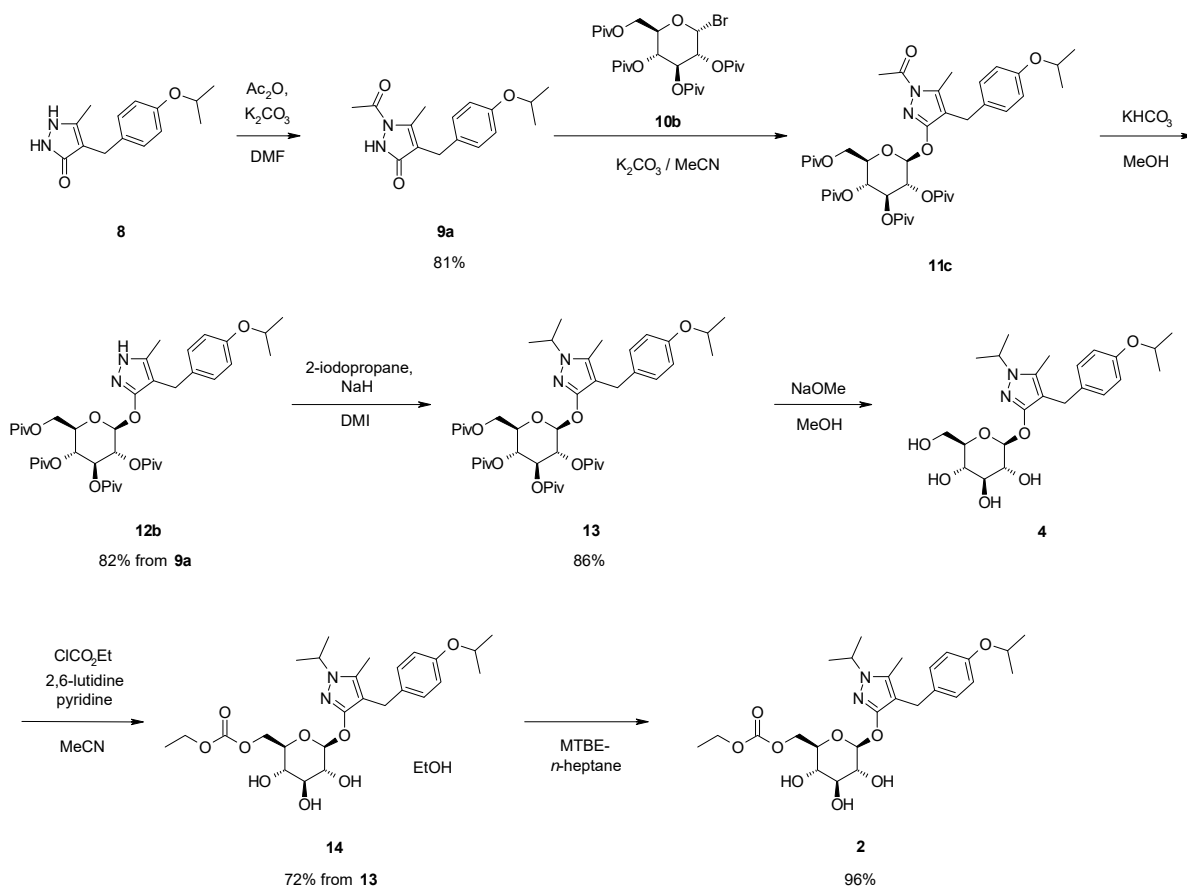


Scheme 1. Scalable synthesis of **1**.

2 の効率的な合成法を達成するうえで、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **8** の配糖化反応が低収率であることが、大きな課題であった。既存の Koenigs-Knorr 反応を利用した条件、光延反応を利用した条件および、相関移動触媒を使用した条件を試みたが⁴¹⁻⁴⁴⁾、いずれも低収率であり満足する結果は得られなかった。加えて、Koenigs-Knorr 反応では、**2** に銀が残留するリスクや銀鏡により反応容器が汚染されること、光延反応では、副生する triphenylphosphine oxide を除去するために、カラムクロマトグラフィーの使用が必要であることから、工業的スケールで実施するには問題点があった。そこで、高収率かつ工業的スケールで実施可能な **8** の配糖化反応条件を検討した結果、**8** のピラゾール環の 1 位に電子求引基であるアセチル基を導入した *N*-acetyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9a** と glycosyl bromide との配糖化反応が、高収率で進行することを見出した。配糖化反応後にピラゾール環の 1 位のアセチル基は、MeOH 中、NaHCO₃ で処理することにより、容易に除去可能である。しかし、glycosyl

bromide の水酸基をアセチル基で保護した **10a**^aを使用すると、ピラゾール環のアセチル基を除去する際に、糖部水酸基の脱アセチル化が同時に進行し、収率が低下した。そこで、水酸基をピバロイル基で保護した **10b** を使用することで、ピラゾール環のアセチル基を選択的に除去することが可能となり、高収率で **12b** を得ることが可能となった。すなわち **9a** と **10b** を MeCN 中、K₂CO₃ 存在下で反応させた後、得られた **11c** を MeOH 中、KHCO₃ で処理し 2 工程で収率 82% で **12b** を得た。次いで **12b** を DMI 中、NaH 存在下で、2-iodopropane と反応させ、収率 86% で **13** を得た。**13** を NaOMe で処理し、ピバロイル基を除去後、**3** のエトキシカルボニル化反応条件を利用して得られた **2** を EtOH と *n*-heptane の混合溶媒から再結晶することにより、高純度の **2** のエタノール和物 **14** を 2 工程で収率 72% で得た。次いで **14** を MTBE と *n*-heptane の混合溶媒から再結晶し、収率 96% で **2** を得た(Scheme 2)。第二章では、**2** の開発を推進するための原薬を供給できる工業的プロセスの基礎となった合成方法について詳述する。



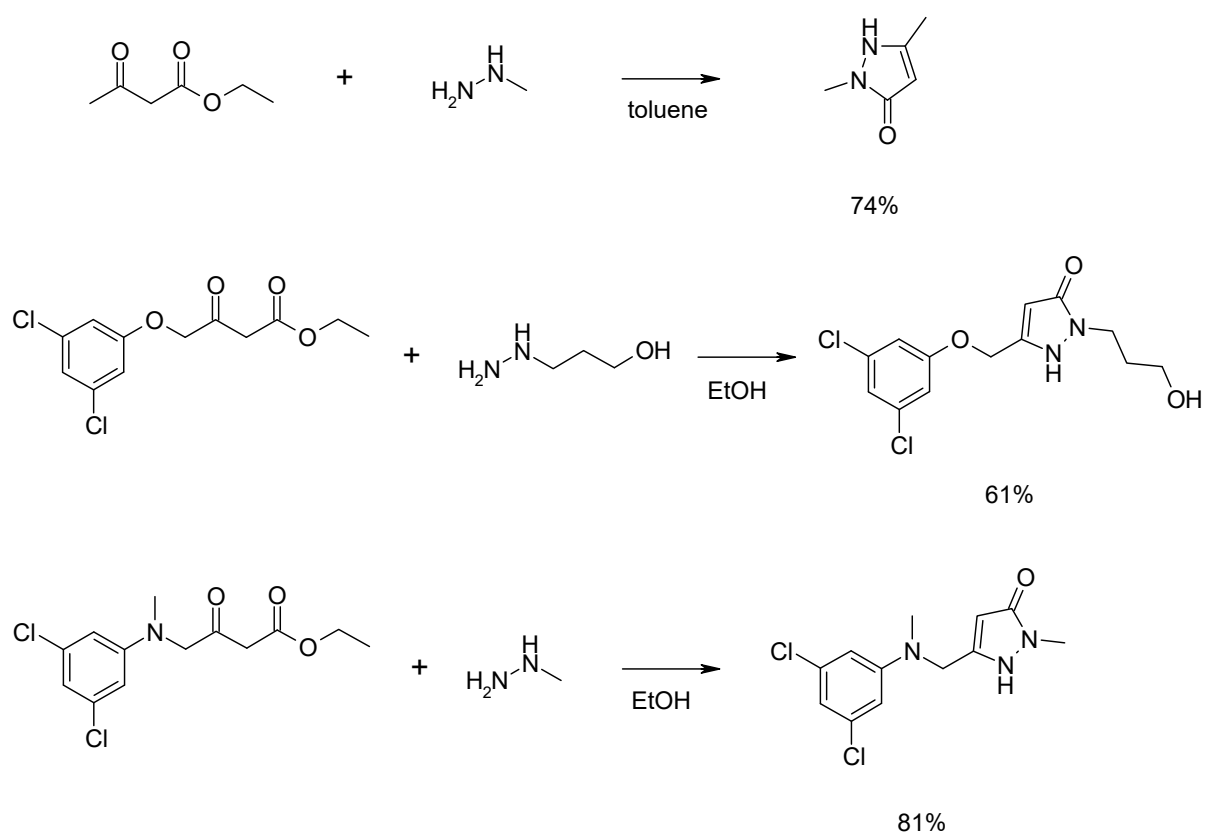


Scheme 2. Initial scalable synthesis of **2**

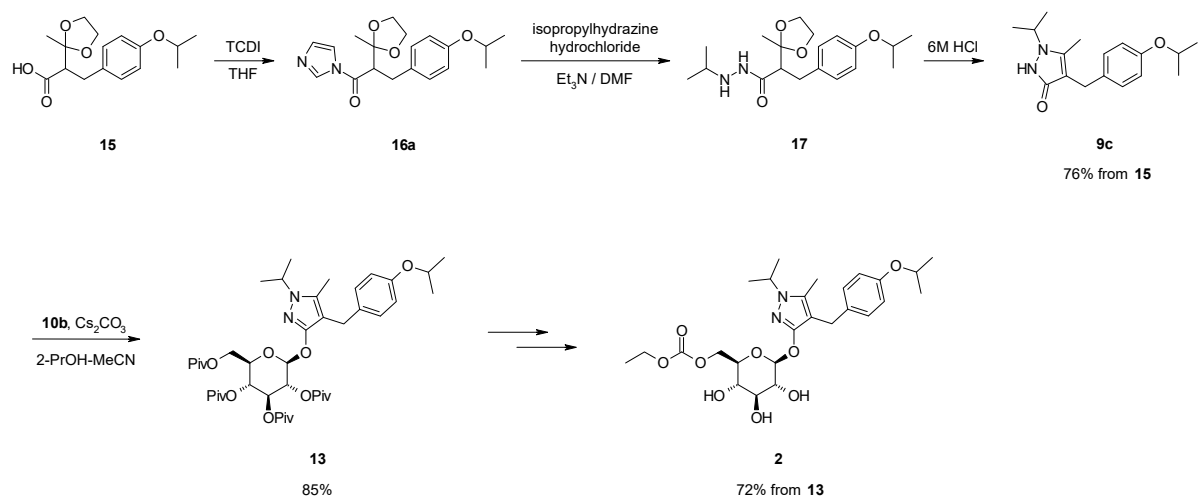
第二章で述べた **2** の合成法では、**12b** のイソプロピル化反応において、多量の水素及びプロペンガスが発生すること、反応系中の厳しい水分管理が必要となることなど、工業的スケールで実施するためには、幾つかの問題があった。そのため、*N*-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** と **10b** の直接的な配糖化反応によって **13** を得る合成戦略を立案した。この合成を実現するためには、**9c** の選択的な合成法と、**9c** の効率的な配糖化反応条件の確立が必要であった。

Acetoacetic ester 誘導体と alkyl hydrazine との反応は、目的としない *N*₂-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体を主生成物として与えることが一般的に知られている(Scheme 3)。^{54–56} そこで、acetoacetic ester 誘導体のカルボニル基を ethylene glycol でケタール保護した **15** を、TCDI を用いて imidazolidine **16a** とした後、

isopropylhydrazine hydrochloride と反応させると高選択的に **17** が得られることを見出した。**17** が高選択的に得られた理由は、*N*-イソプロピル基の立体的嵩高さにより、無置換の窒素原子の求核攻撃が選択的に起こったためと考えられる。次いで、**17** を塩酸で処理し、カルボニル基の脱保護、ピラゾール環の形成を経て、3 工程で収率 76% で **9c** を得ることに成功した。また、ピラゾール環に電子求引基を有しない **9c** の配糖化反応は、当初、収率良く進行しなかったが、条件検討の結果、アルコール含有溶媒中、塩基として Cs₂CO₃ 使用することで、飛躍的に効率良く進行することを見出した。特に、MeCN と 2-PrOH(1:3)の混合溶媒中で行うと、収率 85% で **13** を得ることに成功した。**13** から **2** への誘導は、Scheme 2 に示した方法に従った(Scheme 4)。第三章では、工業的なスケールで実施可能な **2** の効率的な合成法について、著者の研究成果を踏まえ詳述する。



Scheme 3. Condensations of acetoacetic ester derivatives with alkyl hydrazines ^{54–56)}



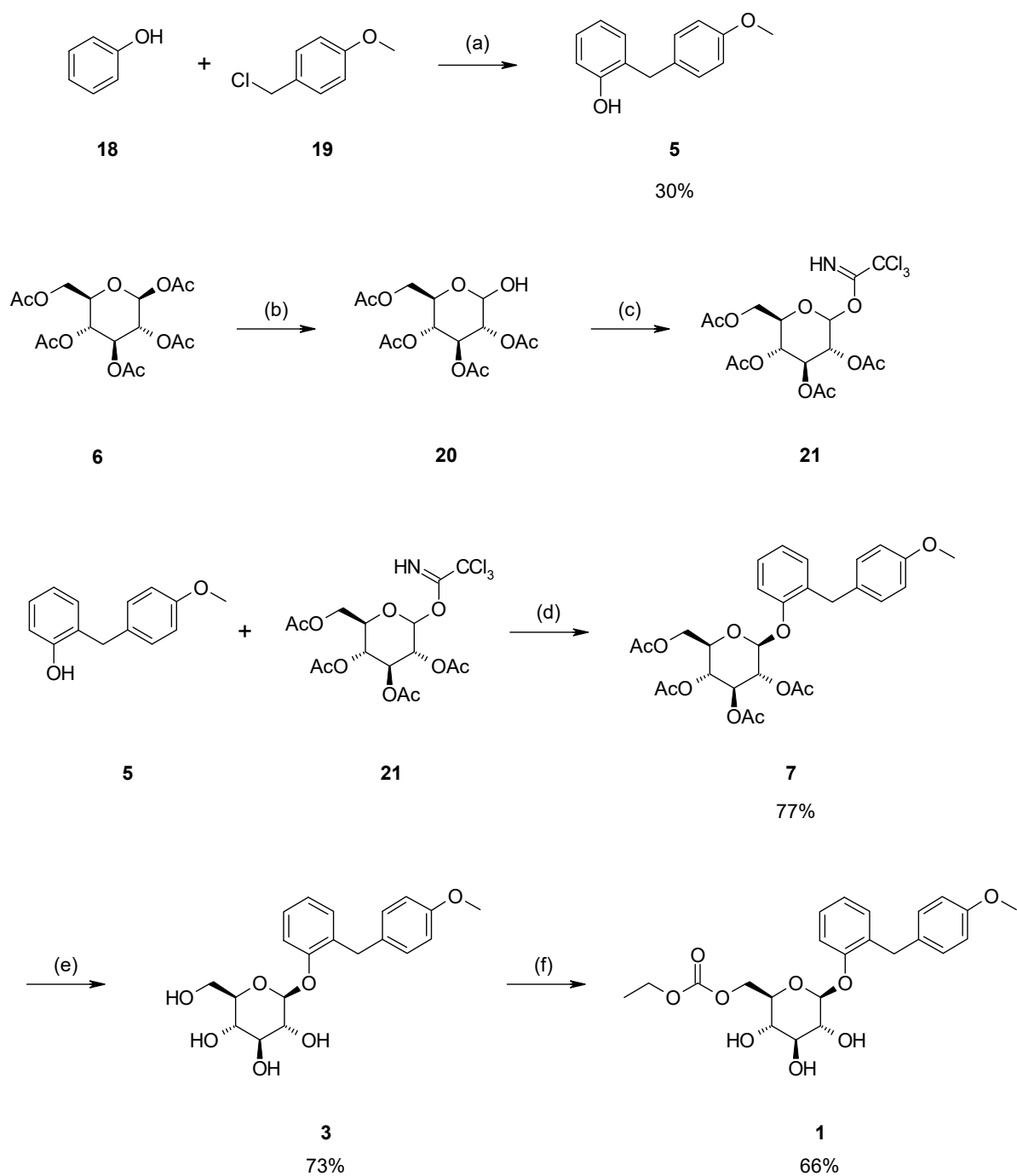
Scheme 4. Improved scalable synthesis of **2**.

第一章 Sergliflozin etabonate の効率的な合成法の研究

第一節 背景

諸論で述べたように、Sergliflozin etabonate (**1**)は、強力な SGLT2 阻害活性と高い SGLT2 選択性を有する化合物であり、キッセイ薬品が、最初に糖尿病の治療薬として候補化合物に選定した化合物である。著者は、Sergliflozin etabonate (**1**)の開発を推進するため、大量合成可能で効率的な合成法の研究に着手した。

研究初期段階における Sergliflozin etabonate (**1**)の合成法を Scheme 5 に示す。Phenol (**18**)と 4-methoxybenzyl chloride (**19**)を benzene 中で LiOH·H₂O 存在下、加熱還流した後、カラムクロマトグラフィーで精製しアグリコン部 **5** を収率 30%で得た。次に、penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose (**6**)を EtOAc と THF の混合溶媒中、*N,N*-dimethylethylenediamine 存在下、20 °C で処理することにより、1 位水酸基を脱アセチル化し **20** を得た後、得られた **20** の粗生成物と trichloroacetonitrile を EtOAc 中、K₂CO₃ 存在下、40 °C で反応させることにより trichloroacetimidate glycosyl donor **21** を得た。得られた **21** は精製することなく **5** との配糖化反応に使用した。**5** と **21** を EtOAc 中、BF₃·OEt₂ 存在下、室温で配糖化し、得られた **7** の粗生成物を EtOAc と MeOH の混合溶媒から再結晶し **7** を収率 77%で得た。**7** を MeOH と EtOH の混合溶媒中 NaOMe 存在下、50 °C で糖部水酸基のアセチル基を除去した後、AcOH で中和し、冷却後析出した結晶をろ取し Sergliflozin (**3**)を収率 73%で得た。**3** と ethyl chloroformate (**22**)を acetone 中、2,6-lutidine 存在下、15 °C で反応させ、得られた **1** の粗生成物を EtOH と *n*-heptane の混合溶媒から再結晶し **1** を収率 66%で得た。この合成法における **18** から **1** の総収率は 11%であった。



Scheme 5. Initial synthesis of **1**. Reagents and conditions: (a) LiOH·H₂O, benzene, reflux; (b) *N,N*-dimethylethylenediamine, THF, 20 °C; (c) trichloroacetonitrile, K₂CO₃, EtOAc, 40 °C, (d) (i) BF₃·OEt₂, EtOAc, rt, (ii) recrystallization (EtOAc, MeOH); (e) NaOMe, MeOH, 50 °C; (f) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, acetone, 15 °C. , (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane).

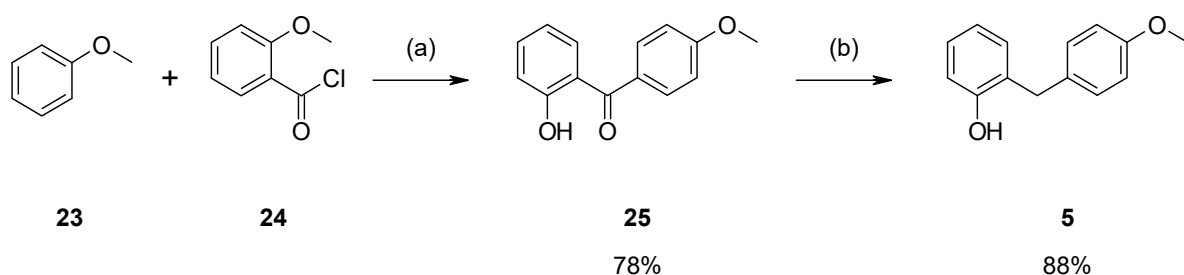
この合成法には、工業的生産に向けてスケールアップをする上で次のような問題点があった。

- **18** と **19** のカップリング反応は収率が低く、高純度の **5** を得るためにはカラムクロマトグラフィーによる精製が必要である。
- **21** の合成には揮発性で非常に毒性の強い trichloroacetonitrile を過剰量必要とするため、工業的スケールで実施するには安全性に問題がある。
- **21** は不安定であるため、工業的スケールでは取り扱い難い。
- **5** と **21** の配糖化反応で副生する trichloroacetamide は昇華性があり、減圧濃縮時に、真空ラインの閉そくや、真空ポンプなどの製造機器の汚染につながる。

これらの課題を解決し、工業的スケールで実施可能な合成プロセスの研究に着手した。

第二節 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol の合成

最初に、アグリコン部である 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol (**5**)の合成法の検討に着手し、Scheme 6 に示す方法を採用することにより、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要とせず、良好な収率で **5** を得ることが可能となった。すなわち、anisole (**23**)と 2-methoxybenzoyl chloride (**24**)を chlorobenzene 中、AlCl₃ 存在下、110 °C で Friedel-Crafts 反応を行うと、アシル化に加え、選択的に 2 位の脱メチル化が起こった。得られた 2-hydroxy-4'-methoxybenzophenone (**25**)の粗生成物を MeOH から再結晶することにより、**25** を収率 78%で得た。**25** を EtOH 中、10% Pd/C 存在下、0.3–0.4 MPa の加圧下で還元した後、Pd/C をろ去し、得られた **5** の粗生成物を toluene と *n*-heptane の混合溶媒から再結晶し高純度の **5** を収率 88%で得た。



Scheme 6. Scalable synthesis of **5**. Reagents and conditions: (a) (i) AlCl₃, chlorobenzene, 110 °C; (ii) recrystallization (MeOH); (b) (i) 10% Pd/C (wet), H₂, EtOH, rt., (ii) recrystallization (toluene, *n*-heptane).

第三節 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol と penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose の配糖化反応

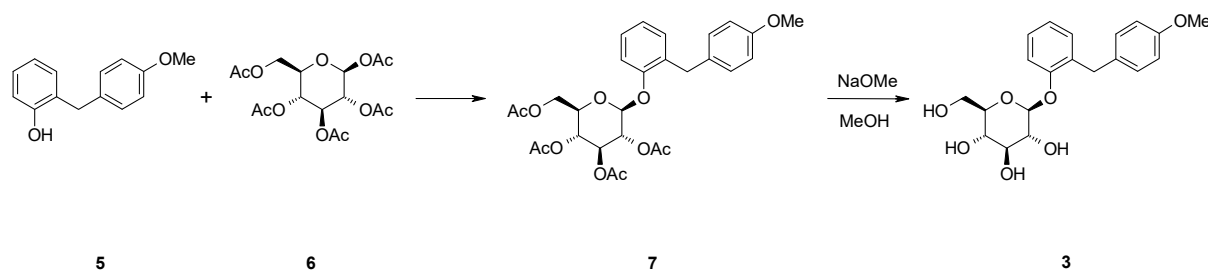
目的とする Sergliflozin etabonate (**1**)の製造方法を確立する上で **5** の配糖化反応は、最も重要な工程の一つである。トリクロロアセトイミデート法における問題点を回避するため、糖供与体として penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**6**)を使用した配糖化反応の条件検討を行った。その結果を Table 2 に示す。**5** と **6** を DCM 中, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下, 室温で配糖化すると, 目的の配糖体 **7** が良好な収率(80%)かつ良好な β -選択性 ($\beta/\alpha=94/6$)で得られた(entry 1)。得られた **7** を精製することなく NaOMe 存在下で脱保護し, **5** から収率 71%で **3** を得ることができた。この方法では, 配糖化反応で使用した過剰量の **6** は, 次の脱保護の過程でグルコースに変換され, 後処理操作で水層に除去できることから, **7** を単離精製する必要がなく, 効率的な方法である。しかしながら, 以下の観点から, 工業的プロセスにおいて DCM の使用を避ける必要があった。

- 環境負荷とヒトへの毒性の懸念から, 大量合成への使用は避けることが望ましい。
- 本配糖化反応のクエンチ時には強い発熱があるため, 低沸点の DCM を使用すると, クエンチ時の温度制御に注意が必要となる。
- DCM は水より比重が大きいため, 反応の後処理に複数の反応容器が必要となり, 操作が煩雑になる。

そこで著者は, DCM の代わりに toluene を溶媒として, **5** と **6** の配糖化を試みたが, **7** の収率は低下傾向を示し(74%), その結果 **3** の単離収率は 62%に低下した(entry 2)。**6** の toluene への溶解性は, DCM に比較して低く, このことが収率低下の原因であると考えられた。しかし, 溶解性を上げるために反応温度を高くすると, 反応液の着色が強くなり, **1** の品質低下が懸念されたことから, 高温条件下での配糖化反応の実施は避けなくてはならない。また, toluene の使用量を増加することは, 工業的スケー

ルでの効率性の観点から望ましい対策ではない。一方で、著者は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の使用量を増加すると、**6** の toluene への溶解性が向上することを見出した。そこで $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の使用量を 300 mol% に増加すると、toluene 中でも容積効率を低下させることなく、配糖化反応は、良好な収率(80%)かつ良好な β -選択性($\beta/\alpha=92/8$)で進行し、それに伴い **3** の単離収率は 71% に向上し、DCM 使用時と同等の結果が得られた(entry 3)。一方、**6** の使用量を 200 mol% から 150 mol% に減らすと、**7** の収率は 73% に低下した(entry 4)。次に、 β -選択性を更に向上させるため、Lee らによって報告された方法に従い、 Et_3N を添加した配糖化反応を試みた。³⁶⁾ Et_3N を **5** に対して 30 mol% 添加し、30 °C で反応を行うと、 β -選択性は $\beta/\alpha=97/3$ に、かつ **7** の収率が 89% に大きく向上し、それに伴い、**3** の単離収率は 79% に向上した(entry 5)。 Et_3N を 60 mol% 添加し、30 °C で配糖化を行うと β -選択性は向上する傾向が見られたが($\beta/\alpha=98/2$)、**7** の収率は 85% に低下した(entry 6)。しかし、反応温度を 40 °C にすることで、**7** が高収率(90%)かつ高 β -選択性($\beta/\alpha=99/1$)で得られ、その結果、**3** が単離収率 80% で得られた(entry 7)。なお、反応温度が 40 °C の際も、**1** の着色はなかった。

Table 2. Optimization of *O*-glycosylation of **5** with **6**

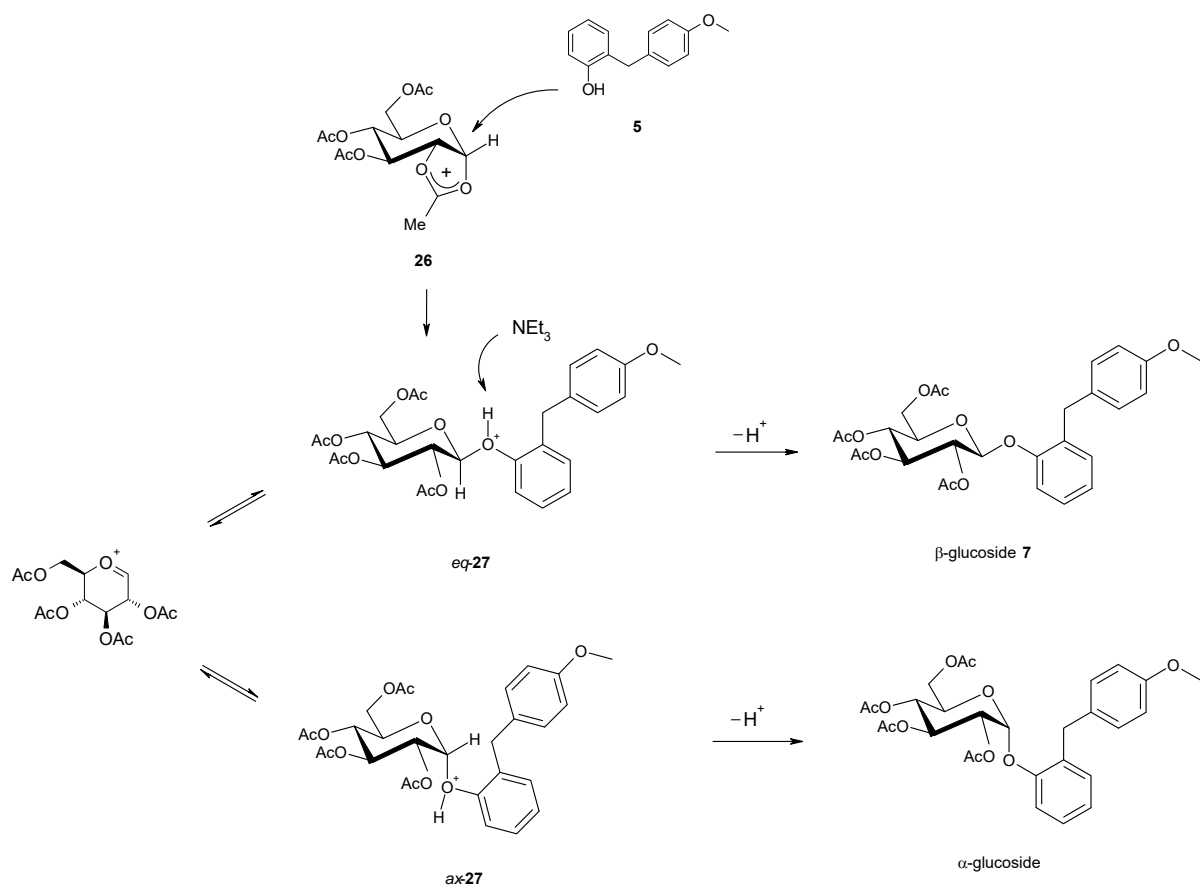


Entry	6 (mol%)	BF ₃ ·OEt ₂ (mol%)	Base (mol%)	Solvent	Temp (°C)	7		3 Isolated yield (%)
						yield (%) ^{a)}	Ratio (β/α) ^{b)}	
1	200	100	none	DCM	rt	80	94/6	71
2	200	100	none	toluene	30	74	92/8	62
3	200	300	none	toluene	30	80	92/8	71
4	150	300	none	toluene	30	73	90/10	60
5	200	300	Et ₃ N (30)	toluene	30	89	97/3	79
6	200	300	Et ₃ N (60)	toluene	30	85	98/2	74
7	200	300	Et ₃ N (60)	toluene	40	90	99/1	80

a) Determined by HPLC. Area % of product **7**.

b) Determined by HPLC.

Et₃N を添加することにより、β-選択性が向上する理由は Scheme 7 に示すように説明することができる。フェノール誘導体 **5** と **6** の配糖化反応において、フェノール性水酸基が、oxonium 中間体 **26** のエクアトリアル側から攻撃することにより、速度論的生成物である β-glucoside **7** が主生成物として得られることが一般的に知られている。速度論的生成物 *eq*-**27** と熱力学的に安定な *ax*-**27** との間には平衡が存在し、Et₃N が存在しない時は、*eq*-**27** から *ax*-**27** への変換が、ある一定の割合で起こるため、β-選択性が低下する。一方、Et₃N が存在することにより、*eq*-**27** からの脱プロトン化が起こり、速やかに β-glucoside **7** が生成するため、より高い β-選択性が達成できたと考えられる。³⁷⁾

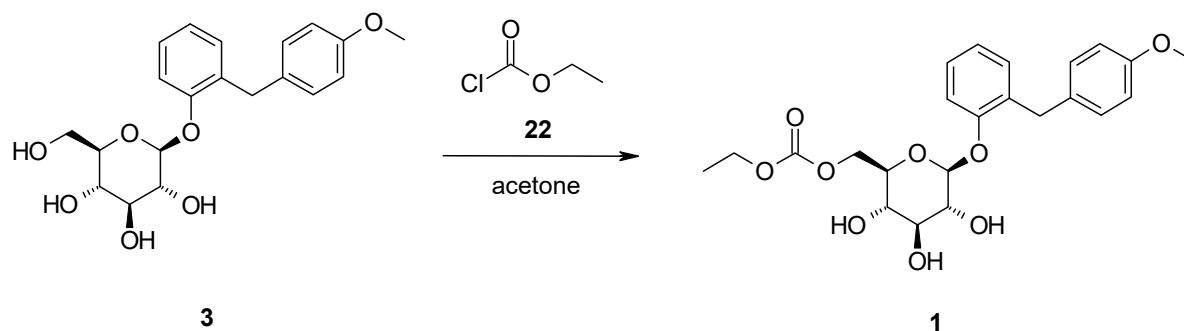


Scheme 7. Effect of addition of Et_3N in the selective formation of β -glucoside

第四節 Sergliflozin の 1 級水酸基へのエトキシカルボニル化反応

Sergliflozin etabonate (**1**)の合成において、Sergliflozin (**3**)の 1 級水酸基のエトキシカルボニル化は、もう一つの重要な工程である。そこで、著者は、1 級水酸基への選択的なエトキシカルボニル化条件を最適化するための検討を行った。その結果を Table 3 に示す。Yamamoto らは、1 級水酸基への選択的なアシル化には、立体的に嵩高いアミンの使用が有効であることを報告している。³⁸⁾ Acetone 中で立体的に嵩高いアミンである 2,6-lutidine (175 mol%)存在下、**3** と ethyl chloroformate (**22**) (125 mol%)を 15 °C で反応させると、**1** と bis-ethoxycarbonyl 体(2,6-, 3,6-, 及び 4,6-bis-*O*-ethoxycarbonyl 誘導体)の生成比率が 78/22 で進行し、収率 66%で **1** が得られた(entry 1)。しかし、このエトキシカルボニル化反応に要する時間は、数時間から 23 時間の間で変動し安定しなかった。この原因を調査した結果、使用した 2,6-lutidine に不純物として含まれる 3-picoline の含有量が反応時間に影響していることが判明した。すなわち、使用した 2,6-lutidine 中の 3-picoline の含有量は 0.06%から 0.6%の範囲で変動しており、3-picoline の含有量が少ないロットを使用した時の方が反応時間が長くなる傾向が見られた。そこで、2,6-lutidine に **3** に対して 2.4 mol%の 3-picoline を添加すると、0 °C で 4 時間で反応が完結した。それに加え、反応が促進されることから、**22** の使用量を 115 mol%に減らすことが可能となり、その結果、**1** と bis-ethoxycarbonyl 体の生成比率が 90/10 に向上し、収率は 80%に向上した(entry 2)。さらに、pyridine の添加は、3-picoline の添加よりも有効であり、反応は 2 時間で完結し、**1** が収率 82%で得られた(entry 3)。一方、塩基として pyridine を使用すると、複数の副生成物の生成と、未反応の **3** の残存により収率が低下した(52%, entry 4)。

Table 3. Optimization of ethoxycarbonylation of **3**



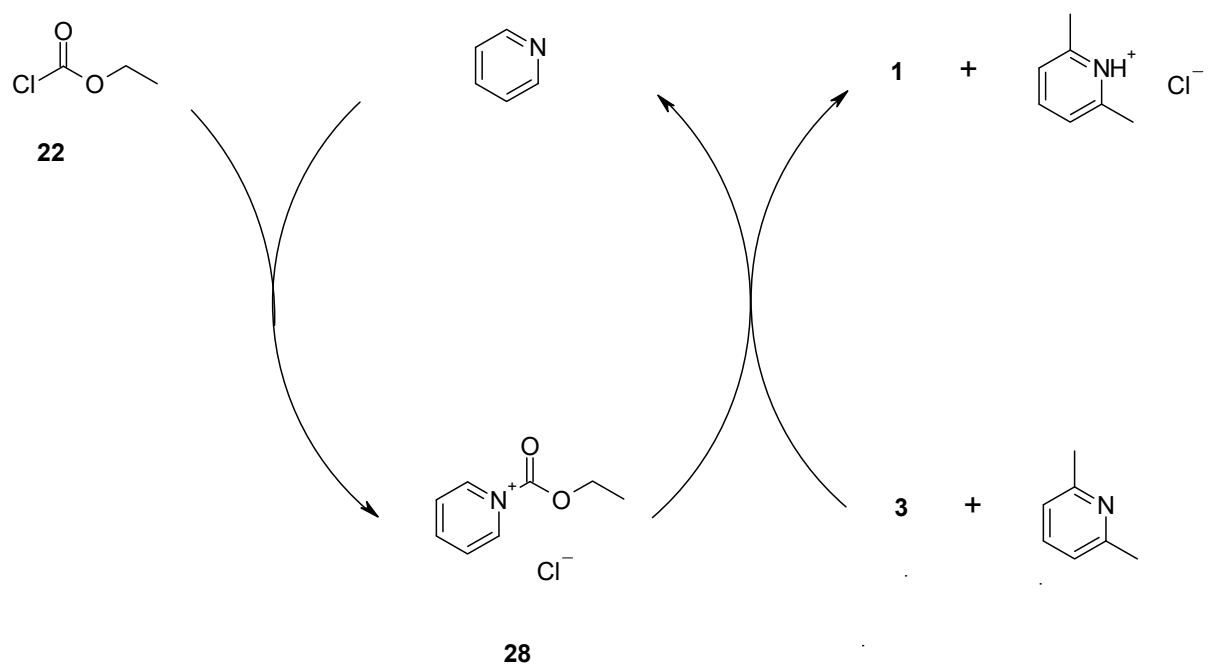
Entry	Base (mol%)	Additive (mol%)	22 (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	1 / Diacyl derivativess ^{a) b)}	1 (%yield)
1	2,6-lutidine (175)	none	125	15	22	78 / 22	66
2	2,6-lutidine (150)	3-picoline (2.4)	115	0	4	90 / 10	80
3	2,6-lutidine (150)	pyridine (2.4)	115	0	2	91 / 9	82
4	pyridine (150)	none	115	0	1	81/19	52 ^{c)}

a) Determined by HPLC.

b) Diacyl derivatives contained 2,6-, 3,6- and 4,6-bis-*O*-ethoxycarbonyl derivatives

c) Isolated by column chromatography.

Pyridine の添加によりエトキシカルボニル化反応が促進される理由は、Scheme 8 に示すように説明できる。2,6-lutidine は、2 位と 6 位の 2 つのメチル基の高さのため **22** と acyl pyridinium 塩を形成しにくい。一方で pyridine は、より反応性の高い acyl pyridinium 塩 **28** を容易に形成するため反応が促進され、生成した塩酸は 2,6-lutidine によって捕捉されることにより、触媒量の pyridine の添加で反応は速やかに完結すると考えられる。



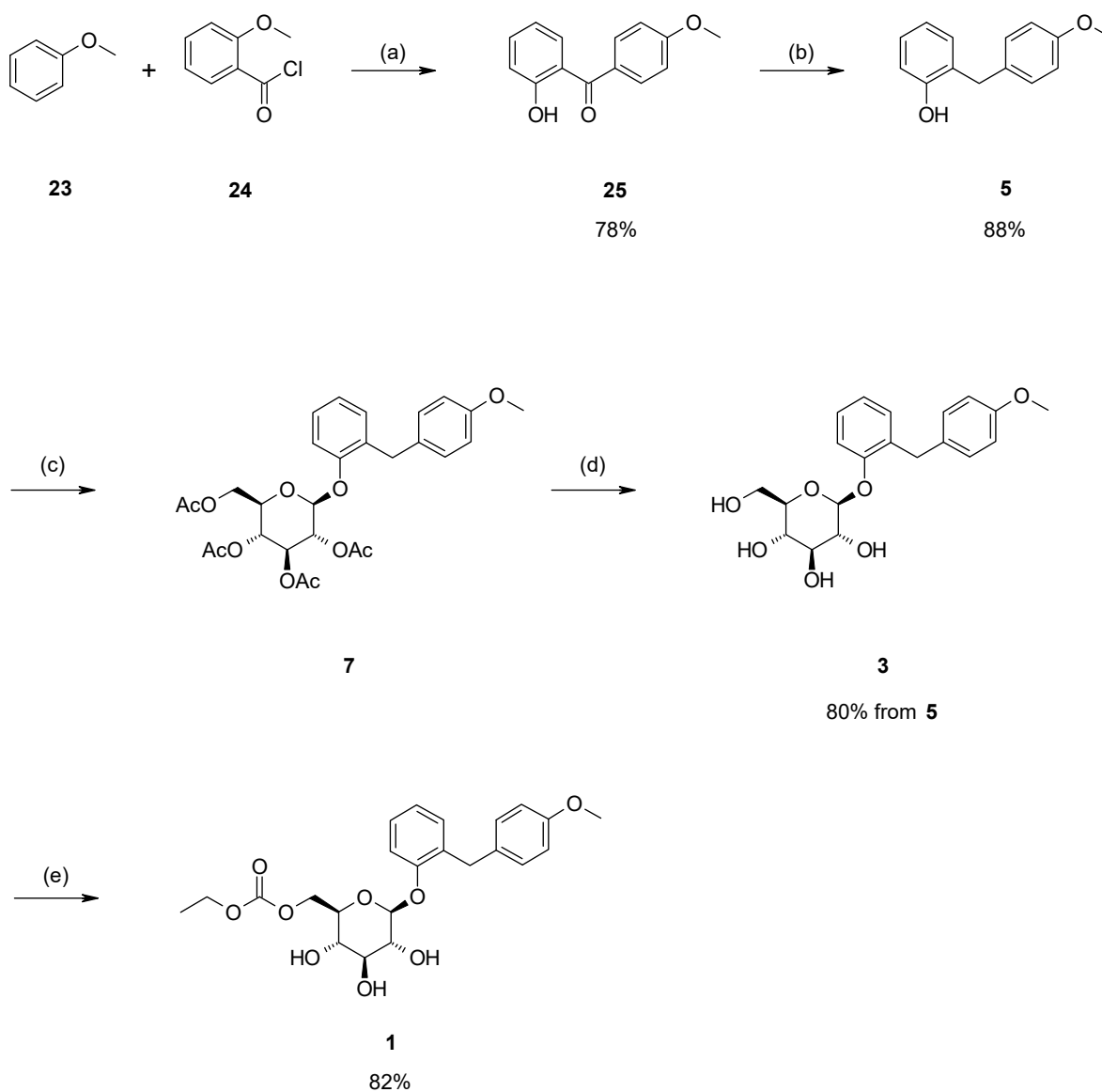
Scheme 8. Ethoxycarbonylation in the presence of the catalytic amount of pyridine

第五節 第一章のまとめ

著者は、開発初期段階の合成方法の課題を解決し Scheme 9 に示すような、効率的な **Sergliflozin etabonate (1)** の合成方法の開発に成功した。本合成法の利点を以下に述べる。

- カラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないアグリコン部 **5** の合成方法を確立した。
- 高 β -選択性かつ高収率な **5** と **6** の配糖化反応を確立し、その結果、非常に毒性の強い trichloroacetonitrile, 不安定な糖供与体である **21** の使用を回避することに成功した。
- 2,6-Lutidine に触媒量の pyridine を添加することにより、**3** の 1 級水酸基への、迅速かつ高選択的なエトキシカルボニル化反応を確立した。
- 開発初期段階の合成方法では、phenol (**18**) から **1** の総収率が 11% であったのに対し、著者が開発した合成方法では、anisole (**23**) から **1** の総収率は 45% に大きく向上した。

本合成方法の確立によって、**1** の安定供給が可能となり、前臨床試験ならびに臨床試験の推進に大きく貢献した。さらに、安価な原料から効率良く **1** が得られるため、将来の工業的な生産方法に適用可能な合成方法を確立できた。



Scheme 9. Scalable synthesis of **1**. Reagents and conditions: (a) (i) AlCl_3 , chlorobenzene, $110\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (MeOH); (b) (i) 10% Pd/C (wet), H_2 , EtOH, rt, (ii) recrystallization (toluene, *n*-heptane); (c) penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**6**), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_3N , toluene, $40\text{ }^\circ\text{C}$; (d) (i) NaOMe, MeOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (MeOH); (e) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, acetone, $0\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane).

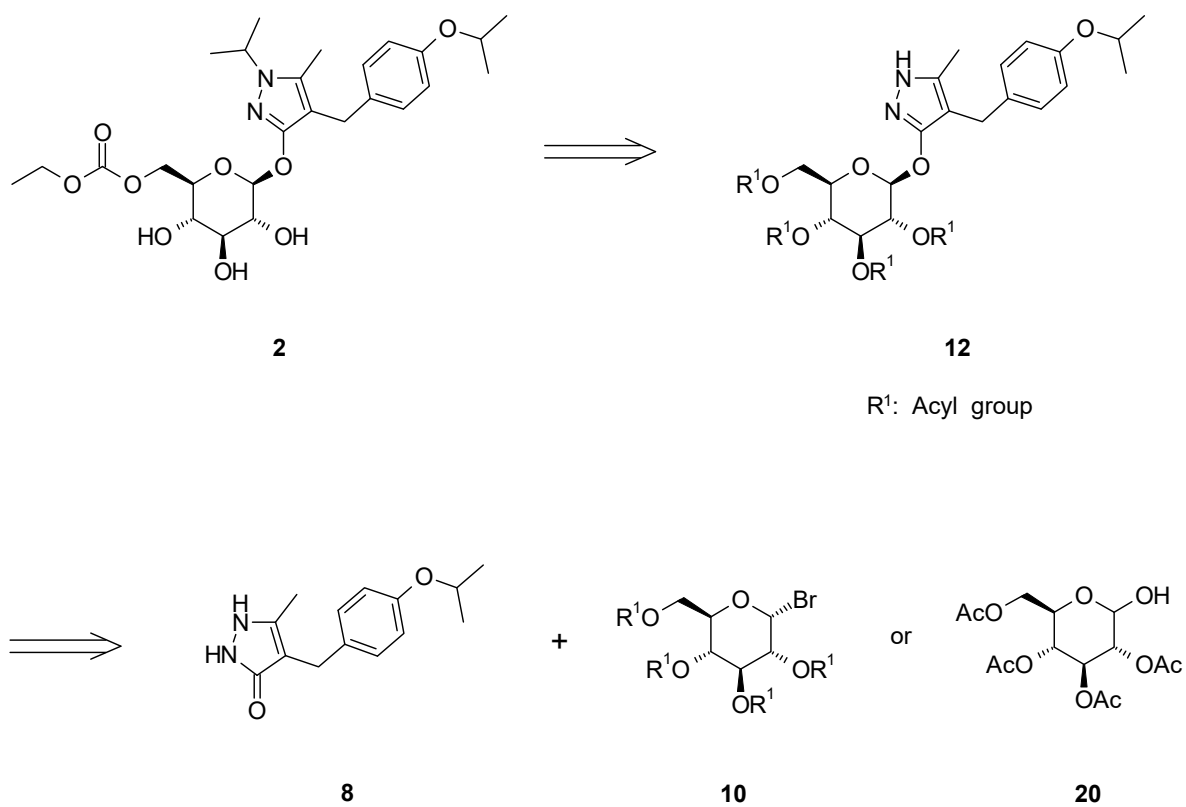
第二章 *N*₁-Acetyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体を經由した配糖化反応を利用した Remogliflozin etabonate の効率的合成法の研究

第一節 背景

Remogliflozin etabonate (**2**)は、キッセイ薬品で見出された、もう一つの SGLT2 選択的阻害薬であり、動物モデルにおいて **1** と比較しても遜色のない血糖降下作用を示し、糖尿病薬としての有効性が期待された。そのため、**2** の臨床試験を推進すべく、著者は、大量合成可能な **2** の効率的な合成法の研究に着手した。

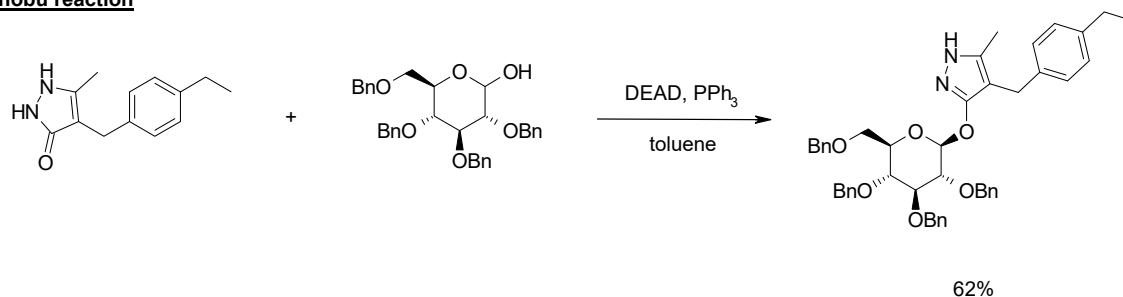
Remogliflozin etabonate (**2**)の合成戦略を Scheme 10 に示す。本合成戦略において、4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acyl-β-D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole 誘導体 **12** は重要な合成中間体であり、本合成戦略を実現するためには、アグリコン部 **8** と、**10** もしくは **20** のような糖供与体との配糖化反応が鍵となる。研究初期段階では、**8** の配糖化反応は低収率であり、^{23, 24)} 効率的な配糖化反応条件を確立する必要があった。

SGLT2 阻害薬の開発に関連する研究において、ピラゾール環を主骨格とするアグリコンをもった配糖体が数多く見出され、その合成法として、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体の配糖化反応が種々報告されている。⁴¹⁻⁴⁴⁾ その多くが、Koenigs-Knorr 反応を利用した条件、光延反応を利用した条件、および相関移動触媒を使用した条件であった。その例を Scheme 11 に示す。

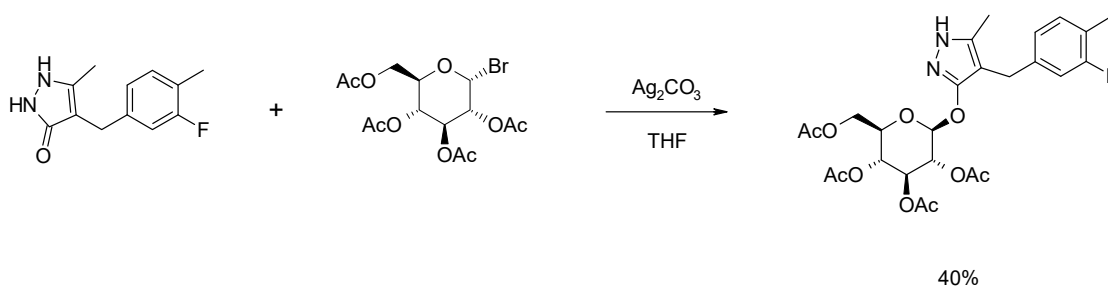


Scheme 10. Retrosynthetic approach to **2**

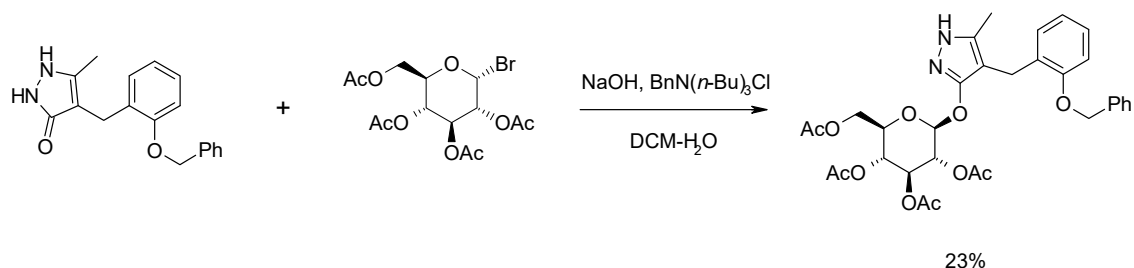
Mitsunobu reaction



Koenigs-Knorr reaction



Phase-transfer catalyst



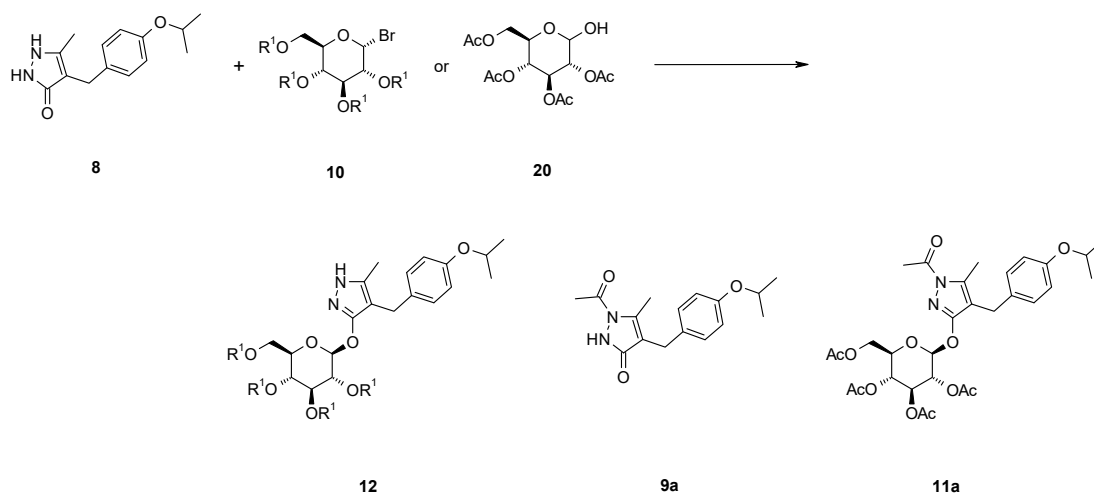
Scheme 11. Reported *O*-glycosylations of 1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one derivatives^{41–44)}

これらの方法は、低から中程度の収率であるが、多様な 1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体の配糖化反応に利用されていることから、最初にこれらの条件が、**2** の大量合成に適用可能か評価した。その結果を Table 4 に示す。**8** と **20** との光延反応からは、目的の配糖体 **12a** は低収率(29%)でしか得られなかった(entry1)。また、**8** と **10a** との Koenigs-Knorr 反応においても、**12a** の収率は 44%であり、満足できる結果は得られなかった(entry 2)。これら 2つの方法は、低収率であることに加え、大量スケールで実施するには、幾つかの問題点があった。光延反応では、副生する triphenylphosphine oxide を、カラムクロマトグラフィーを使用せず除去する

のが困難であった。また、Koenigs-Knorr 反応では、元素不純物として、**2** に銀が残留するリスクがあり、かつ銀鏡反応により、反応容器に銀が付着し、製造装置が汚染され洗浄が非常に困難になるという問題点があった。以上のような問題点を回避するため、entries 3—5 に示す条件を試みた。いずれの条件においても、未反応の **8** の回収に加え、**8** のピラゾール環の 1 位がアセチル化された **9a** と、その配糖化成績体 **11a** の副生が、低収率を引き起こし、満足できる結果は得られなかった。そこで、糖供与体の水酸基の保護基をピバロイル基にした **10b** と **8** との反応を行った。**8** のアシル化は起こらなかったが、反応は十分に進行せず、目的とする **12b** の収率は 47% に留まった(entry 6)。いずれの条件下においても、低収率に留まり、大量合成に適用できる方法に至らなかった。

これらの既存の配糖化反応における低収率、カラムクロマトグラフィーの使用、元素不純物の残留リスク及び製造装置の汚染といった種々の課題を解決し、工業的スケールで実施可能な、配糖化反応条件を確立すべく研究に着手した。

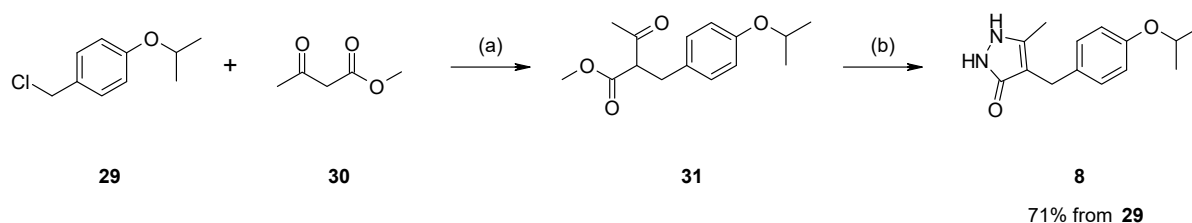
Table 4. Direct *O*-glycosylation of **8** with **10** or **20**



Entry	Glycosyl donor	R ¹	Reagent	Solvent	Temp (°C)	Products	Yield (%)
1	20	Ac	PPh ₃ , DEAD	THF	rt	12a	29
2	10a	Ac	Ag ₂ CO ₃	THF	rt	12a	44
3	10a	Ac	NaOH, BnN(<i>n</i> -Bu) ₃ Cl	DCM-H ₂ O	rt	12a	25 (9a : 21, 11a : 19)
4	10a	Ac	K ₂ CO ₃ , BnN(<i>n</i> -Bu) ₃ Cl	DCM-H ₂ O	rt	12a	32 (9a : 18, 11a : 23)
5	10a	Ac	K ₂ CO ₃	MeCN	60	12a	36 (9a : 10, 11a : 26)
6	10b	Piv	K ₂ CO ₃	MeCN	60	12b	47

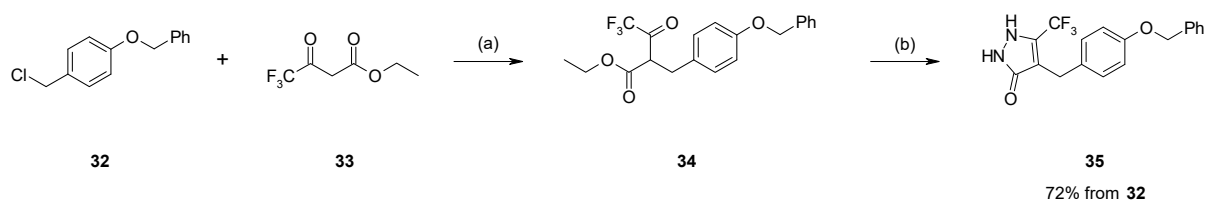
第二節 1,2-Dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **8** の効率的な配糖化反応

最初に、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **8** の合成法の検討に着手し、Scheme 12 に示す方法を採用することにより、4-isopropoxybenzyl chloride (**29**)から 2 工程で合成することができた。すなわち、**29** と methyl acetoacetate (**30**)を toluene 中、*i*-Pr₂NEt, LiCl および KI 存在下、70 °C で反応すると acetoacetic ester 誘導体 **31** が得られた。³⁹⁾ **31** の粗生成物と NH₂NH₂·H₂O を、toluene 中で 70 °C で反応すると、**29** からの収率 71% で **8** を得ることができた。⁴⁰⁾

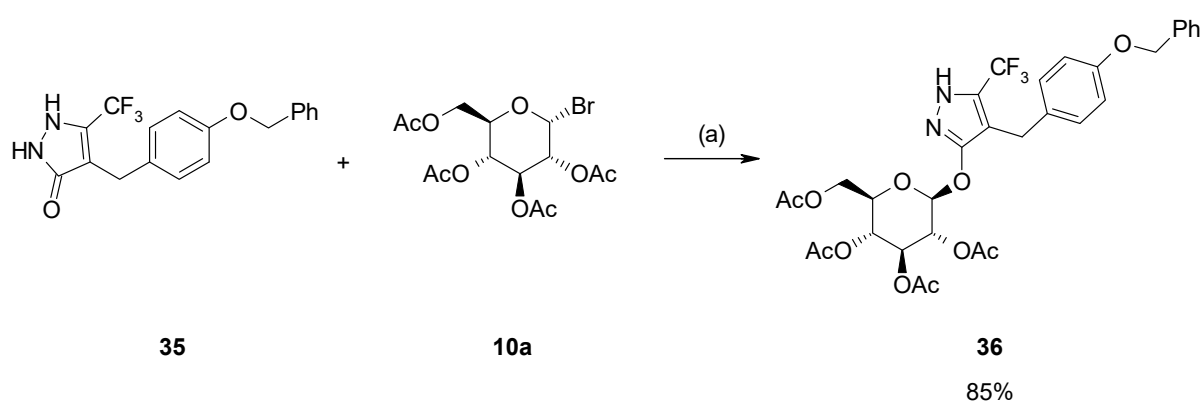


Scheme 12. Synthesis of **8**. Reagents and conditions: (a) *i*-Pr₂NEt, LiCl, KI, toluene, 75 °C; (b) NH₂NH₂·H₂O, toluene, 75 °C.

著者は、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体の配糖化反応の研究を進める中で、ピラゾール環の 5 位に強力な電子求引基であるトリフルオロメチル基を有する **35** と **10a** との配糖化反応は、良好な収率で進行するという知見を得た。すなわち、Scheme 13 に示す方法で **35** を合成し、**10a** と MeCN 中、K₂CO₃ 存在下、60 °C の条件下で配糖化反応を実施すると、収率 85%で目的とする **36** が得られた(Scheme 14)。この結果から、ピラゾール環上の電子求引基の存在が、配糖化反応の進行を促進していると推察し、**8** のピラゾール環の 1 位に電子求引基を導入することにより、5 位のトリフルオロメチル基と同様の効果を得るコンセプトに基づいて検討を行った。



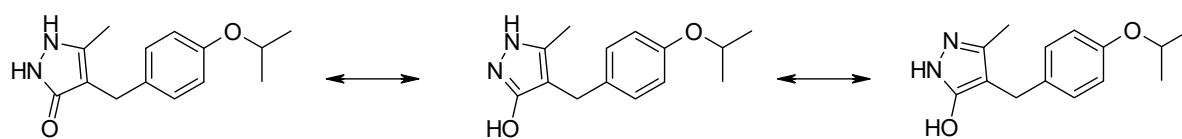
Scheme 13. Synthesis of **35**. Reagents and conditions: (a) NaH, NaI, THF, reflux; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, toluene, 80°C .



Scheme 14. *O*-Glycosylation of **35** with **10a**. Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , MeCN, 60°C .

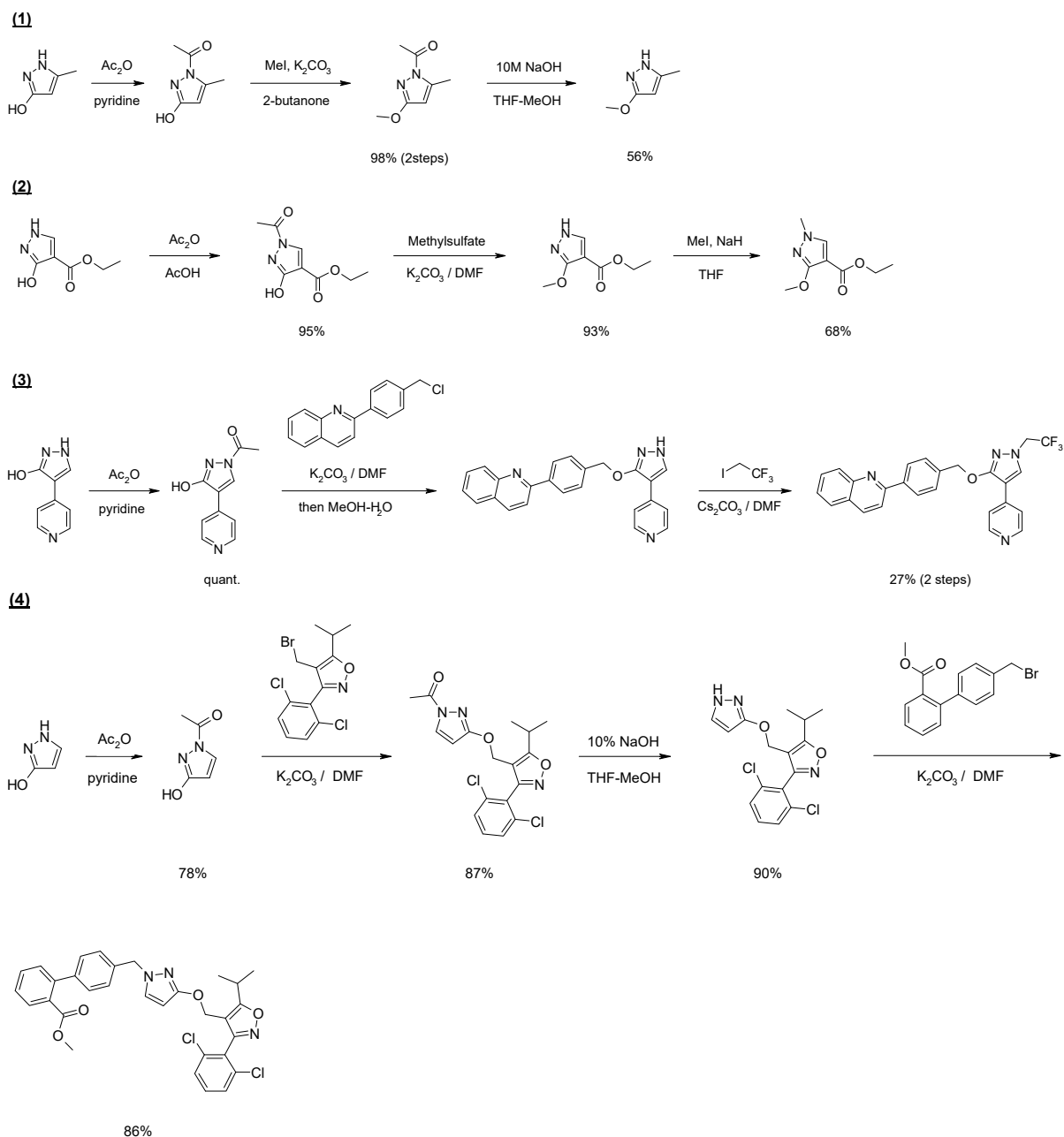
ピラゾール環の1位に電子求引基としてアセチル基を導入した **9a** を合成し、また、その対照として、電子供与基であるメチル基を導入した **9b** を合成し、それらの配糖化反応を比較した。

8 には複数の共鳴構造が存在し(Scheme 15),⁴⁵⁾ その位置選択的な置換基導入反応が、Scheme 16 に示すように種々報告されている。^{46–49)} すなわち、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体を無水酢酸で処理すると、ピラゾール環の1位がアセチル化され、続くアルキル化反応では3位水酸基にアルキル基が導入される。アセチル基を除去した後、アルキル化反応を行うとピラゾール環の1位にアルキル基が導入される。**9a** と **9b** は、既報の方法と同様の戦略で合成することができた。



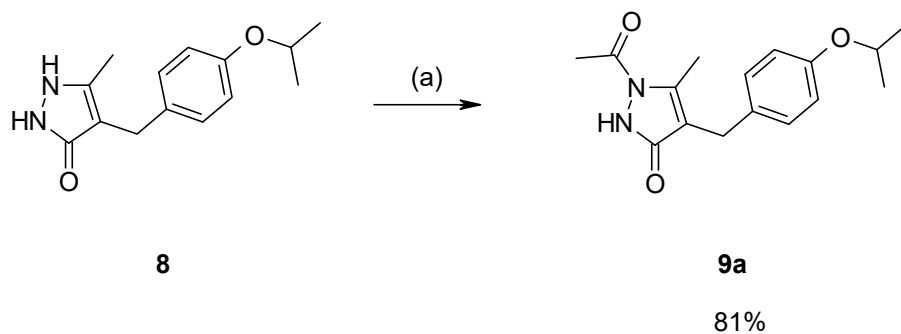
8

Scheme 15. Principal tautomeric forms of 8



Scheme 16. Reported synthesis of substituted pyrazole derivatives^{46–49)}

9a は、**8** と acetic anhydride を DMF 中、 K_2CO_3 存在下、 $70\text{ }^\circ\text{C}$ で反応させることにより、収率 81%で得ることができた(Scheme 17)。なお、アセチル基の導入位置は、**9a** を MeCN から再結晶することによって単結晶を取得し、X線構造解析を行うことにより決定した(Figure 12)。



Scheme 17. Synthesis of **9a**. Reagents and conditions: (a) acetic anhydride, K_2CO_3 , DMF, $70\text{ }^\circ\text{C}$.

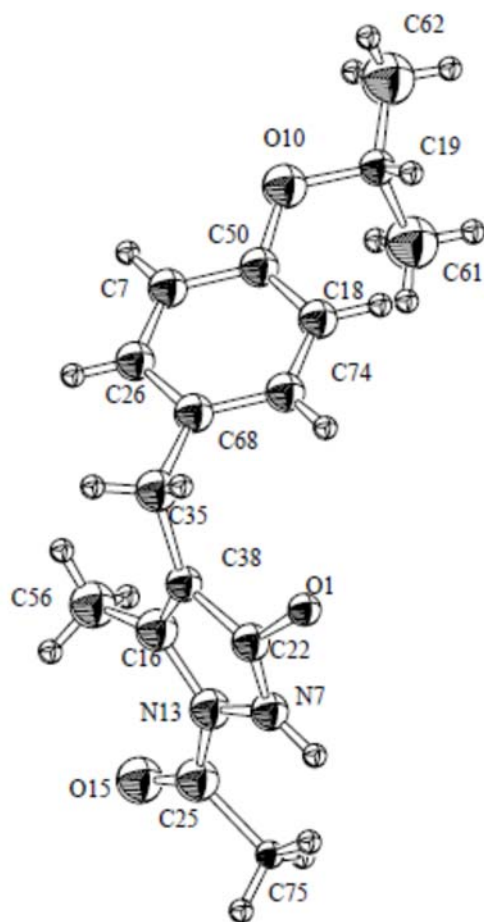
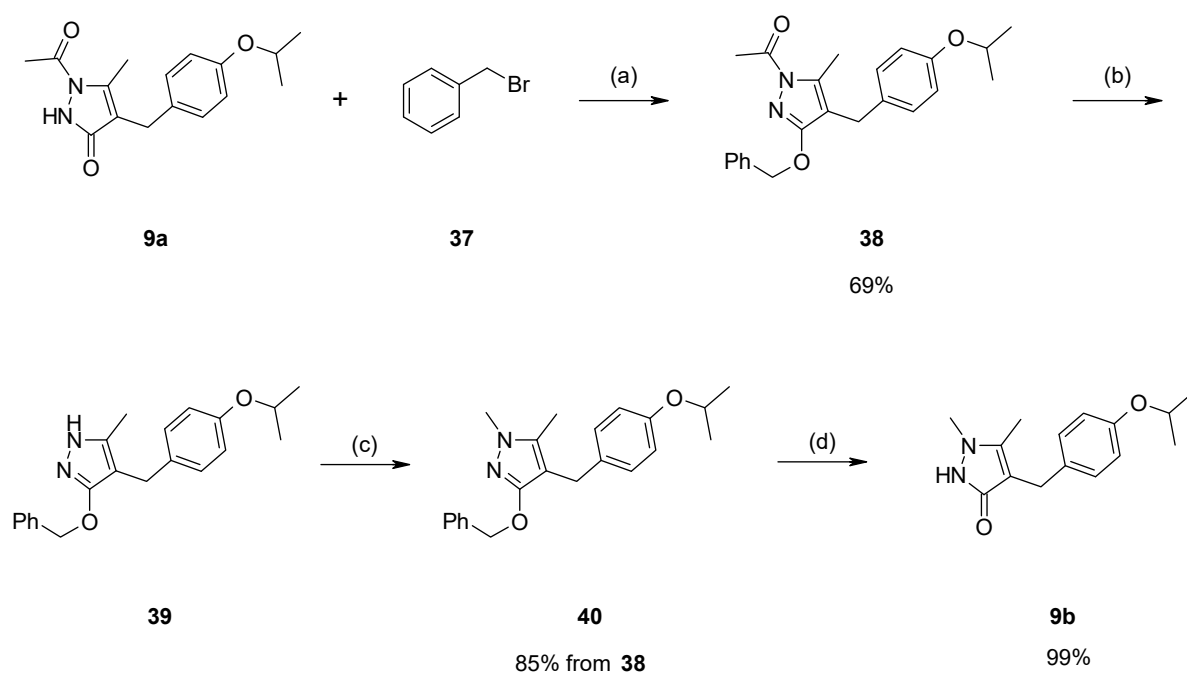


Figure 12. ORTEP drawing of **9a**

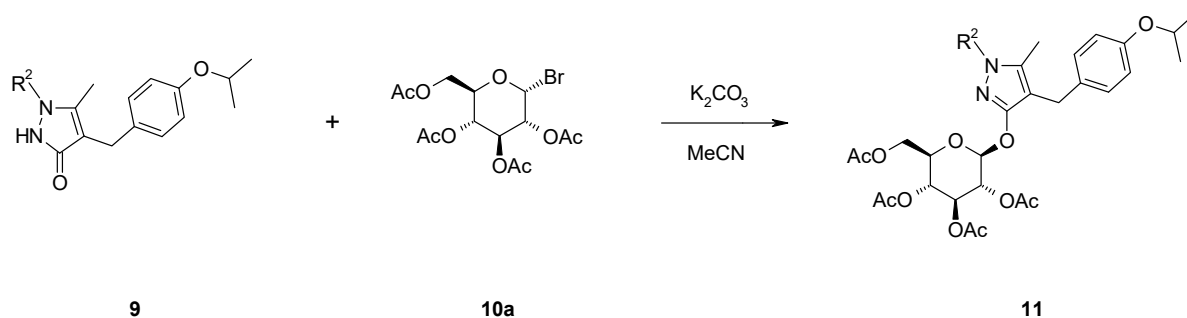
9b は **9a** から 4 工程で合成した(Scheme 18)。まず, **9a** と benzyl bromide (**37**)を MeCN 中, K_2CO_3 存在下, $60\text{ }^\circ\text{C}$ で反応させることにより収率 69%で **38** を得た。**38** を MeOH 中, $KHCO_3$ 存在下, $50\text{ }^\circ\text{C}$ で処理することにより, アセチル基を除去し **39** とした後, **39** の粗生成物と MeI を, DMAc 中, NaH 存在下で反応させ, **38** から 85%の収率で **40** を得た。次いで, **40** を THF 中, 10% Pd/C 存在下, 水素雰囲気下で還元し **9b** を収率 99%で得た。**9b** の NOESY スペクトルにおいて, ピラゾール環の 5 位のメチル基のシグナルと導入したメチル基のシグナルとの間にクロスピークが観測されたことから, ピラゾール環の 1 位にメチル基が導入されたことを確認した。



Scheme 18. Synthesis of **9b**. Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , MeCN, 60 °C; (b) $KHCO_3$, MeOH, 50 °C; (c) MeI, NaH, DMAc, 0 °C; (d) 10% Pd/C (wet), H_2 , THF, rt.

9 と **10a** を MeCN 中、 K_2CO_3 存在下、60 °C で配糖化した時の結果を Table 5 に示す。アセチル基を導入した **9a** の配糖化反応は効率的に進行し、目的とする **11a** が収率 90% で得られた (entry 1)。一方、メチル基を導入した **9b** の配糖化反応は十分に進行せず、**11b** の収率は 26% であった (entry 2)。この結果から、ピラゾール環の 1 位に電子求引基を導入することにより、期待通りに、配糖化反応を収率良く進行させることが可能となった。

Table 5. *O*-Glycosylation of **9** with **10a**

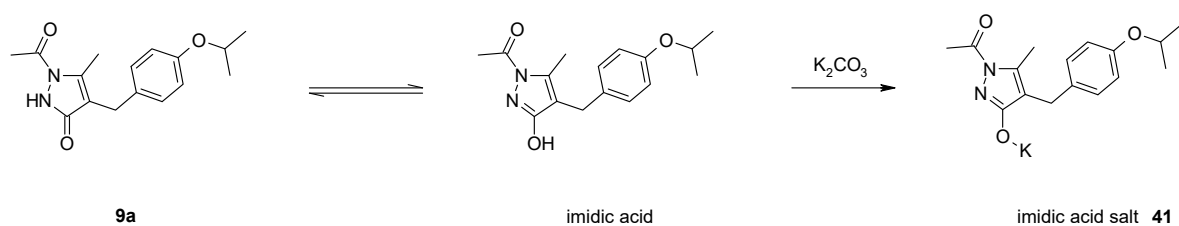


Entry	Aglycon	R ²	<i>O</i> -glycosylation	
			Product	Yield (%) ^{a)}
1	9a	Ac	11a	90 ^{b)}
2	9b	Me	11b	26 ^{b)}

a) Isolated by column chromatography.

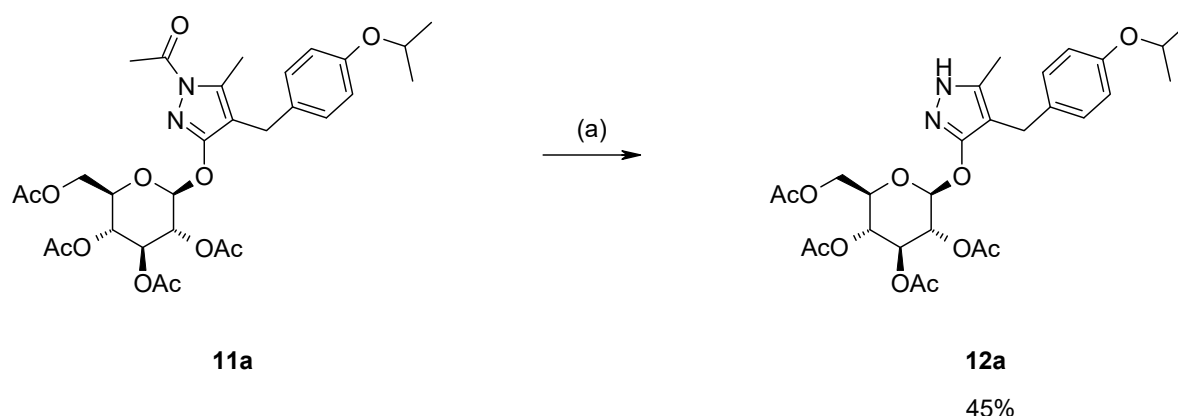
b) The formation of α -anomer was not observed.

電子求引基の効果は次のように考察される。本反応の反応活性種は **9a** の imidic acid salt **41** であり、ピラゾール環の 1 位に電子求引基を導入することにより、**9a** のイミド酸タイプの異性体の 3 位水酸基の酸性度が増加する。それゆえ、 K_2CO_3 の様な緩やかな塩基性条件下で **41** の生成が促進され、高収率で反応が進行すると考えられる (Scheme 19)。加えて、得られた **11a** のアノメリックプロトンと糖鎖の 2 位プロトンとのスピン結合定数 $J_{1,2}$ は 7.8 Hz であったことから、 β -アノマーであることを示しており、また、 α -アノマーやオルトエステル体の生成は観察されなかったことから、本条件下では、配糖化反応は oxonium 中間体 **26**(Scheme 7)を経由せず、 S_N2 反応で進行していると考えられる。



Scheme 19. Tautomeric forms and the reactive species of **9a**

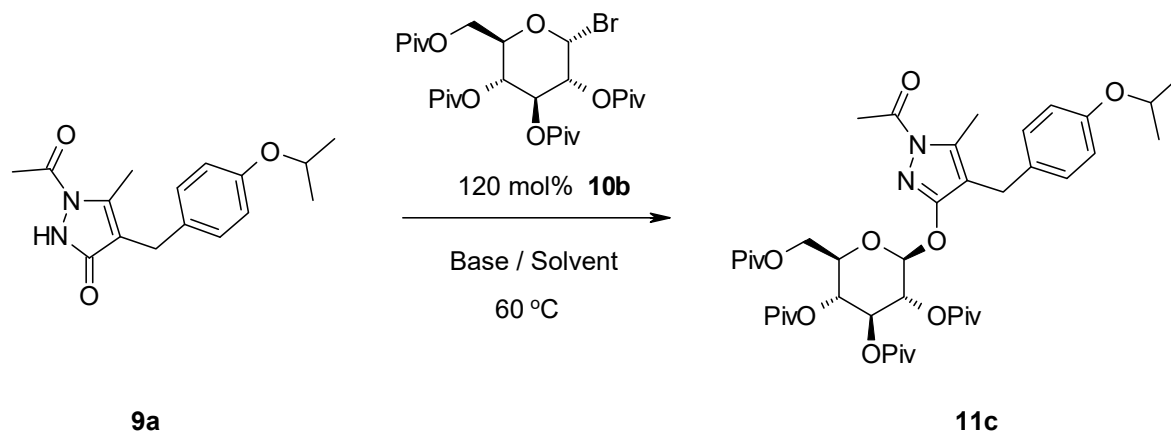
ピラゾール環の1位のアセチル基は、MeOH中、KHCO₃で処理することで容易に除去することが可能であるが、糖部の水酸基の脱アセチル化が同時に進行することにより収率が低下し、目的とする **12a** の収率は45%であった(Scheme 20)。



Scheme 20. Deacetylation of **11a**. Reagents and conditions: (a) KHCO₃, MeOH, 50 °C.

そこで、ピラゾール環の1位の脱アセチル化反応での収率低下を回避するため、水酸基の保護基として、アセチル基より塩基性条件下で安定なピバロイル基を導入した **10b** を使用して配糖化反応を試みた。その結果を Table 6 に示す。MeCN 中、K₂CO₃ 存在下の反応では目的の **11c** が 92% で得られた(entry 1)。一方、塩基として Na₂CO₃ や *t*-BuOK を使用した条件では、収率が低下傾向を示し、それぞれ 75% (entry 2) 及び 77% (entry 4) であった。さらに、KHCO₃ を使用した条件では、収率が大きく低下した (12%, entry 3)。これは、反応の活性種である **9a** の imidic acid salt **41** を効率よく生成させるには、KHCO₃ は塩基として弱いためであると考えられる。また、溶媒として THF を使用した条件では、収率は低下傾向を示し (73%, entry 5)、DMF を使用した条件では、**10b** の分解が促進し、収率は大きく低下した (31%, entry 6)。以上の結果から、MeCN 中、K₂CO₃ 使用した条件が、本配糖化反応条件として最適であった。

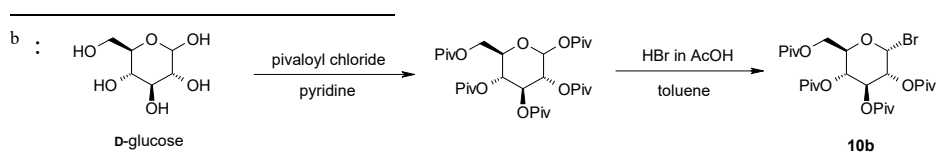
Table 6. O-Glycosylation of **9a** with **10b**

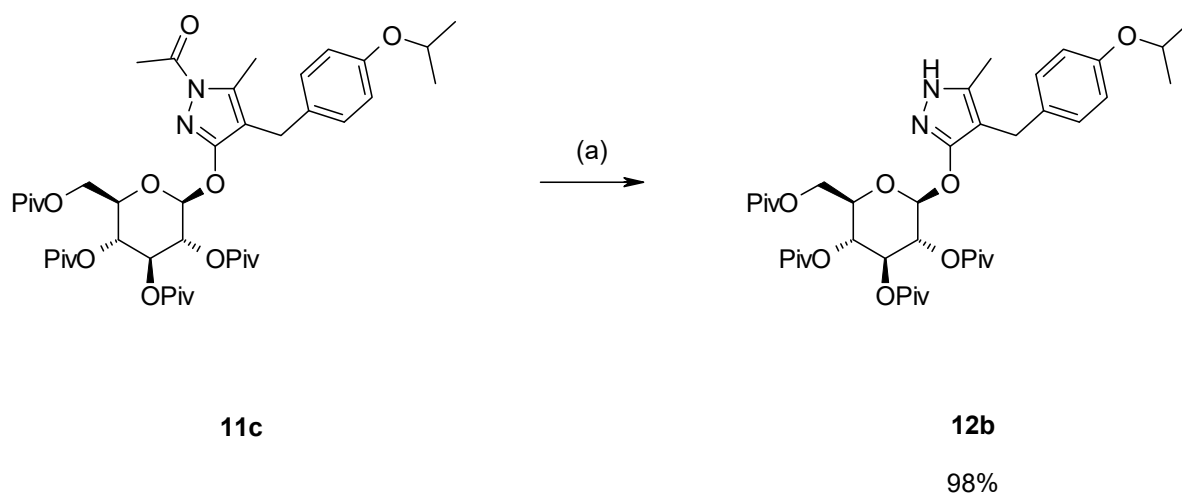


Entry	Base	(mol %)	Solvent	Yield (%)
1	K ₂ CO ₃	(140)	MeCN	92
2	Na ₂ CO ₃	(140)	MeCN	75
3	KHCO ₃	(220)	MeCN	12
4	<i>t</i> -BuOK	(120)	MeCN	77
5	K ₂ CO ₃	(140)	THF	73
6	K ₂ CO ₃	(140)	DMF	31

得られた **11c** を MeOH 中、KHCO₃ 存在下で処理すると、糖部の水酸基の脱保護は進行せず、ピラゾール環の 1 位の脱アセチル化反応が選択的に進行し、目的とする **12b** が収率 98% で得られた (Scheme 21)。

アセチル化された糖供与体 **10a** は不安定であり、-20 °C 以下での保存が必要であるが、**10b** は室温で安定であり、取り扱いが容易である。また、**10b** は、安価に入手できる *D*-glucose と pivaloyl chloride から、既存の方法^bで容易に合成することが可能である。^{50, 51)} これらの理由から、**10b** は、大量合成に使用する原料として、より適した糖供与体であった。



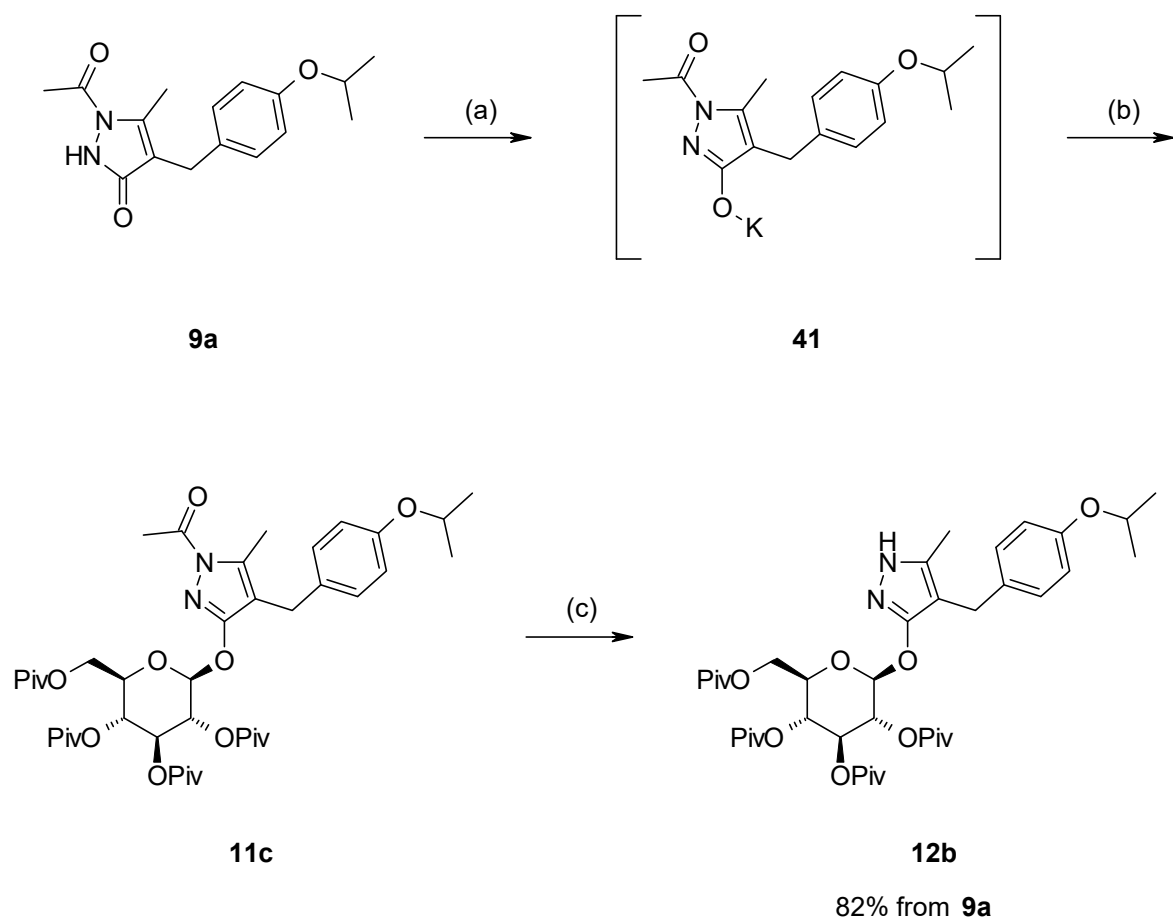


Scheme 21. Deacetylation of **11c**. Reagents and conditions: (a) KHCO_3 , MeOH, 50 °C.

第三節 Remogliflozin etabonate の合成法

第二章第二節で述べた配糖化反応を利用して、効率的よく Remogliflozin etabonate (2)を合成する方法および条件を検討した。

9a の配糖化反応はスケールアップすることにより、反応が安定して進行しない現象が観察された。塩基として粉末の K_2CO_3 を使用した固液二層系の反応であることに加え、9a の MeCN への溶解性が低いために、反応の活性種である imidic acid salt 41 の生成段階で、攪拌効率や K_2CO_3 の粒子径の影響をより受けやすいことが、主な要因であると考えられた。この問題を解決するため、塩基として 30% K_2CO_3 水溶液を使用した。すなわち、二層に分離した MeCN と 30% K_2CO_3 水溶液の混液に、9a を加え攪拌すると、生成した 41 を MeCN 層に溶解することができる。9a が完全に溶解し、41 が生成したことを確認した後に、10b を加え配糖化反応を行う事により、スケールアップしても反応を安定して進行させることに成功した。さらに、9a と 10b の配糖化反応が、高収率で進行することから、得られた 11c を単離精製することなく、脱アセチル化を行い、得られた 12b を 2-PrOH より再結晶し、2 工程で 82%の収率で 12b を得ることができた(Scheme 22)。

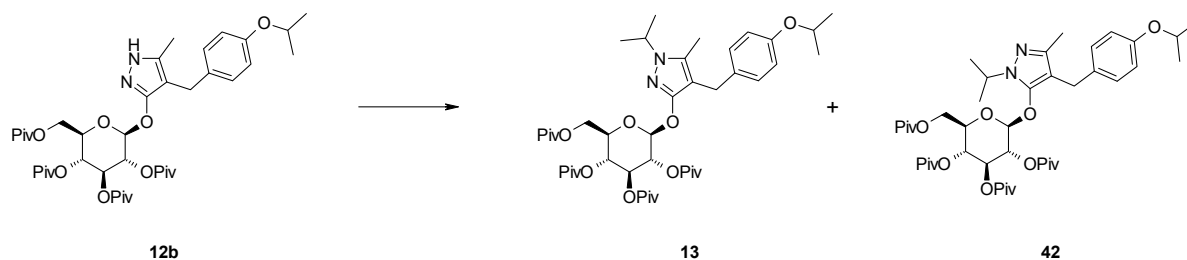


Scheme 22. Scalable synthesis of **12b**. Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , H_2O , MeCN, 40°C ; (b) **10b**, 50°C ; (c) (i) KHCO_3 , MeOH, 50°C , (ii) recrystallization (2-PrOH).

得られた **12b** ヘイソプロピル基を導入する条件を検討した結果を Table 7 に示す。塩基として K_2CO_3 を使用した時には、ほとんど反応は進行しなかった(2%, entry 1)。また、 Cs_2CO_3 及び *t*-BuOK を使用すると、反応の変換率は向上したものの、それぞれ収率 64% (entry 2) 及び 50% (entry 3) であり、満足のゆく結果は得られなかった。一方、DMAc 中、NaH を使用した反応は、高い変換率で反応が進行した(87%, entry 4)。さらに、DMI 中、NaH 存在下での反応は、より有効であった(95%, entry 5)。その理由として、DMI は、DMAc のようにカルボニル基の α -プロトンをも有しないため、反応系中での NaH の不活化が起こらないためであると考えられる。特に、NaH を 300 mol%, 2-iodopropane を 400 mol% 使用することにより、反応は、ほぼ完全に進行し(>99%, entry

6), **13** が単離収率 86% で得られた。また, **12b** には共鳴構造が存在し (Scheme 23), ピラゾール環の 2 位にイソプロピルが導入された **42** が副生する。3 位水酸基に置換基を導入したピラゾール誘導体は, 1 位が優先的にアルキル化されることが種々報告されている。^{47–49, 52, 53} 既報の通り, いずれの条件下でも **13** が主生成物として得られ, entry 6 の条件では, **13** と **42** の生成比率は 91/9 と良好な結果が得られた。得られた **13** の NOESY スペクトルにおいて, イソプロピル基のメチンプロトンのシグナルと, 5 位のメチル基のプロトンのシグナルの間にクロスピークが観測されたことから, 1 位にイソプロピル基が導入されたことを確認した。

Table 7. Introduction of isopropyl group to **12b**

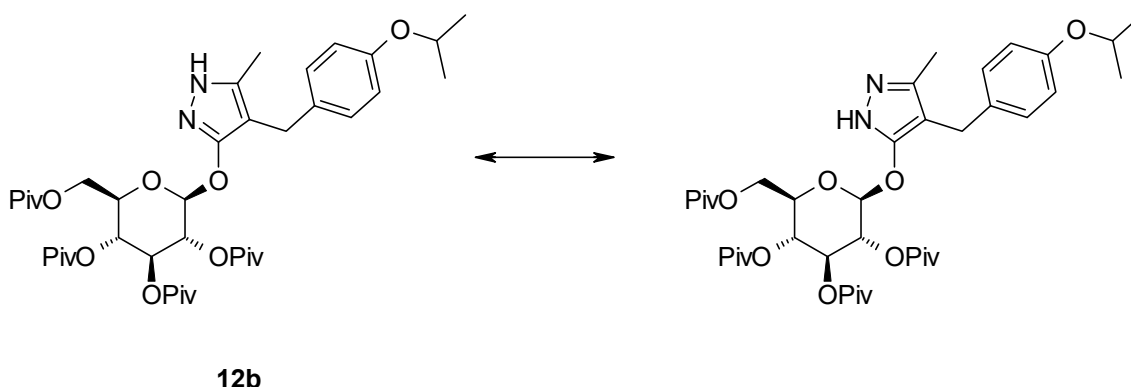


Entry	Base (mol%)	2-iodopropane (mol%)	Solvent	Temp. (°C)	Ratio (13/42) ^{a)}	Conversion (%) ^{a), b)}
1	K ₂ CO ₃ (300)	400	DMF	60	—	2
2	CS ₂ CO ₃ (300)	400	DMF	60	82/18	64
3	t-BuOK (200)	300	DMF	20	89/11	50
4	NaH (200)	300	DMAc	18	89/11	87
5	NaH (200)	300	DMI	18	90/10	95
6	NaH (300)	400	DMI	18	91/9	>99 (86) ^{c)}

a) Determined by HPLC

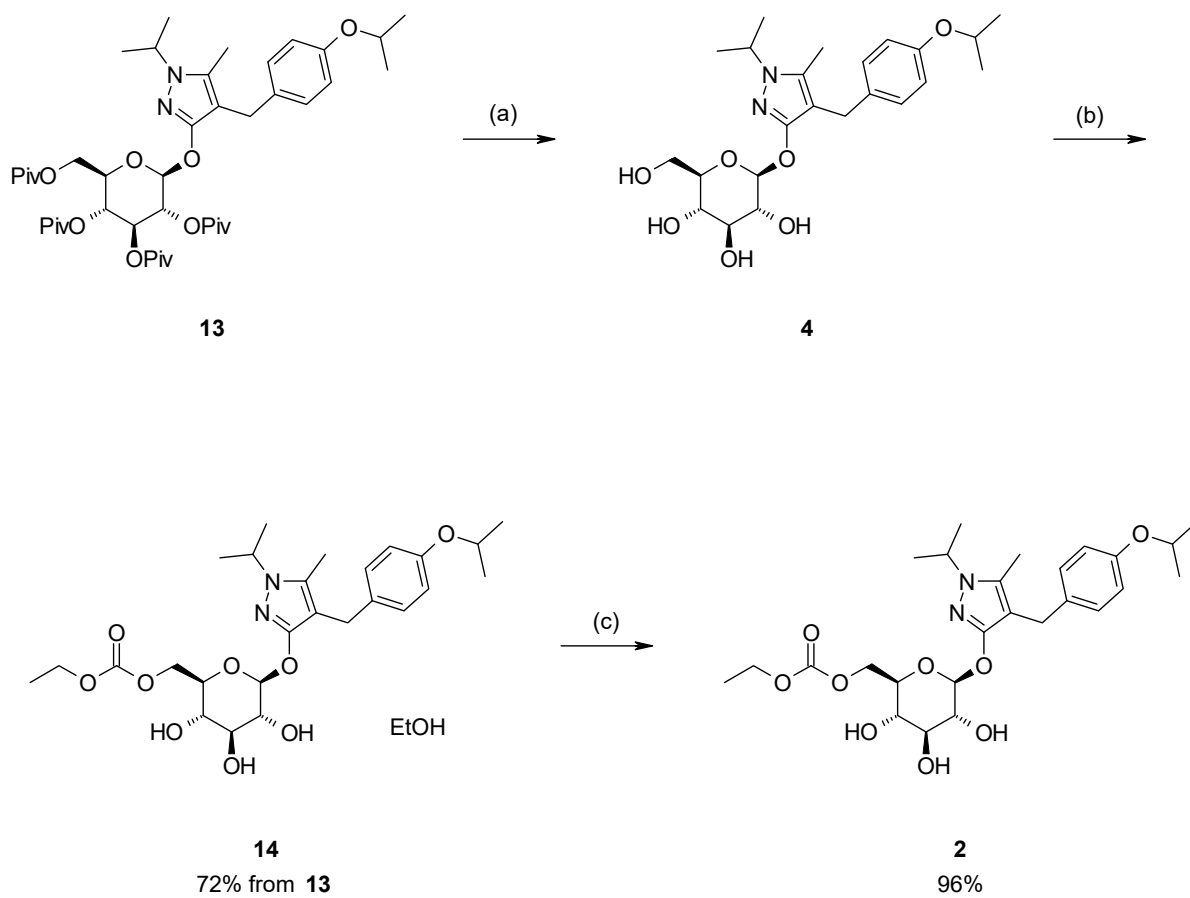
b) Conversion = $100 \times \mathbf{13} / (\mathbf{12b} + \mathbf{13})$

c) Isolated yield



Scheme 23. Principal tautomeric forms of **12b**

13 から **2** の合成方法を Scheme 24 に示す。**13** を MeOH 中、NaOMe 存在下で処理することにより、ピバロイル基を除去し、得られた **4** を単離精製することなく、次工程に使用した。**4** のエトキシカルボニル化は、第一章第四節で述べた条件を利用した。すなわち、**4** と ethyl chloroformate (**22**) を MeCN 中、2,6-lutidine 存在下、触媒量の pyridine を加え、0 °C で反応させた後、EtOH と *n*-heptane の混合溶媒より再結晶し、**13** から良好な収率(72%)で **2** のエタノール和物 **14** を得た。**14** は、減圧乾燥後も一定量のエタノールが残留し、¹H-NMR のプロトン比及び GC による定量においてエタノール含量が 7.6%であったことから、一分子のエタノールとの溶媒和物と決定した。エタノール和物として単離することで、高い不純物の除去効果が得られ高純度の **14** を得ることができた。次いで **14** を MTBE と *n*-heptane の混合溶媒より再結晶し、Remogliflozin etabonate (**2**) を収率 96% で得た。



Scheme 24. Completion of the synthesis of **2** from **13**. Reagents and conditions: (a) NaOMe, MeOH, 55 °C; (b) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, MeCN, 0 °C, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane); (c) recrystallization (MTBE, *n*-heptane).

第四節 第二章のまとめ

1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 (**8**)のピラゾール環の 1 位に電子求引基であるアセチル基を導入することにより、高収率で配糖化反応が進行することを見出した。特に、糖供与体の水酸基の保護基をピバロイル基とすることで、ピラゾール環上のアセチル基を選択的に除去することができ、Remogliflozin etabonate (**2**)の重要な合成中間体である **12b** を高収率で得ることができた。その結果、ピラゾール環の 1 位へのイソプロピル基の効率的な導入が可能となり、高収率で Remogliflozin (**4**)を得ることができた。また、Remogliflozin (**4**)のエトキシカルボニル化反応は第一章第四節で述べた触媒量の pyridine を添加した反応条件を利用し、高選択的に 1 級水酸基へ進行させることができた。得られた Remogliflozin etabonate (**2**)の粗生成物は、エタノール和物を介することによって精製することができ、カラム精製などを必要としない Remogliflozin etabonate (**2**)の合成方法を確立した。本合成法では市販の 4-isopropoxybenzyl chloride (**29**)から総収率 28%で Remogliflozin etabonate (**2**)を得ることができ、前臨床試験ならびに臨床試験を推進するための原薬を供給できる工業的プロセスの基礎を確立することができた。

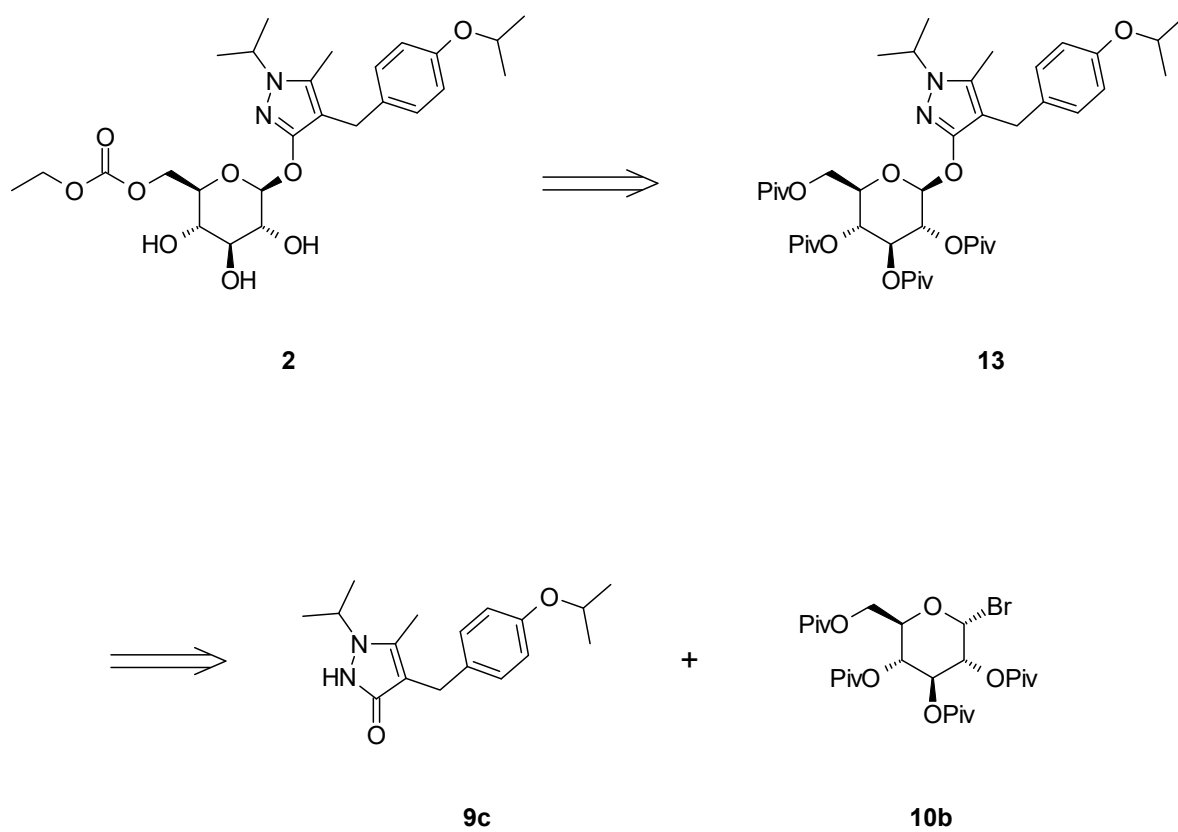
第三章 *N*₁-Isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体の合成とその配糖化反応を利用した Remogliflozin etabonate の効率的合成法の研究

第一節 背景

第二章において、Remogliflozin etabonate (**2**)の効率的な合成法について述べた。しかし、**12b** のイソプロピル化反応では、収率良く目的の **13** が得られるものの、工業的スケールで実施するためには、以下のような問題点があった。

- 大過剰量の NaH と 2-iodopropane を必要とし、DMI は高価な溶媒であるため、コスト的に不利である。
- 反応系中から、大量の水素とプロペンガスが発生し、安全性の観点から不利である。
- 強い発熱反応であるが、DMI の凝固点が高く(8.2 °C)、ブライン等の低温の媒体で冷却すると、反応液が凝固するため、温度コントロールが困難である。
- 反応の進行が、水分含量に影響を受けやすく、反応系内の水分含量を 0.03%以下に管理する必要がある。すなわち、市販の DMI の水分規格は 0.10%であり、本反応に使用するためには、特別な管理が必要である。

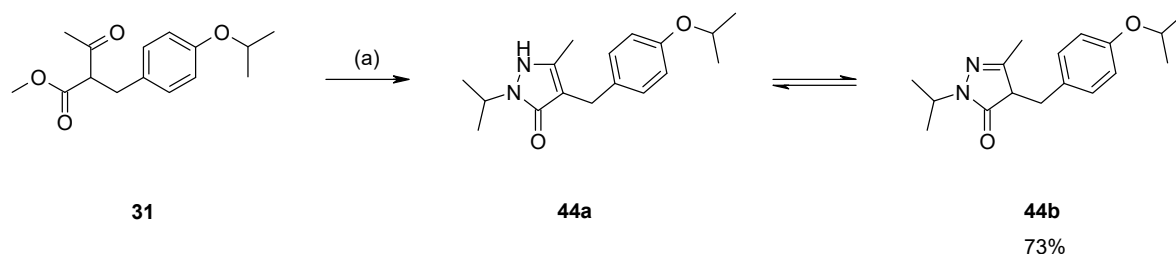
12b のイソプロピル化工程を回避するための合成戦略を Scheme 25 に示す。本合成戦略を実現するためには、アグリコン部である 1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3*H*-pyrazol-3-one (**9c**)の選択的な合成法と、**9c** と glycosyl bromide **10b** の直接的な配糖化反応の実現が不可欠である。著者は、これらを実現すべく研究に着手した。



Scheme 25. Retrosynthetic approach to **2**

第二節 N_1 -Isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** の選択的な合成法

第二章第二節において、acetoacetic ester 誘導体 **31** と $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の縮合反応は、1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **8** を得るための有効な方法の一つであることを述べた。しかしながら、acetoacetic ester 誘導体と alkyl hydrazine との縮合反応からは、 N_2 -alkyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体が主に得られることが知られており、 N_1 -alkyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体を得るためには有効な方法ではない。^{54–56} 実際には、acetoacetic ester 誘導体 **31** と isopropylhydrazine hydrochloride (**43**) との縮合反応からは、目的の N_1 -alkyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体は得られず、 N_2 -isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **44a** の互変異性体として **44b** が収率 73% で得られた (Scheme 26)。それゆえに、著者は acetoacetic ester 誘導体と isopropylhydrazine から、選択的に N_1 -isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体を得る方法を検討した。

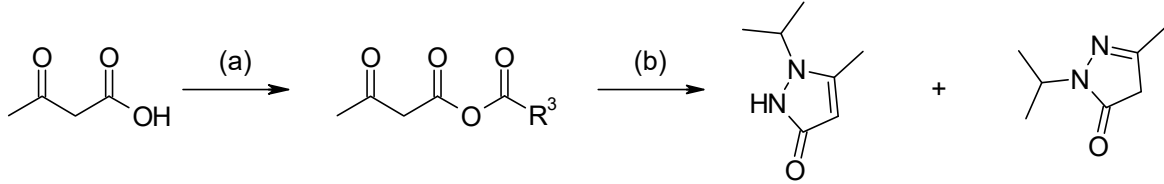


Scheme 26. Condensation of **31** with **43**. Reagents and conditions: (a) isopropylhydrazine hydrochloride (**43**), Et_3N , THF, toluene, reflux.

最初に、モデル実験として acetoacetic acid (**45**) のカルボキシル基をより強力に活性化した、混合酸無水物 **46** と isopropylhydrazine (**47**) の縮合反応を試みた。その結果を Table 8 に示す。カルボキシル基をより強力に活性化した **46b** においても、hydrazide の生成より hydrazone の生成の方がより速やかに起こり、目的の

*N*₁-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **48** の生成比率は期待したほど向上せず、主生成物は *N*₂-isopropyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **49** であった。したがって、カルボキシル基を活性化するだけでは、不十分であると結論付けた。

Table 8. Condensation of **45** with **46**

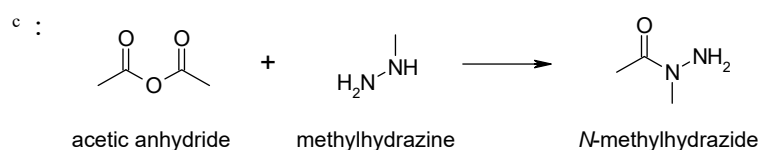


Entry	Mixed acetoacetic anhydride	R ³	Condition ^{a)}	Ratio (48/49) ^{b)}
1	46a	<i>i</i> -Pr	A	7/93
2	46b	CF ₃	B	16/84

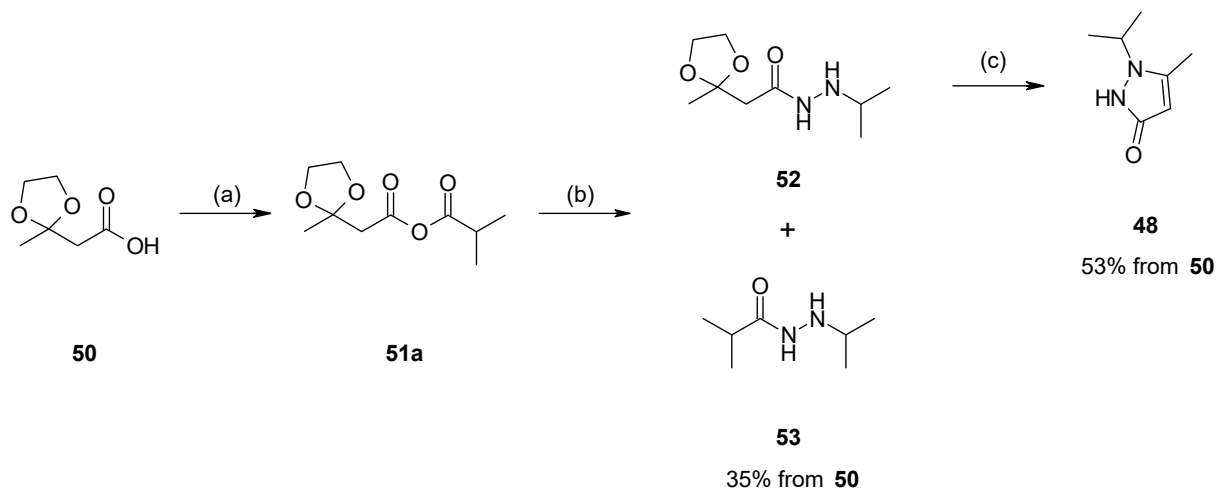
a) A: (a) isobutyryl chloride, pyridine, THF, toluene, 0 °C; (b) **47**, Et₃N, THF, toluene, rt. B: (a) trifluoroacetic anhydride, pyridine, THF, toluene, 0 °C; (b) **47**, Et₃N, THF, toluene, rt.

b) Determined by ¹H NMR spectroscopy.

次に、カルボニル基を ethylene glycol でケタール保護した後、カルボキシル基を活性化した acetoacetic acid 誘導体 **51a** と isopropylhydrazine (**47**)との縮合反応を試みた。Isobutyric 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic anhydride (**51a**) は、2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (**50**)⁵⁷⁾ を THF 中、pyridine 存在下、isobutyryl chloride で処理することにより合成できる。**51a** と **47** の縮合反応では、目的の **48** が主生成物として得られ、**49** は痕跡量の生成が観察されただけであった(Scheme 27)。一方、acetic anhydride と methylhydrazine との縮合反応からは、主に *N*-methylhydrazide が得られる^{c)}ことが報告されているが、⁵⁸⁾ この反応では *N'*-isopropylhydrazide **52** が選択的に得られた。その理由として、*N*-イソプロピル基の立体的な嵩高さにより、**51a** のカルボニル炭素への **47** の無置換の窒素原子の求核攻撃が選択的に起こったためと考えられる。⁵⁹⁾ しかし

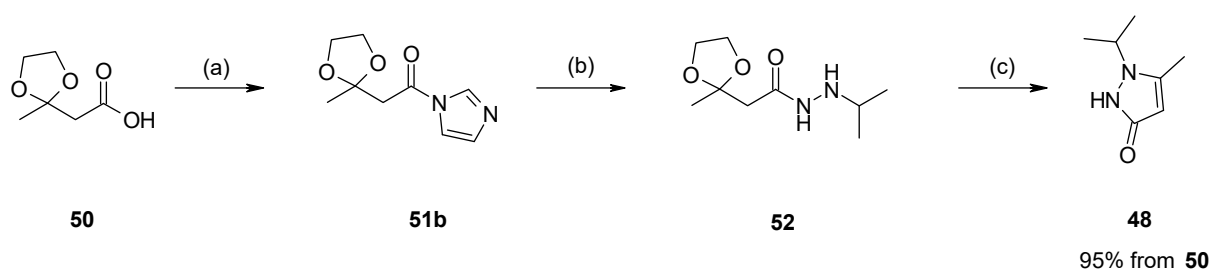


ながら、目的としないカルボニル基への求核攻撃が進行することにより、*N'*-isopropyl-isobutyrohydrazide (**53**)が副生し、目的とする **48** の収率は 53%に留まった。



Scheme 27. Condensation of **51a** with **47**. Reagents and conditions: (a) isobutyryl chloride, pyridine, toluene, 0 °C; (b) **47**, toluene, rt; (c) 1 M HCl, THF, 70 °C.

以上のような、目的としないカルボニル炭素への **47** の求核攻撃を避けるため、カルボキシル基を CDI で活性化した imidazolide 誘導体 **51b**⁵⁷⁾ と **47** の縮合反応を試みた。この縮合反応では、目的とする **48** が収率 95%で得られ、**49** は生成しなかった (Scheme 28)。

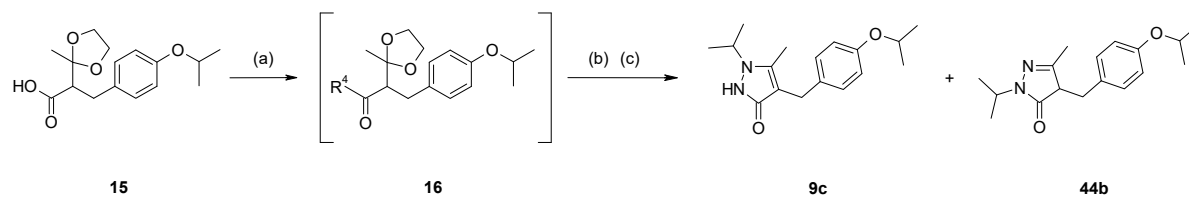


Scheme 28. Condensation of **51b** with **47**. Reagents and conditions: (a) CDI, THF; (b) **47**, toluene, 10 °C; (c) 2 M HCl, THF, 70 °C.

以上の結果から、カルボニル基を ethylene glycol でケタール保護した imidazolidine 誘導体 **51b** と **47** の縮合反応は、目的とする **48** を選択的に得るための有効な方法であることを見出した。この方法を **9c** の合成に応用するため、**15** を種々の縮合剤を用いて活性化した acetoacetic acid 誘導体 **16** と isopropylhydrazine hydrochloride (**43**) の縮合反応を検討した。塩酸塩である **43** を使用した理由は、**47** よりも容易に入手できる原料であるためである。その結果を Table 9 に示す。縮合剤として CDI を使用した反応では、目的とする **9c** を高選択的かつ高収率で得ることができた(90%, entry 1)。一方、DCC を使用した反応では、**9c** への高い選択性を示したが、低収率であった(28%, entry 2)。それに対し、DCC や EDC·HCl の様なカルボジイミド系縮合剤に、HOBT を加えることにより、収率は改善したが、収率は CDI を使用した条件には及ばなかった(86% and 76%, entries 3 and 4 respectively)。これらの結果から、CDI は最も有効な縮合剤の一つであると思われたが、高価な試薬であり、大量合成に使用するにはコスト面から不利である。そのため、CDI の代わりに、安価で入手しやすい imidazole と thionyl chloride から容易に調製することができる TCDI^{60, 61)} の使用を試みたところ、選択性および収率ともに、CDI を使用した時と同等の結果が得られた(89%, entry 5)。

その結果、市販の 4-isopropoxybenzaldehyde (**54**) から 6 工程で、高価な試薬を使うことなく、**9c** を得ることに成功した。すなわち、**54** と methyl acetoacetate (**30**) を Knoevenagel 反応条件下で脱水縮合させ **55** とし、その反応液に 2-PrOH を加え 10% Pd/C 存在下、水素雰囲気下で還元し **31** を得た。続いて **31** のカルボニル基を ethylene glycol でケタール保護し **56** とした後、**56** のメタノール溶液に 25% 水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱還流し **15** を、**54** から収率 85% で得た。次いで **15** を、先に述べた TCDI を縮合剤として使用した条件下で、**43** と縮合し **17** とした後、反応液を 6 M 塩酸で処理することにより、カルボニル基の脱保護とピラゾール環の形成が進行し、目的とする **9c** を、**15** から収率 76% で得た(Scheme 29)。本合成法の 6 工程中、単離する中間体は **15** のみであり、市販原料である **54** からの収率は 65% に達し、非常に効率的な合成法である。

Table 9. Condensation of **16** with **43**

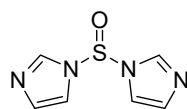


Entry	Coupling Reagent	16	R ⁴	Conditions ^{a)}	Ratio (9c/44b) ^{b)}	Yield of 9c (%)
1	CDI	a		A	99/1	90
2	DCC	b		A	97/3	28
3	DCC/HOBt	c		B	95/5	86
4	EDC·HCl/HOBt	c		C	99/1	76
5	TCDI ^d	a		A	99.5/0.5	89

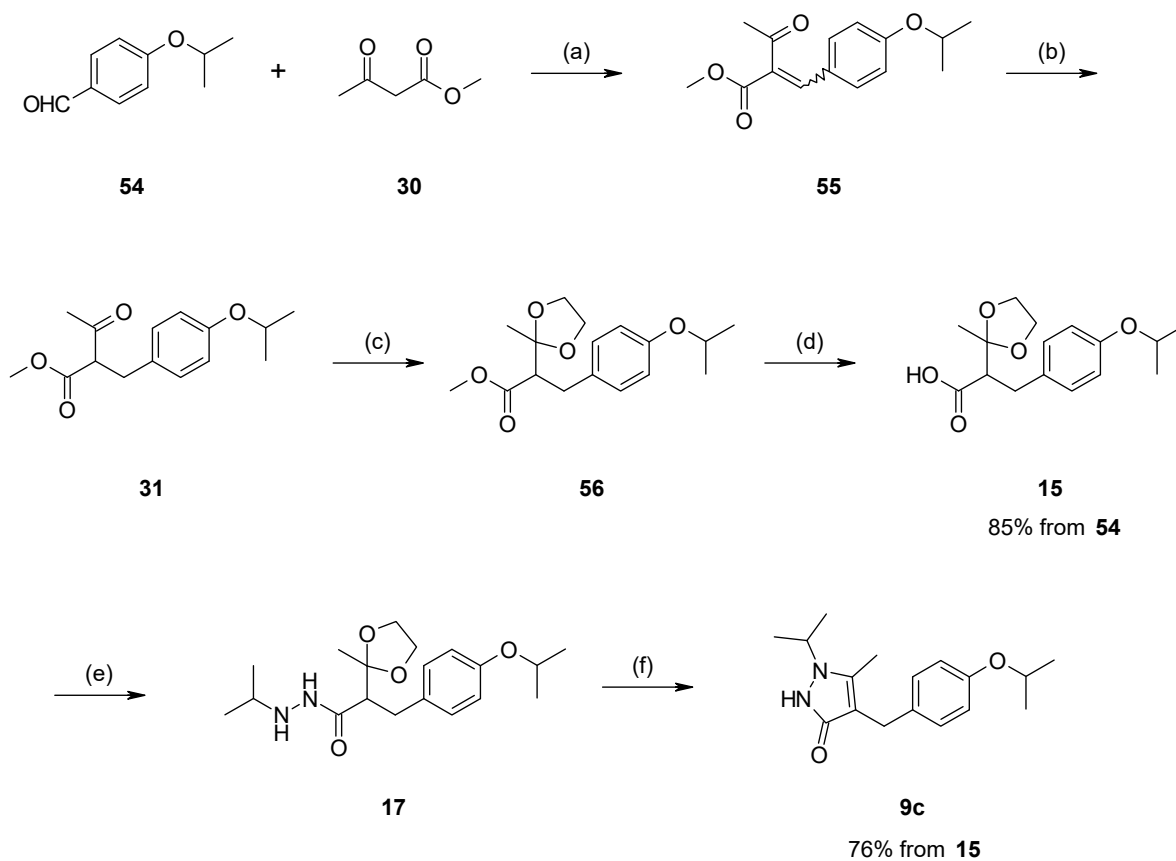
a) A: (a) Coupling reagent, THF, rt; (b) **43**, Et₃N, DMF, 80 °C; (c) 10 M HCl aq., THF, DMF, 80 °C. B: (a) Coupling reagent, Et₃N, THF, DMF, rt; (b) **43**, rt; (c) 10 M HCl aq., THF, DMF, 80 °C. C: (a) Coupling reagent, Et₃N, THF, DMF, rt; (b) **43**, 80 °C; (c) 10 M HCl aq., THF, DMF, 80 °C.

b) Determined by HPLC

d :



TCDI



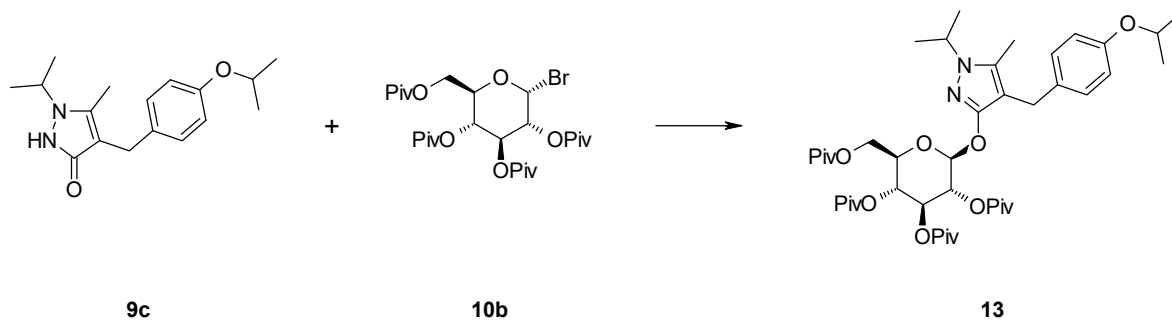
Scheme 29. Application of the developed method in the synthesis of **9c** from **54**. Reagents and Conditions: (a) piperidine, acetic acid, rt; (b) H₂, 10% Pd/C, 2-PrOH, rt; (c) ethylene glycol, TsOH·H₂O, toluene, reflux; (d) NaOH, MeOH, reflux; (e) (i) TCDI, THF, rt, (ii) isopropylhydrazine hydrochloride (**43**), Et₃N, DMF, 80 °C; (f) (i) 6 M HCl, 80 °C, (ii) recrystallization (MeCN, H₂O).

第三節 *N*₁-Isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** の効率的な配糖化反応

Remogliflozin etabonate (**2**)の合成法を確立するためには、**9c**の効率的な配糖化条件の確立が必要である。しかし、第二章第二節でピラゾール環の1位に電子供与基を有する *N*₁-methyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9b** と glucosyl bromide **10a** との配糖化反応は、低収率であることを述べた。そこで、*N*₁-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** の効率的な配糖化条件を確立すべく再度検討を行った。

2 のグリコシル結合は、酸性条件下で不安定であるため、塩基性条件下で配糖化反応を実施する必要がある。また、ここでも **10a** より取り扱いが容易な **10b** を糖供与体として選択し検討を行った。その結果を Table 10 に示す。MeCN 中、K₂CO₃ 存在下での反応は、先に述べた通り、低い変換率であった(51%, entry 1)。次に、より強力な塩基を使用することで、反応の活性種である **9c** のイミド酸塩の生成が促進されることを期待して、NaH 存在下での反応を試みたが期待する結果は得られなかった(26%, entry 2)。続いて、MeCN と 2-PrOH(1:1)の混合溶媒中での反応を試みたところ、K₂CO₃ を使用した場合であっても、79%の変換率で進行した(entry 3)。更に、同一溶媒系において塩基として Cs₂CO₃ を使用すると、より高い変換率で反応が進行し(95%, entry 4)、一方、KOH を塩基として用いた場合には、Cs₂CO₃ と比較すると有効な結果は与えなかった(70%, entry 5)。結論として、アルコール単独もしくは混合溶媒を用いた Cs₂CO₃ 存在下での反応条件が、非常に高い変換率で反応を進行させることが明らかとなり(95–97%, entries 4, 6, 7 and 8)、特に、MeCN と 2-PrOH(1:3)の混合溶媒中、Cs₂CO₃ 存在下での反応が、最も高い変換率で進行して(97%, entry 6)、単離収率 85%で **13** を得ることができた。なお、得られた **13** のアノメリックプロトンと糖鎖の2位プロトンとのスピン結合定数 $J_{1,2}$ は 8.3 Hz であったことから、β-アノマーであることを示しており、また、いずれの条件下でも、α-アノマーやオルトエステル体の生成は観察されなかったことから、第二章第二節で述べた配糖化反応と同様に、S_N2 反応で進行していると考えられる。

Table 10. Optimization of the reaction conditions for the *O*-glycosylation of **9c** with **10b**



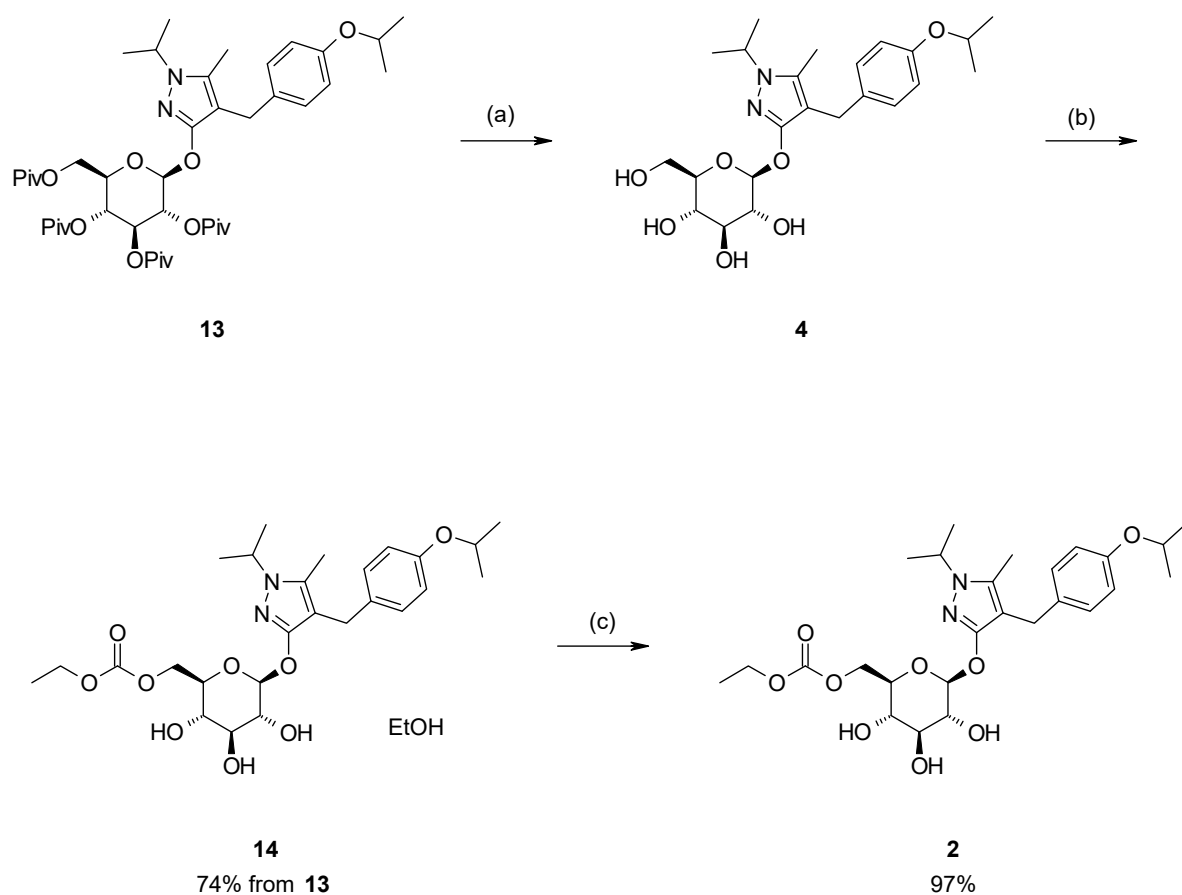
Entry	Solvent	Base	Temp. (°C)	Conversion (%) ^{a), b)}
1	MeCN	K ₂ CO ₃	55	51
2	DMAc	NaH	rt	26
3	MeCN/2-PrOH (1:1)	K ₂ CO ₃	50	79
4	MeCN/2-PrOH (1:1)	Cs ₂ CO ₃	50	95
5	MeCN/2-PrOH (1:1)	KOH	rt	70
6	MeCN/2-PrOH (1:3)	Cs ₂ CO ₃	50	97 (85) ^{c)}
7	2-PrOH	Cs ₂ CO ₃	50	95
8	MeCN/ <i>t</i> -BuOH (1:3)	Cs ₂ CO ₃	50	95

a) Determined by HPLC.

b) Conversion = $100 \times \mathbf{13} / (\mathbf{9c} + \mathbf{13})$.

c) Isolated yield

以上の方法により得られた **13** から、第二章第三節で述べた方法に従い **2** を合成した(Scheme 30)。



Scheme 30. Completion of the synthesis of **2** from **13**. Reagents and conditions: (a) NaOMe, MeOH, 55 °C; (b) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, MeCN, 0 °C, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane); (c) recrystallization (MTBE, *n*-heptane).

第四節 第三章のまとめ

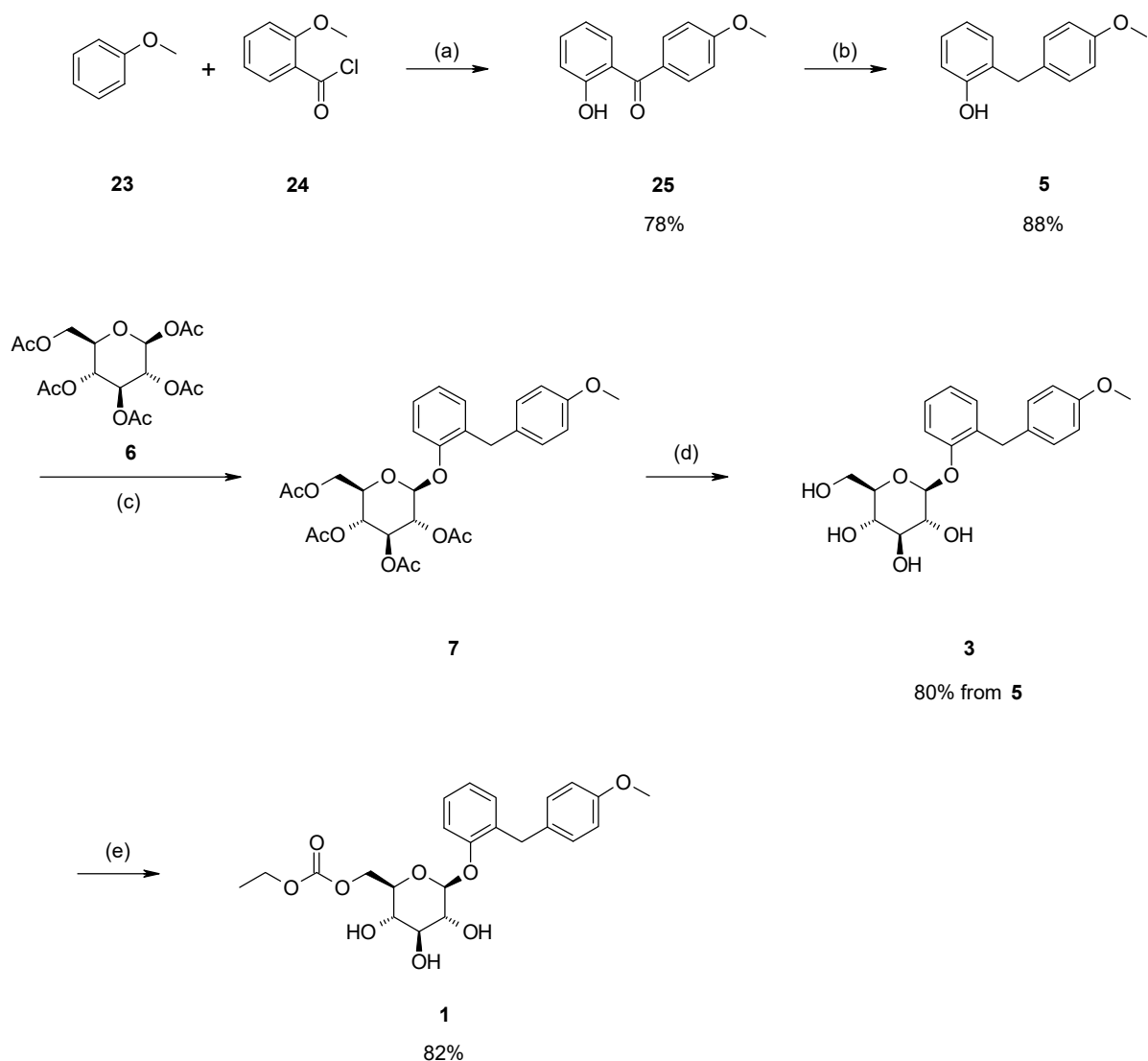
著者は、**12b** のイソプロピル化工程を回避した合成方法を確立するための課題であった *N*-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** の選択的な合成法と、**9c** の効率的な配糖化反応条件を見出し、Remogliflozin etabonate (**2**)の安全でかつ効率的な合成法を実現した。すなわち、カルボニル基を ethylene glycol でケタール保護した imidazolidine 誘導体 **16a** と isopropylhydrazine hydrochloride (**43**)との縮合反応から **17** を高選択的に得ることができ、次いでカルボニル基の脱保護により、効率的に *N*-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** を合成することが可能となった。また、**9c** と **10b** の配糖化反応は、アルコール含有溶媒中、Cs₂CO₃ 存在下で行うことにより、効率良く進行することを見出し、特に、MeCN と 2-PrOH(1:3)の混合溶媒中で反応を行うことで、高収率で **13** を得ることが可能となった。さらに、本合成法は、第二章で述べた合成法と比較し、配糖化反応以降の工程が少なく、よりコンバージョンな合成法となり、市販原料の 4-isopropoxybenzaldehyde (**54**)からの総収率 39%を達成し、合成収率を大きく向上させることに成功した。

結論

高選択的な SGLT2 阻害活性を有し糖尿病治療薬として期待される, **Sergliflozin etabonate (1)**および **Remogliflozin etabonate (2)**を効率的に合成することを目指し研究を行った結果を以下にまとめる。

第一章では, **1** の効率的な合成法について, スケールアップ可能で, かつ効率的な 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenol (**5**)の配糖化反応と, **3** の 1 級水酸基への高選択的な エトキシカルボニル化反応を中心に検討した結果について述べた。

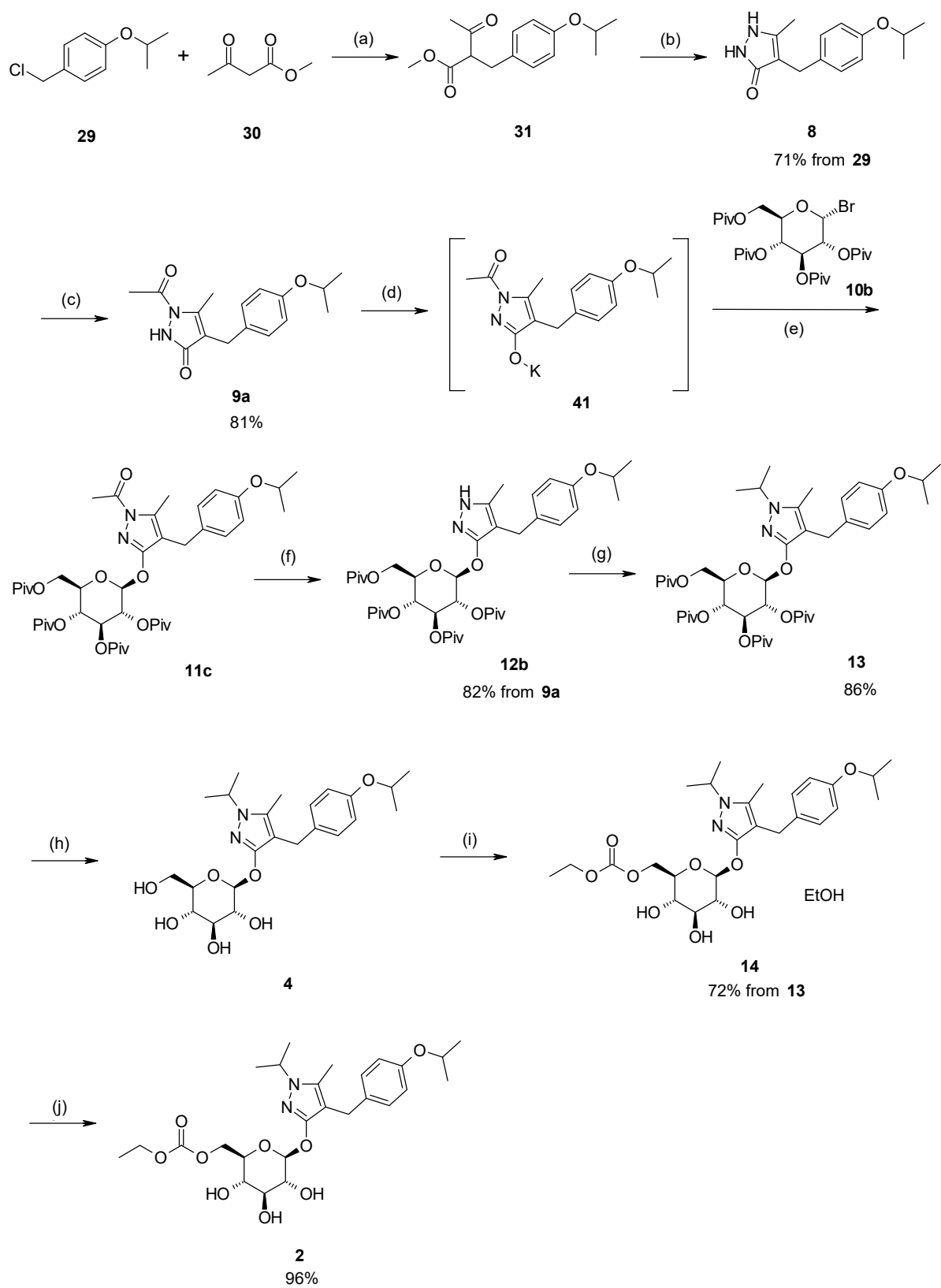
5 と penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**6**)の配糖化反応は, toluene 中で過剰量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (300 mol%)を使用し, かつ Et_3N を添加することで, 高収率かつ高い β -選択性で進行することを見出した。また, **3** の 1 級水酸基へのエトキシカルボニル化反応は, 塩基として立体的に嵩高い 2,6-lutidine を使用し, 触媒量の pyridine を添加することにより, 迅速かつ高選択的に進行することを見出した。その結果, **Serigliflozin etabonate (1)**の効率的な合成方法を確立することに成功した(Scheme 31)。



Scheme 31. Scalable synthesis of **1**. Reagents and conditions: (a) (i) AlCl_3 , chlorobenzene, $110\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (MeOH); (b) (i) 10% Pd/C (wet), H_2 , EtOH, rt, (ii) recrystallization (toluene, *n*-heptane); (c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_3N , toluene, $40\text{ }^\circ\text{C}$; (d) (i) NaOMe, MeOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (MeOH); (e) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, acetone, $0\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane).

第二章では、**2** の効率的な合成法について、*N*-acetyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9a** を経由した配糖化反応を中心に検討した結果について述べた。

8 のピラゾール環の 1 位に電子求引基であるアセチル基を導入することにより, glycosyl bromide **10** との配糖化反応が高収率で進行することを見出した。特に, **10** の水酸基をピバロイル基で保護した **10b** を使用することで, 配糖化反応後に, ピラゾール環の 1 位のアセチル基を選択的に除去することができ, 加えて **12b** のイソプロピル化反応を高収率で進行させることが可能になった。その結果, Remogliflozin etabonate (**2**) の効率的な合成方法を実現した (Scheme 32)。しかし, **12b** のイソプロピル化反応は, 過剰量の NaH と 2-iodopropane を必要とし, その結果, 大量の水素とプロペンガスが発生することから, 工業的スケールで実施するには, 安全性およびコスト的に不利であった。

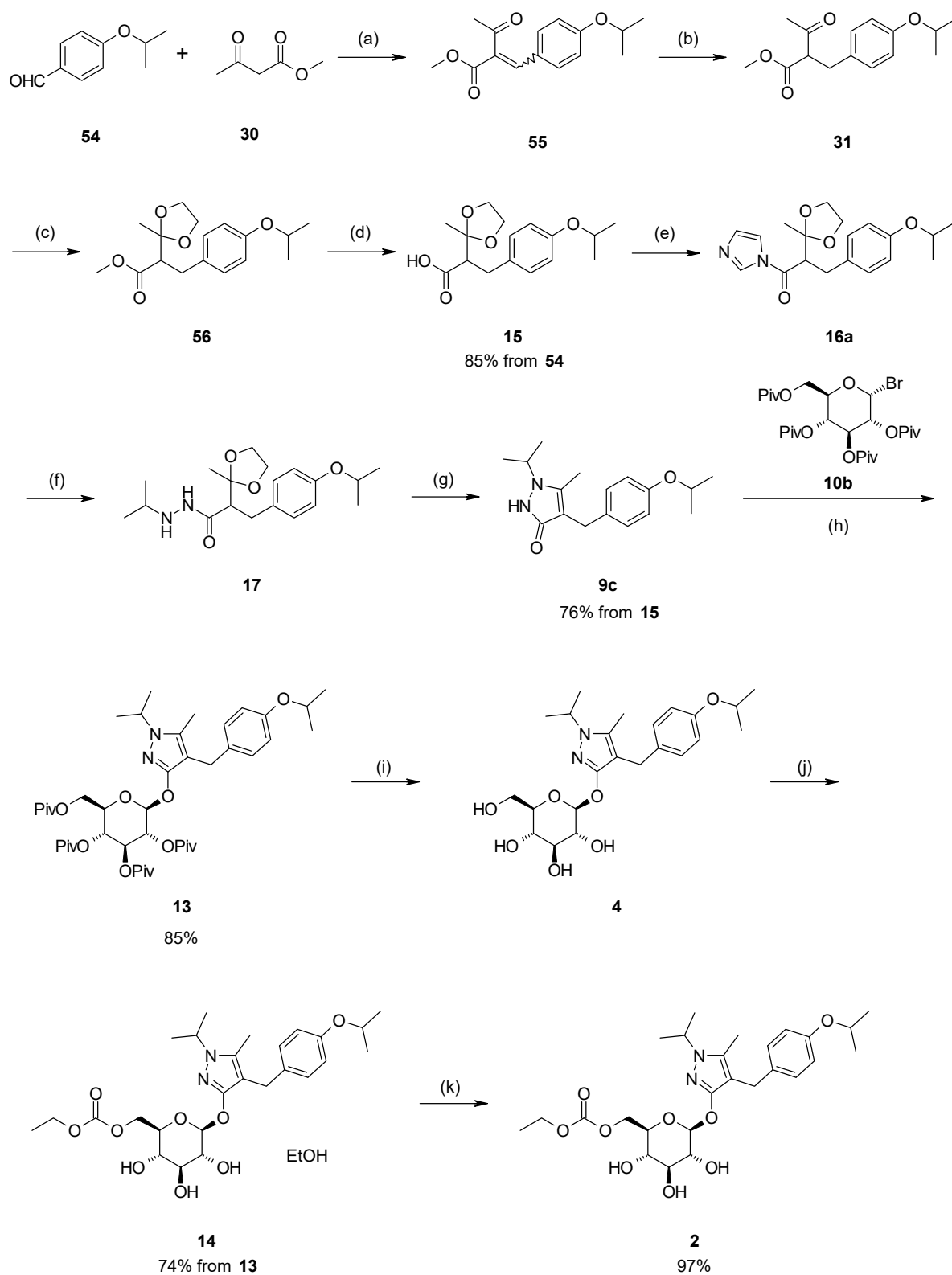


Scheme 32. Initial scalable synthesis of **2**. Reagents and conditions: (a) *i*-Pr₂NEt, LiCl,

KI, toluene, 75 °C; (b) NH₂NH₂·H₂O, toluene, 75 °C; (c) acetic anhydride, K₂CO₃, DMF, 70 °C; (d) K₂CO₃, H₂O, MeCN, 40 °C; (e) 50 °C; (f) (i) KHCO₃, MeOH, 50 °C, (ii) recrystallization (2-PrOH); (g) (i) 2-iodopropane, NaH, DMI, (ii) recrystallization (2-PrOH); (h) NaOMe, MeOH, 55 °C; (i) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, MeCN, 0 °C, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane); (j) recrystallization (MTBE, *n*-heptane).

第三章では, **12b** のイソプロピル化工程を回避するために, *N*-isopropyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one 誘導体 **9c** の選択的な合成法と, **9c** の配糖化反応を検討した結果について述べた。

カルボニル基を ethylene glycol でケタール保護した imidazolidine 誘導体 **16a** と isopropylhydrazine hydrochloride (**43**)との縮合反応を利用することにより, 非常に高い選択性で **9c** を得ることが可能になった。また, **9c** と **10b** の配糖化反応は, アルコール含有溶媒, 特に MeCN と 2-PrOH(1:3)の混合溶媒中で, 塩基として Cs₂CO₃ を使用することで, 高収率で進行することを見出した。その結果, 第二章で述べた合成法の課題を克服し, より効率的で工業的スケールへ適用可能な, Remogliflozin etabonate (**2**) の合成法を確立した(Scheme 33)。



Scheme 33. Improved scalable synthesis of **2**. Reagents and Conditions: (a) piperidine, acetic acid, rt; (b) H₂, 10% Pd/C, 2-PrOH, rt; (c) ethylene glycol, TsOH·H₂O,

toluene, reflux; (d) NaOH, MeOH, reflux; (e) TCDI, THF, rt; (f) isopropylhydrazine hydrochloride (**43**), Et₃N, DMF, 80 °C; (g) (i) 6 M HCl, 80 °C, (ii) recrystallization (MeCN, H₂O); (h) (i) Cs₂CO₃, MeCN, 2-PrOH, 50 °C, (ii) recrystallization (2-PrOH, *n*-heptane); (i) NaOMe, MeOH, 55 °C; (j) (i) ethyl chloroformate (**22**), 2,6-lutidine, pyridine, MeCN, 0 °C, (ii) recrystallization (EtOH, *n*-heptane); (k) recrystallization (MTBE, *n*-heptane).

謝辞

本論文の作成に際し、終始御懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科 土井隆行 教授に謹んで感謝申し上げます。

本論文の執筆にあたり、有益な示唆を賜りました東北大学大学院薬学研究科 岩濑好治 教授、徳山英利 教授に深く感謝申し上げます。

本研究に際し、多大な御支援と発表の機会を与えて下さいましたキッセイ薬品工業株式会社代表取締役 神澤陸雄 会長、代表取締役 降旗喜男 社長に深甚なる感謝の意を表します。

また、本研究に際し、多大な御支援と御援助をいただきましたキッセイ薬品工業株式会社監査役 伊佐治正幸 博士、取締役研究本部長 菊池伸次 博士、信頼性保証本部長 金子薫 氏に謹んで感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、終始御指導賜りました、キッセイ薬品工業株式会社品質保証部長 伊澤英俊 博士、CMC 研究部長 柳孝志 博士、品質保証部 原田弘 博士に深く感謝いたします。本研究の遂行にご協力いただきましたキッセイ薬品工業株式会社の向山晴信 博士、平田一満 氏、曾根原順一 氏、久保田稔 氏、小澤哲治 博士、相内孝幸 氏ならびに上越化学研究所、中央研究所の諸兄に感謝申し上げます。

最後に、本研究を進めるにあたり陰ながら支援してくれました父 基樹、母 治子に感謝致します。

実験の部

Chemistry

General method. All melting points were measured using a Yanagimoto MP-J3 melting point apparatus and are uncorrected. Optical rotations were recorded on a JASCO P-2300 polarimeter. Infrared (IR) spectra were recorded on a Nicolet AVATAR 320 FT-IR spectrometer and are reported in reciprocal centimeters. ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker AV-400M or DRX-500 spectrometer, and chemical shifts were reported in parts per million (δ) downfield from tetramethylsilane as the internal standard. Peak patterns are shown as the following abbreviations: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet. High resolution mass spectrometry (HRMS) was carried out on an Agilent Technologies QToF 6520 mass spectrometer. Silica gel 60F254 precoated plates on glass from Merck KGaA were used for thin-layer chromatography. Flash liquid chromatography was performed on SNAP cartridge KP-Sil from Biotage[®]. All reagents and solvents were commercially available unless otherwise indicated.

第一章に関する実験

Initial synthetic procedures of Serglifrozin etabonate

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenol (5)

The mixture of $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.210 g, 5.0 mmol) and phenol (**18**) (0.471 g, 5.0 mmol) in benzene (3 mL) was refluxed for 1 h. 4-Methoxybenzyl chloride (**19**) (0.882 g, 5.25 mmol) was then added to the reaction mixture. The mixture was refluxed with stirring for an additional 3 h and then cooled to room temperature. H_2O (3 mL) and EtOAc (10 mL) were added to the reaction mixture, and the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography

(eluent EtOAc:*n*-hexane, 1:7) to provide **5** (323 mg, 30% yield), which was identified using ¹H-NMR spectra compared with reference data.⁶²⁾ ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.78 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.66 (1H, s), 6.77—6.91 (4H, m), 7.10—7.15 (4H, m).

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-*D*-glucopyranosyl trichloroacetimidate (21**)**

N,N-Dimethylethylenediamine (63.4 g, 719 mmol) was added to a solution of penta-*O*-acetyl-β-*D*-glucopyranose (**6**) (200 g, 512 mmol) in a mixture of EtOAc (400 g) and THF (400 g). The reaction mixture was stirred at 20 °C overnight. EtOAc (200 g) and a 15% aqueous solution of phosphoric acid (607 g) were added to the reaction mixture, and the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was washed successively with a 10% aqueous solution of NaCl (400 g), a 5% aqueous solution of NaHCO₃ (400 g), and an 18% aqueous solution of NaCl (196 g). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in EtOAc (400 g). The solution was concentrated under reduced pressure to provide **20** as an oil. The residue was dissolved in EtOAc (500 g). Trichloroacetonitrile (298 g, 2.06 mol) and K₂CO₃ (10.9 g, 78.9 mmol) were added to the EtOAc solution of **20**. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 7 h and then aged at 20 °C overnight. Inorganic salt was removed by filtration through Celite[®], and the filter cake was washed with EtOAc (400 g). The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in EtOAc (400 g). The solution was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in EtOAc (200 g) to provide **21** as an EtOAc solution. The solution was used in the next step without further purification. **21** was identified using ¹H-NMR spectra compared with reference data.⁶³⁾ (α-anomer) δ: 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 4.10—4.25 (2H, m), 4.25—4.35 (1H, m), 5.10—5.25 (2H, m), 5.50—5.65 (1H, m), 6.56 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 8.70 (1H, s); ¹H-NMR (CDCl₃) (β-anomer) δ: 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.85—3.95 (1H, m), 4.10—4.20 (1H, m), 4.25—4.35 (1H, m), 5.15—5.35 (3H, m), 5.85—5.95 (1H, m), 8.72 (1H, s).

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside (7)

EtOAc was added to the EtOAc solution of the crude product of **21**, and the weight was adjusted to 630 g. **5** (67.0 g, 313 mmol) was added to the solution, and a solution of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (13.4 g, 94.4 mmol) in EtOAc (130 g) was then added at 20 °C. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h and then cooled to 20 °C. An 18% aqueous solution of NaCl (268 g) was added to the reaction mixture and the biphasic solution transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was washed successively with an 18% aqueous solution of NaCl (268 g \times 3), a solution of NaHCO_3 (3.4 g) and NaCl (24 g) in H_2O (170 g), and an 18% aqueous solution of NaCl (268 g). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the filtrate concentrated under reduced pressure. EtOAc was added to the residue, and the weight was adjusted to 402 g. MeOH (469 g) was added, and the resulting slurry was heated to 40 °C to dissolve solids. The solution was cooled to 28 °C and seeded with **7**. The solution was aged for 1.5 h at 28 °C, during which time the product began to crystallize. The slurry was cooled to 20 °C and then stirred for 1 h at 20 °C. The slurry was cooled to 0 °C and then stirred for 1 h at 2 °C. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with MeOH (80 g \times 2). The precipitate was dried *in vacuo* at 70 °C to provide **7** (131 g, 77% yield) as a white solid. mp 116—117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.7 (*c* 1.0, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 1744, 1512, 1493, 1368, 1239. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.85—3.89 (3H, m), 4.17 (1H, dd, $J=2.5, 12.4$ Hz), 4.28 (1H, dd, $J=5.5, 12.3$ Hz), 5.11 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 5.18 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 5.27—5.37 (2H, m), 6.78—6.82 (2H, m), 6.97—7.08 (5H, m), 7.14—7.19 (1H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.5 (q), 20.6 (q \times 2), 20.7 (q), 34.3 (t), 55.2 (q), 62.0 (t), 68.4 (d), 71.1 (d), 72.0 (d), 72.9 (d), 99.1 (d), 113.82 (d \times 2), 115.1 (d), 123.4 (d), 127.3 (d), 129.9 (d \times 2), 130.7 (d), 131.4 (s), 132.4 (s), 154.5 (s), 157.9 (s), 169.2 (s), 169.4 (s), 170.3 (s), 170.6 (s). HRMS (ESI) m/z : 562.2288 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_{11}$: 562.2283).

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenyl- β -D-glucopyranoside (3)

A methanolic solution of 1% NaOMe (13.5 g, 2.5 mmol) was added to a suspension of **7** (27.2 g, 50 mmol) in a mixed solvent of EtOH (68 g) and MeOH (27 g) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 1 h and then quenched by the addition of AcOH

(150 mg, 2.5 mmol). EtOH (95 g) was added to the reaction mixture at 50 °C. The solution was cooled to 35 °C and seeded with **3**. The solution was aged for 1 h at 35 °C, during which time the product began to crystallize. The solution was allowed to cool slowly over 1 h to 3 °C and was stirred for 1.5 h at 3 °C. The slurry was filtered, and the wet cake was washed successively with a mixture of EtOH (27 g) and MeOH (5 g) followed by *i*-Pr₂O (27 g). The precipitate was dried *in vacuo* at 80 °C to provide **3** (13.8 g, 73% yield) as a white solid. mp 112—113 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -42.4 (*c* 1.0, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3363, 1513, 1491, 1453, 1301, 1238. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.16—3.20 (1H, m), 3.25—3.35 (3H, m), 3.44—3.51 (1H, m), 3.70—3.73 (4H, m), 3.81 (1H, d, *J*=14.5 Hz), 3.99 (1H, d, *J*=14.6 Hz), 4.56 (1H, t, *J*=5.8 Hz), 4.80 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 5.01 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 5.08 (1H, d, *J*=4.8 Hz), 5.29 (1H, d, *J*=5.3 Hz), 6.79 (2H, m), 6.90 (1H, dt, *J*=1.3, 7.4 Hz), 7.06—7.15 (3H, m), 7.18—7.22 (2H, m). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 34.0 (t), 54.9 (q), 60.7 (t), 69.8 (d), 73.4 (d), 76.7 (d), 77.0 (d), 101.4 (d), 113.6 (d×2), 115.0 (d), 121.7 (d), 127.1 (d), 129.7 (d), 129.9 (d×2), 130.9 (s), 133.0 (s), 155.2 (s), 157.3 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 394.1853 [M+NH₄]⁺ (Calcd for C₂₀H₂₈NO₇: 394.1860).

6-O-Ethoxycarbonyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenyl-β-D-glucopyranoside (1)

Ethyl chloroformate (**22**) (407 mg, 3.75 mmol) was added dropwise to the mixture of **3** (1.13 g, 3.0 mmol) and 2,6-lutidine (563 mg, 5.25 mmol) in acetone (4 mL) while maintaining the temperature between 12 and 18 °C. The reaction mixture was stirred at 15 °C for 22 h. H₂O (5 mL) was added dropwise while maintaining the temperature below 30 °C, and EtOAc (10 mL) was then added to the mixture. The biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL). The EtOAc layers were combined, washed successively with a 10% aqueous solution of citric acid (5 mL × 2), a 10% aqueous solution of NaCl (5 mL), a 5% aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL × 2), and a 10% aqueous solution of NaCl (5 mL). They were then dried over Na₂SO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. EtOH was added to the residue, and the weight was adjusted to 7.2 g. The mixture was heated to 65 °C to dissolve solids. The solution was cooled to 55 °C and seeded with **1**. The solution was aged for 1 h at 50 °C, during which time the product began to crystallize.

After the slurry was cooled to 25 °C, *n*-heptane (11 mL) was added dropwise to the slurry at 25 °C followed by stirring for 1 h at 25 °C. The slurry was cooled to 3 °C and then stirred for 2 h at 3 °C. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with a mixed solvent of EtOH (1.5 mL) and *n*-heptane (3 mL). The precipitate was dried *in vacuo* at 70 °C to provide **1** (888 mg, 66% yield) as a white solid. $[\alpha]_D^{20}$ -43.5 (*c* 1.0, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3495, 1744, 1514, 1488, 1454, 1467, 1411, 1372, 1340, 1266. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 3.46—3.54 (3H, m), 3.56—3.61 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 4.11—4.22 (2H, m), 4.42 (2H, d, $J=3.8$ Hz), 4.69 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.79—6.83 (2H, m), 6.97—7.02 (2H, m), 7.04—7.07 (2H, m), 7.15—7.22 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.2 (q), 36.1 (t), 55.4 (q), 64.4 (t), 66.4 (t), 69.6 (d), 73.4 (d), 73.8 (d), 75.7 (d), 100.8 (d), 114.1 (d \times 2), 114.4 (d), 122.7 (d), 128.0 (d), 129.2 (d \times 2), 130.0 (s), 131.1 (d), 133.4 (s), 155.2 (s), 155.4 (s), 157.8 (s). HRMS (ESI) m/z : 466.2070 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_9$: 466.2072).

Scalable synthetic procedures of Serglifrozin etabonate

2-Hydroxy-4'-methoxybenzophenone (25)

2-Methoxybenzoyl chloride (**24**) (78.9 g, 462 mmol) was added dropwise to a mixture of AlCl_3 (anhydrous) (67.8 g, 506 mmol) and anisole (**23**) (50.0 g, 462 mmol) in chlorobenzene (250 mL) maintaining the temperature between 0 and 10 °C. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 1.5 h and then cooled to room temperature. After the reaction mixture was added dropwise to the mixture of toluene (600 mL) and 4 M HCl (1500 mL), maintaining the temperature between 0 and 20 °C, the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The resulting insoluble material was removed by filtration through Celite[®], and the filter cake was washed with toluene (300 mL \times 2). The biphasic filtrate was transferred to a separating funnel for phase separation. The toluene layer was washed successively with H_2O (750 mL), a 10% aqueous solution of K_2CO_3 (750 mL), H_2O (750 mL), and a 20% aqueous solution of NaCl (750 mL). The resulting organic layer was dried over Na_2SO_4 , and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (315 mL) at 60 °C. The solution was seeded with **25** and stirred at

20 °C overnight. The resulting slurry was further stirred at 0 °C for 2 h. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with *n*-heptane (100 mL × 2). The precipitate was dried *in vacuo* at 35 °C to provide **25** (82.2 g, 78% yield) as a yellow solid. mp 53 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1625, 1590, 1507, 1484, 1458, 1336, 1301, 1255, 1224. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.86—6.90 (1H, m), 6.98—7.02 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=0.9, 8.4$ Hz), 7.47—7.51 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=1.5, 7.9$ Hz), 7.70—7.74 (2H, m), 11.98 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 55.5 (q), 113.7 (d×2), 118.3 (d), 118.5 (d), 119.4 (s), 130.3 (s), 131.9 (d×2), 133.3 (d), 135.8 (d), 162.9 (s×2), 200.1 (s). HRMS (ESI) m/z : 229.0873 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 229.0859).

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenol (**5**)

A solution of **25** (10 g, 43.8 mmol) in EtOH (50 mL) was hydrogenated over 10% Pd/C (50% wet with water for safety, 2.2 g) for 5 h at room temperature under 0.35 MPa of H_2 . The Pd/C was removed by filtration through Celite[®], and the filter cake was washed with EtOH (10 mL × 2). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (100 mL) at 50 °C. Activated carbon was added to the solution and stirred for 0.5 h. The activated carbon was removed by filtration through Celite[®], and the filter cake was washed with toluene (10 mL × 2). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (40 mL) at 25 °C. After the solution was seeded with **5**, *n*-heptane (80 mL) was added dropwise to the solution over a 0.2 h period at 25 °C, during which time the product began to crystallize. The resulting slurry was stirred at 25 °C overnight and further stirred at 0 °C for 1 h. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with *n*-heptane (20 mL × 2). The precipitate was dried *in vacuo* at 40 °C to provide **5** (8.21 g, 88% yield) as a yellow solid.

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside (**7**)

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100 g, 705 mmol) was added dropwise to the mixture of **5** (50.0 g, 233 mmol), penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**6**) (182 g, 466 mmol), and Et_3N (14.0 g, 138 mmol) in toluene (460 mL), maintaining the temperature between 15 and 40 °C. The reaction mixture

was stirred at 40 °C for 6 h and then cooled to 20 °C. The mixture was aged for 12 h at 10—30 °C. H₂O (200 mL) was added dropwise, maintaining the temperature below 40 °C, and the mixture was stirred at 40 °C until the resulting inorganic salts were dissolved. After cooling to 25 °C, the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The toluene layer was washed successively with H₂O (200 mL × 3), a 5% aqueous solution of NaHCO₃ (100 g), and H₂O (50 g). The toluene layer was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product of **7** was dissolved in MeOH (1 L) at 50 °C and then cooled to room temperature. HPLC analysis indicated the yield of **7** was 90% (117 g). The solution was used in the next step without further purification. HPLC Conditions: column, Inertsil[®] ODS-3 (5 μm) 4.6 mm × 250 mm (GL Science Inc.); mobile phase, isocratic elution with acetonitrile / 0.02 M KH₂PO₄, pH 3 = 60 / 40; flow rate, 1.0 mL/min; column oven temperature, 40 °C; wave length, 225 nm.

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]phenyl-β-D-glucopyranoside (3).

A methanol solution of 10% NaOMe (19.7 g, 34.8 mmol) was added dropwise to the methanol solution of **7** from the preceding step, maintaining the temperature between 23 and 27 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 12—18 °C, and then the reaction was quenched by the addition of acetic acid (2.10 g, 35.0 mmol) in MeOH (16 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in H₂O (190 g) and EtOAc (490 mL) at 55 °C and then cooled to 35 °C. The biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The aqueous layer was extracted with EtOAc (70 mL). The EtOAc layers were combined and washed successively with H₂O (130 g), a 10% aqueous solution of NaCl (130 g), and H₂O (130 g). The EtOAc layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in EtOH (810 mL) at 70 °C. The solution was concentrated under reduced pressure until more than 350 mL distillate was collected. EtOH was added to the residue, and the weight was adjusted to 587 g. H₂O (17 g) was added, and the resulting slurry was heated to 70 °C to dissolve solids. The solution was cooled to 50 °C and seeded with **3**. The solution was aged for 1 h at 45 °C, during which time the product began to crystallize. The slurry was allowed to cool slowly over 1 h to 3 °C and was stirred for 1.5 h at 3 °C. The slurry was filtered, and the wet cake

was washed successively with EtOH (160 mL) and *i*-Pr₂O (180 mL). The precipitate was dried *in vacuo* at 80 °C to provide **3** (70.4 g, 80% yield from **5**) as a white solid.

6-O-Ethoxycarbonyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]phenyl-β-D-glucopyranoside (1)

Ethyl chloroformate (**22**) (21.6 g, 199 mmol) was added dropwise to the mixture of **3** (65.0 g, 173 mmol), 2,6-lutidine (27.8 g, 259 mmol) and pyridine (0.33 g, 4.2 mmol) in acetone (210 mL), maintaining the temperature between -1 and 5 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was monitored by HPLC. H₂O (200 mL) was added dropwise, maintaining the temperature below 30 °C, and then EtOAc (220 mL) was added to the mixture. The biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The aqueous layer was extracted with EtOAc (140 mL). The EtOAc layers were combined, washed successively with a 10% aqueous solution of citric acid (180 mL × 2), a 10% aqueous solution of NaCl (66 g), a 5% aqueous solution of NaHCO₃ (65 g × 2), and a 10% aqueous solution of NaCl (100 g), and then dried over Na₂SO₄ (65 g). After acetic acid (10 g, 0.167 mol) was added to the filtrate, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (660 mL) at 65 °C. The solution was concentrated under reduced pressure until more than 330 mL distillate had been collected. EtOH was added to the residue, and the weight was adjusted to 370 g. *n*-Heptane (120 mL) was added, and the resulting slurry was heated to 65 °C to dissolve solids. The solution was cooled to 55 °C and seeded with **1**. The solution was aged for 1 h at 50 °C, during which time the product began to crystallize. *n*-Heptane (480 mL) was added dropwise to the slurry, maintaining the temperature between 50 and 60 °C, and the slurry was stirred for 0.5 h at 55 °C. The slurry was allowed to cool slowly over 2.5 h to 30 °C, then cooled to 3 °C, and then stirred for 1.5 h at 3 °C. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with a mixture of EtOH (80 mL) and *n*-heptane (180 mL). The precipitate was dried *in vacuo* at 70 °C to provide **1** (63.6 g, 82% yield) as a white solid. HPLC conditions: column, Inertsil® ODS-3 (5 μm) 4.6 mm × 250 mm (GL Science Inc.); mobile phase, gradient elution with 5 min 40/60 → 15 min 60/40 → 30 min 60/40 of acetonitrile / 0.02 M KH₂PO₄, pH 3; flow rate, 1.0 mL/min; column oven temperature, 40 °C; wavelength, 225 nm.

第二章に関する実験

1,2-Dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (8)

i-Pr₂NEt (14.0 g, 108 mmol) was added dropwise to a mixture of 4-isopropoxybenzyl chloride (**29**) (9.23 g, 50 mmol), methyl acetoacetate (**30**) (6.27 g, 54 mmol), LiCl (2.29 g, 54 mmol), and KI (0.896 g, 5.4 mmol) in a THF (10 mL) at 50 °C with stirring. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 3 h and then cooled to room temperature. After the addition of toluene (20 mL), the resulting mixture was washed successively with 1.5 M HCl (40 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the filtrate concentrated under reduced pressure. NH₂NH₂·H₂O (3.20 g, 64 mmol) was added dropwise to the obtained filtrate and then the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C and then cooled to 48 °C. *n*-Heptane (40 mL) was added dropwise to the mixture, maintaining the temperature between 45 and 48 °C. The resulting slurry was stirred for 1 h at 25 °C and for an additional 1 h at 2 °C. The slurry was filtered, and the wet cake was washed with successively with H₂O (20 mL × 2) and *n*-heptane (20 mL). The precipitate was dried *in vacuo* at 50 °C to provide **8** (8.70 g, 71% yield from **29**) as a white solid. mp 227—234 °C (decomp.). IR (KBr) cm⁻¹: 2977, 1609, 1543, 1507, 1477, 1420, 1383, 1372. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.22 (6H, d, *J*=6.0 Hz), 2.00 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.46—4.55 (1H, m), 6.77 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.04 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 10.02—10.46 (2H, bs). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.86 (q), 21.77 (q×2), 26.28 (t), 68.87 (d), 100.30 (s), 115.26 (d×2), 128.83 (d×2), 133.60 (s), 136.65 (s), 155.22 (s), 159.55 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 247.1448 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₄H₁₉N₂O₂: 247.1441).

1,2-Dihydro-4-[(4-benzyloxyphenyl)methyl]-5-trifluoromethyl-3H-pyrazol-3-one (35)

Ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (**33**) (3.68 g, 20 mmol) was added dropwise to a suspension of NaH (0.800 g, 20 mmol, 60% oil dispersion) in THF (5 mL) at 0 °C under a N₂ atmosphere and the mixture was stirred for 15 min at 0 °C. The mixture was warmed to reflux temperature and a mixture of (4-benzyloxyphenyl)methyl chloride (**32**) (2.33 g, 10 mmol) and NaI (0.200 g, 1.3 mmol) in THF (10 ml) was added and the reaction mixture

was refluxed for 20 h. The mixture was diluted with Et₂O (60 mL) and washed with H₂O (20 mL × 2). The resulting organic layer was dried over MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. NH₂NH₂·H₂O (1.00 g, 20 mmol) was added dropwise to the solution of the resulting residue in toluene (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and washed with H₂O (25 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 30:70→ 100:0) to provide **35** (2.50 g, 72% yield from **32**). An analytical sample was prepared by recrystallization from DCM-*n*-hexane as a white solid. mp 160—162 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3280, 1610, 1587, 1546, 1523, 1510, 1454, 1383. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.67 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.02 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.29—7.43 (5H, m), 10.74 (1H, bs), 12.82 (1H, bs). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 25.7 (t), 69.2 (t), 98.0 (s), 114.5 (d×2), 122.2 (q, *J*_{CF}=270.2 Hz), 127.6 (d×2), 127.7 (d), 128.4 (d×2), 128.7 (d×2), 133.0 (s), 137.3 (s), 138.5 (q, *J*_{CF}=35.6 Hz), 152.2 (s), 156.6 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 349.1144 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₈H₁₆F₃N₂O₂: 349.1158).

4-[(4-Benzyloxyphenyl)methyl]-5-trifluoromethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (36**)**

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosyl bromide (**10a**) (0.987 g, 2.4 mmol) was added to a mixture of **35** (0.697 g, 2.0 mmol) and K₂CO₃ (0.359 g, 2.8 mmol) in MeCN (5 mL) and the reaction mixture was stirred for 18 h at 60 °C. The mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with H₂O (20 mL × 2). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:2) to provide **36** (1.15 g, 85% yield). An analytical sample was prepared by recrystallization from EtOH-*n*-hexane as a white solid. mp 138—141 °C. [α]_D²⁰ -13.2 (*c*=1.0, DMSO). IR (KBr) cm⁻¹: 3304, 1756, 1612, 1511, 1494, 1455, 1437, 1369. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.81—3.85 (1H, m), 4.17 (1H, d, *J*=11.1 Hz), 4.27 (1H, dd, *J*=4.2, 12.2 Hz), 5.02 (2H, s), 5.17—5.22 (1H, m), 5.24—5.29 (2H, m), 5.43 (1H, bs), 6.77 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.07 (2H, d,

$J=8.2$ Hz), 7.29—7.42 (5H, m), 10.37 (1H, bs). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 20.44 (q), 20.55 (q), 20.58 (q), 20.67 (q), 26.14 (t), 61.54 (t), 67.99 (d), 69.99 (t), 70.80 (d), 72.26 (d), 72.74 (d), 98.22 (d), 106.57 (s), 114.82 (d \times 2), 120.29 (q, $J_{\text{CF}}=269.6$ Hz), 127.43 (d \times 2), 127.91 (d), 128.56 (d \times 2), 129.26 (d \times 2), 131.61 (s), 137.13 (s), 157.31 (s), 169.31 (s), 169.48 (s), 170.36 (s), 170.92 (s) C3 and C5 peaks of pyrazole were broadening. HRMS (ESI) m/z : 679.2105 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{11}$: 679.2109).

1-Acetyl-1,2-dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (9a)

Acetic anhydride (3.27 g, 32 mmol) was added dropwise to a mixture of **8** (7.39 g, 30 mmol) and K_2CO_3 (4.56 g, 33 mmol) in DMF (27 mL) at 40 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 40 °C and for 1 h at 70 °C. The reaction mixture was cooled to 50 °C and the inorganic salt was filtered off and washed with DMF (12 mL). Acetic acid (0.180 g, 3.0 mmol) in H_2O (1.8 mL) was added to the combined filtrates and stirred for 30 min at 20 °C. H_2O (30 mL) was added to the resulting slurry and the mixture was stirred for 1 h at 20 °C. The precipitate was filtered off and dried *in vacuo* at 60 °C to provide **9a** (7.01 g, 81% yield) as a white solid. mp 166—173 °C(decomp.). IR (KBr) cm^{-1} : 2978, 2924, 1725, 1626, 1609, 1539, 1507, 1396, 1377, 1318, 1307. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.22 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.47—4.56 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 10.97 (1H, bs). ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.84 (q), 21.77 (q \times 2), 23.16 (q), 25.75 (t), 68.93 (d), 111.25 (s), 115.46 (d \times 2), 128.93 (d \times 2), 131.70 (s), 139.97 (s), 155.62 (s), 161.62 (s), 169.88 (s). HRMS (ESI) m/z : 289.1541 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 289.1547).

1-Acetyl-3-benzyloxy-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole (38)

A mixture of **9a** (4.32 g, 15 mmol), benzyl bromide (**37**) (3.08 g, 18 mmol), and K_2CO_3 (3.11 g, 22.5 mmol) in MeCN (20 mL) was stirred at 60 °C for 2 h and the resulting inorganic salt was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:3) to provide **38** (3.89 g, 69% yield) as a colorless oil. IR (KBr) cm^{-1} : 2975, 2934, 1718, 1612, 1507,

1467, 1453, 1375, 1337. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, *J*=6.0 Hz), 2.84 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.44—4.53 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.77 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.06 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.30—7.35 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 13.14 (q), 22.07 (q×2), 23.37 (q), 26.50 (t), 69.86 (d), 70.07 (t), 111.38 (s), 115.85 (d×2), 127.84 (d×2), 127.93 (d), 128.34 (d×2), 129.17 (d×2), 131.69 (s), 136.83 (s), 141.24 (s), 156.24 (s), 162.54 (s), 170.98 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 379.2018 [M+H]⁺ (Calcd for C₂₃H₂₇N₂O₃: 379.2016).

3-Benzoyloxy-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1,5-dimethyl-1*H*-pyrazole (**40**)

A mixture of **38** (3.60 g, 9.51 mmol) and KHCO₃ (0.286 g, 2.85 mmol) in MeOH (20 mL) was stirred at 50 °C for 2 h and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. EtOAc (40 mL) was added to the residue and the mixture was washed with H₂O (20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **39** as an oil. The crude product of **39** was dissolved in DMAc (10 mL) and added dropwise to a suspension of NaH (0.571 g, 14.3 mmol, 60% oil dispersion) in DMAc (5 mL) at 0 °C under a N₂ atmosphere and the mixture was stirred for 15 min at 0 °C. MeI (2.70 g, 19.0 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (70 mL) and washed with H₂O (30 mL × 2). The resulting organic layer was dried over MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:2) to provide **40** (2.84 g, 85% yield from **38**) as a colorless oil. IR (KBr) cm⁻¹: 2974, 2934, 1738, 1611, 1580, 1506, 1464, 1453, 1383, 1365, 1333. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (2H, d, *J*=6.0 Hz), 2.07 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.62 (3H, s), 4.43—4.52 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.74 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, *J*=8.6 Hz), 7.26—7.39 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 9.88 (q), 22.10 (q×2), 27.21 (t), 35.56 (q), 69.86 (d), 69.97 (t), 102.40 (s), 115.76 (d×2), 127.45 (d×2), 127.55 (d), 128.28 (d×2), 129.10 (d×2), 133.52 (s), 137.45 (s), 137.77 (s), 155.93 (s), 160.17 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 351.2071 [M+H]⁺ (Calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂: 351.2067).

1,2-Dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1,5-dimethyl-3H-pyrazol-3-one (9b)

A solution of **40** (2.70 g, 7.70 mmol) in THF (30 mL) was hydrogenated over 10% Pd/C (50% wet with water for safety, 0.30 g) for 10 h at room temperature under atmospheric pressure. The Pd/C was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **9b** (1.98 g, 99% yield) as a white solid. mp 160—162 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1540, 1511, 1372, 1300. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.47 (3H, s), 4.46—4.55 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 9.37 (1H, bs). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.31(q), 21.76 (q \times 2), 26.56 (t), 34.97 (q), 68.87 (d), 100.95 (s), 115.27 (d \times 2), 128.76 (d \times 2), 133.59 (s), 136.22 (s), 155.24 (s), 157.91 (s). HRMS (ESI) m/z : 261.1609 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 261.1598).

1-Acetyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1H-pyrazole (11a)

10a (0.987 g, 2.4 mmol) was added to a mixture of **9a** (0.577 g, 2.0 mmol) and K_2CO_3 (0.387 g, 2.8 mmol) in MeCN (5 mL), and the reaction mixture was stirred for 16 h at 60 °C. The mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with H_2O (5 mL). The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:3) to provide **11a** (1.11 g, 90% yield). An analytical sample of **11a** was obtained as a white solid by recrystallization from Et $_2$ O. mp 68—72 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -19.3 ($c=1.0$, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 2977, 2934, 1759, 1611, 1509, 1472, 1431, 1373, 1336. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, dd, $J=3.8$, 6.2 Hz), 1.86 (3H,s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.54 (2H, dd, $J=15.6$, 19.9 Hz), 3.86—3.91 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J=2.3$, 12.5 Hz), 4.27 (1H, dd, $J=4.8$, 12.2 Hz), 4.43—4.52 (1H, m), 5.18 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 5.24—5.33 (2H, m), 5.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.12 (q), 20.41 (q), 20.60 (q \times 2), 20.71 (q), 22.03 (q), 22.09 (q), 23.19 (q), 26.25 (t), 61.82 (t), 68.17 (d), 69.87 (d), 70.62 (d), 72.48 (d), 72.83 (d), 96.67 (d), 111.39 (s), 115.93 (d \times 2), 129.13 (d \times 2), 131.30 (s), 141.76 (s), 156.31 (s), 160.45 (s), 169.15 (s), 169.42 (s), 170.23 (s), 170.61 (s), 170.85 (s). HRMS (ESI) m/z : 619.2473 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 619.2498).

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-1,5-dimethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (11b)

10a (0.987 g, 2.4 mmol) was added to a mixture of **9b** (0.521 g, 2.0 mmol) and K_2CO_3 (0.387 g, 2.8 mmol) in MeCN (5 mL) and the reaction mixture was stirred for 16 h at 60 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with H_2O (5 mL). The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:1) to provide **11b** (0.311 g, 26% yield). An analytical sample of **11b** was obtained as a white solid by recrystallization from Et₂O-*n*-hexane. mp 65—69 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -11.2 (*c*=1.0, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 2977, 1759, 1751, 1508, 1496, 1371. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, dd, *J*=1.9, 6.3 Hz), 1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.54 (2H, dd, *J*=16.0, 14.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.82—3.86 (1H, m), 4.09—4.16 (1H, m), 4.30 (1H, dd, *J*=4.3, 12.5 Hz), 4.42—4.51 (1H, m), 5.17—5.29 (3H, m), 5.53—5.55 (1H, m), 6.74 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.02 (2H, d, *J*=8.7 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 9.92 (q), 20.53 (q), 20.62 (q), 20.65 (q), 20.75 (q), 22.07 (q), 22.10 (q), 26.88 (t), 35.77 (q), 61.71 (t), 68.18 (d), 69.85 (d), 70.98 (d), 71.94 (d), 72.96 (d), 97.76 (d), 103.62 (s), 115.78 (d \times 2), 129.06 (d \times 2), 133.09 (s), 137.63 (s), 155.97 (s), 157.67 (s), 169.34 (s), 169.45 (s), 170.27 (s), 170.77 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 591.2554 [M+H]⁺ (Calcd for C₂₉H₃₉N₂O₁₁: 591.2548).

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (12a)

A mixture of **11a** (0.618 g, 1.0 mmol) and $KHCO_3$ (0.030 g, 0.30 mmol) in MeOH (3 mL) was stirred at 50 °C for 1 h; AcOH (0.018 g, 0.30 mmol) was then added at room temperature. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:2) to provide **12a** (0.259 g, 45% yield). An analytical sample of **12a** was obtained as a white solid by recrystallization from Et₂O. mp 155—156 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -7.9 (*c*=1.0, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 3222, 2978, 2943, 1751, 1735, 1612, 1509, 1474, 1434, 1374. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (6H, dd, *J*=2.3, 5.9 Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.55 (2H, dd, *J*=15.7, 11.7 Hz), 3.83—3.87 (1H, m), 4.11 (1H, dd, *J*=2.3, 12.5 Hz), 4.31 (1H, dd, *J*=4.1,

12.3 Hz), 4.43—4.52 (1H, m), 5.18—5.30 (3H, m), 5.58 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.09 (1H, bs). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.36 (q), 20.48 (q), 20.61 (q), 20.63 (q), 20.72 (q), 22.07 (q), 22.10 (q), 26.50 (t), 61.64 (t), 68.07 (d), 69.89 (d), 70.93 (d), 72.06 (d), 72.92 (d), 97.67 (d), 103.54 (s), 115.84 (d \times 2), 129.12 (d \times 2), 132.69 (s), 138.21 (s), 156.05 (s), 159.89 (s), 169.31 (s), 169.44 (s), 170.30 (s), 170.76 (s). HRMS (ESI) m/z : 577.2380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{11}$: 577.2392).

1-Acetyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (11c)

10b (1.39 g, 2.4 mmol) was added to a mixture of **9a** (0.577 g, 2.0 mmol) and K_2CO_3 (0.387 g, 2.8 mmol) in MeCN (5 mL), and the mixture was stirred for 16 h at 60 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with H_2O (5 mL). The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:3) to provide **11c** (1.44 g, 92% yield). An analytical sample of **11c** was obtained as a white solid by recrystallization from *n*-hexane. mp 137—140 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.0 ($c=1.0$, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3469, 2975, 2936, 2875, 1747, 1612, 1509, 1480, 1470, 1398, 1370, 1333. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.29 (6H, dd, $J=2.4$, 6.1 Hz), 2.47 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.88—3.92 (1H, m), 4.12—4.20 (2H, m), 4.42—4.51 (1H, m), 5.23 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 5.28—5.33 (1H, m), 5.43 (1H, t, $J=9.4$ Hz), 5.84 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.74—6.78 (2H, m), 7.01—7.04 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.19 (q), 22.05 (q), 22.10 (q), 23.22 (q), 26.23 (t), 26.88 (q \times 3), 27.03 (q \times 6), 27.15 (q \times 3), 38.66 (s), 38.74 (s), 38.77 (s), 38.83 (s), 61.61 (t), 67.64 (d), 69.83 (d), 70.71 (d), 72.21 (d), 72.89 (d), 97.00 (d), 111.52 (s), 115.96 (d \times 2), 129.17 (d \times 2), 131.23 (s), 141.82 (s), 156.30 (s), 160.57 (s), 170.88 (s), 176.38 (s), 176.40 (s), 177.20 (s), 178.03 (s). HRMS (ESI) m/z : 787.4373 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 787.4376).

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (12b**)**

A mixture of **11c** (0.787 g, 1.0 mmol) and KHCO₃ (0.030 g, 0.30 mmol) in MeOH (3 mL) was stirred at 50 °C for 1 h, AcOH (0.018 g, 0.30 mmol) was then added at room temperature. After the reaction mixture had been concentrated under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 1:2) to provide **12b** (0.731 g, 98% yield). An analytical sample of **12b** was obtained as a white solid by recrystallization from 2-PrOH. mp 159—163 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -10.8 (*c*=1.0, DMSO). IR (KBr) cm⁻¹: 3383, 2975, 2936, 2874, 1746, 1729, 1507, 1482. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, dd, *J*=1.2, 6.0 Hz), 2.06 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.84—3.88 (1H, m), 4.11—4.20 (2H, m), 4.41—4.53 (2H, m), 5.23—5.32 (2H, m), 5.38 (1H, t, *J*=9.2 Hz), 5.68 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 6.75 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.04 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 8.82 (1H, bs). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 10.42 (q), 22.07 (q), 22.11 (q), 22.6 (t), 26.95 (q×3), 27.04 (q×3), 27.06 (q×3), 27.14 (q×3), 38.68 (s), 38.72 (s), 38.74 (s), 38.83 (s), 61.53 (t), 67.57 (d), 69.84 (d), 70.94 (d), 72.41 (d), 72.45 (d), 97.72 (d), 103.62 (s), 115.80 (d×2), 129.23 (d×2), 132.68 (s), 138.00 (s), 156.00 (s), 159.83 (s), 176.36 (s), 176.55 (s), 177.24 (s), 178.12 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 745.4262 [M+H]⁺ (Calcd for C₄₀H₆₁N₂O₁₁: 745.4270).

Initial scalable synthetic procedures of Remoglifrozin etabonate

1-Acetyl-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (11c**)**

9a (50.0 g, 173 mmol) was added to the mixture of MeCN (300 g) and a 30% aqueous solution of K₂CO₃ (121 g) and the mixture was stirred at 40 °C until **9a** was completely dissolved. After **10b** (131 g, 226 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 4 h. H₂O (90 g) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 50 °C until the resulting inorganic salts were dissolved. After cooling to 25 °C, the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product of **11c** was dissolved in MeOH (400 g). The solution was used in the next step without further purification.

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (12b)

KHCO₃ (3.5 g, 35 mmol) was added to the methanol solution of **11c** from preceding step and then the reaction mixture was refluxed for 3 h. After AcOH (2.1 g, 35 mmol) was added, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then the residue was dissolved in EtOAc (250 g) at 60 °C. Toluene (50 g) and H₂O (100 g) was added to the mixture and the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was washed with a 10 % aqueous solution of NaCl (100 g) and dried over anhydrous Na₂SO₄ (50 g). Subsequently, the filtrate was concentrated under reduced pressure, the obtained residue was dissolved in 2-PrOH (500 g) at 60 °C and the solution was concentrated under reduced pressure. 2-PrOH was then added to the residue to adjust the weight to 670 g. The mixture was then heated to 60 °C to dissolve all solids, and the resulting solution was cooled to 40 °C prior to seeding with **12b** and stirred for 3 h at this temperature. After cooling to 25 °C and stirring for 0.5 h at this temperature, stirring was continued for an additional 2 h at 3 °C. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed successively with a mixture of 2-PrOH (15 g) and *n*-heptane (85 g) followed by a mixture of 2-PrOH (5.0 g) and *n*-heptane (95 g). The precipitate was dried under reduced pressure at 60 °C to provide **12b** (106 g, 82% yield from **9a**) as a white solid.

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1*H*-pyrazole (13)

A solution of **12b** (50 g, 67.1 mmol) and 2-iodopropane (45.7 g, 269 mmol) in DMI (105 g) was added dropwise to a suspension of NaH (8.05 g, 201 mmol, 60% oil dispersion) in DMI (150 g) while maintaining the internal temperature between 10 and 20 °C. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at this temperature. The reaction was monitored by HPLC. The reaction mixture was added dropwise to a mixture of H₂O (200 g), AcOH (8.05 g, 134 mmol) and toluene (200 g) while maintaining the internal temperature between 0 and 30 °C, and the biphasic solution was transferred to a separating funnel for phase separation. The organic layer was washed with a 1% aqueous solution of NaCl (300 g × 2) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 2-PrOH (250 g) at 65 °C

and the solution was concentrated under reduced pressure. 2-PrOH was then added to the residue to adjust the weight to 250 g. The mixture was then heated to 65 °C to dissolve all solids, and the resulting solution was cooled to 20 °C prior to seeding with **13** and stirred for 2 h at this temperature. The resulting slurry was stirred at -5 °C for an additional 2 h. The slurry was filtered and the wet cake washed with 2-PrOH (50 g) cooled to 0 °C. The precipitate was dried under reduced pressure at 60 °C to provide **13** (45.4 g, 86% yield) as a white solid. HPLC Conditions: column, Inertsil® CN-3 (5 µm) 4.6 mm × 150 mm (GL Science Inc.); mobile phase, isocratic elution with acetonitrile / 0.02 M KH₂PO₄, pH 3 = 50 / 50; flow rate, 2.0 mL/min; column oven temperature, 40 °C; wave length, 225 nm. mp 137—138 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -2.2 (*c*=1.0, DMSO). IR (KBr) cm⁻¹: 2979, 2940, 1747, 1508, 1483, 1398, 1384, 1370. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.29 (6H, d, *J*=6.3 Hz), 1.33 (6H, dd, *J*=6.8, 9.3 Hz), 2.04 (3H, s), 3.52 (2H, dd, *J*=15.8, 19.6 Hz), 3.81—3.85 (1H, m), 4.10—4.19 (2H, m), 4.18—4.28 (1H, m), 4.41—4.51 (1H, m), 5.21—5.30 (2H, m), 5.41 (1H, t, *J*=9.6 Hz), 5.74 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 6.74 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.04 (2H, d, *J*=8.7 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 9.67 (q), 22.10 (q), 22.12 (q), 22.23 (q), 22.24 (q), 26.90 (t), 26.94 (q×3), 27.05 (q×3), 27.09 (q×3), 27.16 (q×3), 38.68 (s), 38.72 (s), 38.74 (s), 38.84 (s), 49.16 (d), 61.72 (t), 67.72 (d), 69.81 (d), 71.13 (d), 72.49(d), 72.51 (d), 98.02 (d), 102.89 (s), 115.71 (d×2), 129.18 (d×2), 133.43 (s), 135.72 (s), 155.88 (s), 157.69 (s), 176.38 (s), 176.58 (s), 177.27 (s), 178.18 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 787.4740 [M+H]⁺ (Calcd for C₄₃H₆₇N₂O₁₁: 787.4739).

3-(β-D-glucopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-1H-pyrazole (4)

A 28% methanolic solution of NaOMe (1.93 g, 10 mmol) was added to a suspension of **13** (7.87 g, 10 mmol) in MeOH (75 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 h at 55 °C. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, and a methanolic solution of 40% phosphoric acid (1.47 g, 6.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to evaporate any methyl pivalate present in the mixture. Subsequently, MeCN (50 mL) was added to the residue, the resulting inorganic salts were removed by filtration through Celite®, and the

filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **4** as a pale brown oil, which was used in the next step without purification. An analytical sample of **4** was obtained as a pale yellowish oil by purification using silica gel column chromatography (eluent, DCM:MeOH, 10:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8.1 ($c=1.0$, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3407, 2975, 2931, 1506, 1466, 1384. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.26 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.36 (6H, dd, $J=3.8, 6.8$ Hz), 2.09 (3H, s), 3.21—3.26 (1H, m), 3.33—3.43 (3H, m), 3.62—3.72 (3H, m), 3.77 (1H, dd, $J=2.5, 12.1$ Hz), 4.36—4.46 (1H, m), 4.46—4.55 (1H, m), 5.00—5.05 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.7$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.93 (q), 21.61 (q $\times 2$), 21.62 (q), 21.65 (q), 26.79 (t), 49.77 (d), 61.85 (t), 70.25 (d), 70.48 (d), 74.32 (d), 77.24 (d), 77.49 (d), 102.41 (d), 104.50 (s), 116.18 (d $\times 2$), 129.39 (d $\times 2$), 134.00 (s), 137.53 (s), 156.55 (s), 159.47 (s). HRMS (ESI) m/z : 451.2444 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$: 451.2439).

5-methyl-4-[4-(1-methylethoxy)benzyl]-1-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3-yl-6-O-(ethoxycarbonyl)- β -D-glucopyranoside ethanolate (14)

A solution of ethyl chloroformate (**22**) (1.25 g, 11.5 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added dropwise to a mixture of **4** (4.51 g, 10 mmol), 2,6-lutidine (1.61 g, 15 mmol) and pyridine (32 mg, 0.4 mmol) in MeCN (17 mL) while maintaining the temperature between -3 and 3 $^{\circ}\text{C}$. Following complete addition of this solution, the reaction mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 2 h, after which time AcOH (270 mg, 4.5 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was then diluted with MTBE (20 mL) and a 10% aqueous solution of NaCl (10 mL), and then the layers were separated. The organic layer was washed with a 10% aqueous solution of NaCl (10 mL $\times 2$), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (17 mL) and concentrated again under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in EtOH (40 mL) at 60 $^{\circ}\text{C}$ and concentrated under reduced pressure. EtOH was then added to the residue to adjust the weigh to 27 g. To the resulting EtOH solution, *n*-heptane (14 mL) was added and this mixture was heated to 60 $^{\circ}\text{C}$ to dissolve all solids. After cooling to 45 $^{\circ}\text{C}$ and stirring for 1 h at this temperature, stirring was continued for an additional 1 h at 3 $^{\circ}\text{C}$. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed with a mixture of EtOH (5.7 mL) and *n*-heptane (3.4 mL) cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$, then washed with

n-heptane (6.6 mL). The precipitate was dried under reduced pressure at room temperature to provide **14** (4.12 g, 72% yield from **13**) as a white solid. mp 70—74 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17.7 ($c=1.0$, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3353, 2980, 2926, 1753, 1731, 1508, 1477, 1467, 1449, 1386, 1371. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.38 (6H, dd, $J=2.3, 6.6$ Hz), 2.06 (3H, s), 3.47—3.63 (6H, m), 3.71 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.24—4.31 (1H, m), 4.32—4.39 (2H, m), 4.43—4.52 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.6$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.72 (q), 14.21 (q), 18.35 (q), 22.09 (q $\times 2$), 22.21 (q), 22.25 (q), 26.87 (t), 49.44 (d), 58.35 (t), 64.23 (t), 66.48 (t), 69.49 (d), 69.86 (d), 73.65 (d), 74.24 (d), 76.44 (d), 102.32 (d), 104.67 (s), 115.78 (d $\times 2$), 129.10 (d $\times 2$), 133.15 (s), 136.55 (s), 155.46 (s), 155.96 (s), 158.07 (s). HRMS (ESI) m/z : 523.2648 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9$: 523.2650).

**5-methyl-4-[4-(1-methylethoxy)benzyl]-1-(1-methylethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl-6-*O*-
(ethoxycarbonyl)- β -D-glucopyranoside (**2**)**

14 (60 g, 106 mmol) and AcOH (66 mg, 1.1 mmol) was dissolved in MTBE (300 g) at 45 °C and the resulting solution concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (300 g) at 45 °C and concentrated again under reduced pressure to remove the EtOH from the ethanolate. MTBE was then added to the residue to adjust the weight to 360 g. Subsequently, H_2O (0.66 mL) and *n*-heptane (144 g) were added to the solution at 40 °C and the solution cooled to 25 °C. After seeding this solution with **2** and stirring at 25 °C for 3 h, the resulting slurry was warmed to 40 °C, and a mixture of MTBE (17.4 g) and *n*-heptane (96 g) was added dropwise while maintaining the temperature between 37 and 43 °C. The slurry then was stirred at 40 °C for 1 h and for an additional 3 h at 10 °C. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed with a mixture of MTBE (60 g) and *n*-heptane (60 g), then washed with *n*-heptane (120 g). The precipitate was dried under reduced pressure at 50 °C to provide **2** (52.9 g, 96% yield) as a white solid. mp 80—83 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.3 ($c=1.0$, DMSO). IR (KBr) cm^{-1} : 3414, 2979, 1747, 1506, 1477, 1474, 1466, 1458, 1449, 1382, 1370, 1317. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.26 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 1.37 (6H, dd, $J=2.3, 6.7$ Hz), 2.07 (3H, s), 3.34—3.42 (4H, m), 3.61—3.69 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J=5.4, 11.5$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J=1.7, 11.6$ Hz),

4.35—4.45 (1H, m), 4.45—4.54 (1H, m), 5.04—5.06 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz). ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 9.70 (q), 14.60 (q), 22.43 (q \times 2), 22.49 (q), 22.54 (q), 27.63 (t), 50.53 (d), 65.07 (t), 67.67 (t), 71.07 (d), 71.21 (d), 75.02 (d), 75.56 (d), 77.84 (d), 103.25 (d), 105.62 (s), 116.98 (d \times 2), 130.21 (d \times 2), 134.81 (s), 138.21 (s), 156.65 (s), 157.33 (s), 159.99 (s). HRMS (ESI) m/z : 523.2651 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9$: 523.2650).

第三章に関する実験

2,4-Dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-2-isopropyl-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (44b)

A mixture of **31** (0.264 g, 1.0 mmol), isopropylhydrazine hydrochloride (**43**) (0.166 g, 1.5 mmol), and Et_3N (0.202 g, 2.0 mmol) in a mixture of THF (3 mL) and toluene (3 mL) was refluxed for 12 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the resulting triethylamine hydrochloride was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 100:0 \rightarrow 85:15) to provide **44b** (0.210 g, 73% yield). An analytical sample of **44b** was obtained as a white solid by recrystallization from a mixture of EtOAc (2 mL) and *n*-hexane (4 mL). mp 120–121 $^\circ\text{C}$. IR (KBr) cm^{-1} : 2974, 2930, 1599, 1560, 1508, 1464, 1424, 1375, 1368, 1290, 1244, 1182, 1121. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=3.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=3.3$ Hz), 2.01 (3H, d, $J=0.5$ Hz), 3.07–3.16 (2H, m), 3.25 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 4.26–4.36 (1H, m), 4.44–4.53 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.5$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 16.2 (q), 20.4 (q), 20.6 (q), 21.9 (q), 22.0 (q), 32.5 (t), 44.6 (d), 53.1 (d), 69.9 (d), 115.9 (d \times 2), 128.1 (s), 129.9 (d \times 2), 156.9 (s), 158.4 (s), 173.4 (s). HRMS (ESI) m/z : 289.1910 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 289.1911).

General procedure for the reaction of 46 with isopropylhydrazine (47) (Table 8)

A solution of isobutyryl chloride (210 mg, 1.96 mmol) in toluene (0.5 mL) was added dropwise to a mixture of acetoacetic acid (**45**) (200 mg, 1.96 mmol) and pyridine (158 mg, 2.00 mmol) in a mixture of toluene (1.9 mL) and THF (1.2 mL) while maintaining the temperature $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting mixture was stirred for 1 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After this time, the reaction mixture was added dropwise to a solution of **47** (294 mg, 3.97 mmol) and Et_3N (200 mg, 1.98 mmol) in toluene (1.5 mL) and stirring continued for 15 h at room temperature. After this time, the reaction mixture was diluted with toluene (20 mL) and washed with H_2O ($2 \times 15\text{ mL}$). The resulting organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The ratios of **48/49** was determined by ^1H NMR spectroscopy. **48** and **49** were identified using ^1H -NMR spectra compared with data of commercial available samples. **48**: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.19 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 4.27 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$). **49**: ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.10 (3H, s), 3.21 (2H, s), 4.42 (1H, m).

Procedure for the reaction of 51a with isopropylhydrazine (47)

A solution of isobutyryl chloride (0.875 g, 8.21 mmol) in toluene (15 mL) was added dropwise to a mixture of **50** (1.04 g, 7.14 mmol) and pyridine (0.650 g, 8.21 mmol) in toluene (5 mL) while maintaining the temperature $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting mixture was stirred for 2 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After this time, the reaction mixture was added dropwise to a solution of **47** (1.06 g, 14.3 mmol) in toluene (10 mL) and stirring continued for 2 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Subsequently, a mixture of the obtained residue and 1 M HCl (20 mL) in THF (15 mL) was stirred for 2 h at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After cooling to room temperature, sodium hydrogencarbonate (NaHCO_3) (1.8 g) was added to the reaction mixture, and ethyl acetate (EtOAc) (20 mL) was then added to the reaction mixture. Following separation of the aqueous and organic layers, the aqueous layer was then extracted with EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$) and the organic layers were combined. After this time, the obtained organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 100:0 \rightarrow 95:5) to provide **48**

(0.528 g, 53% yield from **50**).

Procedure for reaction of 51b with isopropylhydrazine (47)

A mixture of **50** (2.00 g, 13.7 mmol) and CDI (2.44 g, 15.0 mmol) in THF (16 mL) was stirred for 0.5 h at room temperature, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. A solution of the obtained residue in toluene (10 mL) was added to dropwise to a solution of **47** (2.03 g, 27.4 mmol) in toluene (10 mL), and stirring continued for 1 h at 10 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Subsequently, a mixture of the obtained residue and 2 M HCl (29 mL) in THF (28 mL) was stirred for 2 h at 70 °C. After cooling to room temperature, NaHCO₃ (2.32 g) was added to the reaction mixture, and EtOAc (20 mL) was then added to the reaction mixture. Following separation of the aqueous and organic layers, the aqueous layer was then extracted with EtOAc (3 × 20 mL) and the organic layers were combined. After this time, the obtained organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **48** (1.82 g, 95% yield from **50**).

Methyl 2-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-3-oxobutanoate (31)

A mixture of **54** (10.0 g, 60.9 mmol), methyl acetoacetate (**30**) (14.0 g, 121 mmol), piperidine (1.60 g, 18.8 mmol), and acetic acid (5.0 g, 83.3 mmol) was stirred for 115 h at room temperature prior to the addition of 2-PrOH (80 g) to the reaction mixture. Subsequently, the obtained solution was hydrogenated over 10% Pd/C (50% wet with water for safety, 3.2 g) for 6 h at room temperature under atmospheric pressure. After this time, the Pd/C was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. EtOAc (60 g) was then added to the residue and the mixture was washed successively with H₂O (60 g), a 5% aqueous solution of NaHCO₃ (60 g), and a 10% aqueous solution of NaCl (60 g). The resulting organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue weighed 19.1 g and was used in the next step without further purification. An analytical sample of **31** was obtained as a colorless oil by purification using silica gel column chromatography (eluent,

EtOAc:*n*-hexane, 2:98 → 35:65). IR (NaCl) cm^{-1} : 2981, 1747, 1718, 1612, 1511, 1436, 1384, 1373, 1360. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.09 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.75 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 4.45–4.54 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.7$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.0 (q \times 2), 29.8 (q), 33.3 (t), 52.4 (q), 61.4 (d), 69.8 (d), 116.0 (d \times 2), 129.77 (d \times 2), 129.80 (s), 156.7 (s), 169.7 (s), 202.7 (s). HRMS (ESI) m/z : 287.1255 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$: 287.1254).

Methyl 3-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propionate (56)

A mixture of crude product **31** from the preceding step, ethylene glycol (18.0 g, 290 mmol), and $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.232 g, 1.22 mmol) in toluene (160 g) was refluxed for 8 h with azeotropic drying. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and washed successively with a 5% aqueous solution of NaHCO_3 (80 g) and with H_2O (40 g). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained crude residue weighed 23.0 g and was used in the next step without further purification. An analytical sample of **56** was obtained as a colorless oil by purification using silica gel chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 2:98 → 40:60). IR (NaCl) cm^{-1} : 2975, 1739, 1612, 1510, 1436, 1383, 1356. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.46 (3H, s), 2.87–3.00 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.96–4.06 (4H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=8.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21.7 (q), 22.1 (q \times 2), 33.3 (t), 51.6 (q), 56.7 (d), 64.86 (t), 64.92 (t), 69.8 (d), 109.4 (s), 115.9 (d \times 2), 129.6 (d \times 2), 131.1 (s), 156.4 (s), 172.6 (s). HRMS (ESI) m/z : 309.1705 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$: 309.1697).

3-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propionic acid (15)

A mixture of crude product **56** from the preceding step and a 25 w/v% aqueous solution of NaOH (14 mL, 89.7 mmol) in MeOH (19 g) was refluxed for 7 h. After this time, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in H_2O (57 g) and MTBE (95 g). Following separation of the aqueous and organic layers, the aqueous layer was washed with MTBE (95 g), while MTBE (95 g) and 2 M HCl (37 mL) were added to the aqueous layer, and the layers were separated once again.

The organic layer was then washed with a 10% aqueous solution of NaCl (57 g) and dried over anhydrous MgSO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **15** as a colorless oil (15.2 g, 85% yield from **54**). IR (NaCl) cm⁻¹: 2977, 2936, 2893, 1737, 1711, 1611, 1508, 1448, 1383, 1334. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, *J*=6.0 Hz), 1.47 (3H, s), 2.88–3.00 (3H, m), 3.97–4.07 (4H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 6.78 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.08 (2H, d, *J*=8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21.8 (q), 22.1 (q×2), 33.0 (t), 56.6 (d), 64.89 (t), 64.94 (t), 69.8 (d), 109.3 (s), 115.9 (d×2), 129.7 (d×2), 130.8 (s), 156.5 (s), 177.3 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 295.1546 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₆H₂₃O₅: 295.1540).

***N'*-Isopropyl-3-[(4isopropoxyphenyl)methyl]-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propanohydrazide (17)**

Thionyl chloride (6.79 g, 57.1 mmol) was added dropwise to a mixture of imidazole (7.76 g, 114 mmol) and pyridine (9.02 g, 114 mmol) in THF (150 g) while maintaining the temperature between 0 and 10 °C and the reaction mixture stirred for 1 h at 5 °C. Subsequently, a solution of **15** (15.2 g, 51.6 mmol) in THF (60 g) was added dropwise to the reaction mixture, and stirring continued for 1 h at room temperature. After this time, DMF (31 g), Et₃N (10.5 g, 104 mmol), and isopropylhydrazine hydrochloride (**43**) (8.61 g, 77.9 mmol) were added successively to the reaction mixture, and stirring continued for 6 h at 80 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and used directly in the next step without further purification. An analytical sample of **17** was obtained as a colorless solid by purification using silica gel column chromatography (eluent, EtOAc:*n*-hexane, 40:60 → 100:0). mp 104–106 °C. IR(KBr) cm⁻¹: 3298, 2977, 1635, 1613, 1512, 1381, 1251, 1209, 1121, 1050. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, d, *J*=6.2 Hz), 0.95(3H, d, *J*=6.2 Hz), 1.30 (6H, d, *J*=6.1 Hz), 1.42 (3H, s), 2.54 (1H, dd, *J*=3.2, 11.6 Hz), 2.87–3.05 (3H, m), 3.94–4.05 (4H, m), 4.43–4.52 (1H, m), 6.76 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.08 (2H, d, *J*=8.7 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 20.5 (q), 20.6 (q), 21.6 (q), 22.1 (q×2), 32.7 (t), 50.9 (d), 56.9 (d), 64.8 (t), 64.9 (t), 69.9 (d), 109.5 (s), 115.9 (d×2), 129.8 (d×2), 131.5 (s), 156.4 (s), 170.8 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 351.2279 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₉H₃₁N₂O₄: 351.2278).

1,2-Dihydro-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (9c)

To the above reaction mixture was added 6 M HCl (65 mL) and the resulting mixture allowed to stir for 17 h at 80 °C. The reaction was monitored by HPLC. After cooling to room temperature, NaHCO₃ (35 g) was added to the reaction mixture and the layers were separated. The aqueous layer was then extracted with toluene (72 g) and the organic layers were combined. The obtained organic layer was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in MeCN (36 g) at 80 °C. Subsequently, H₂O (36 g) was added dropwise at 60 °C, and the obtained slurry was cooled to room temperature. Similarly, H₂O (18 g) was added dropwise, and the slurry was stirred for 3 h at room temperature. After this time, the slurry was filtered and the cake was washed twice with a mixture of MeCN (9.0 g) and H₂O (9.0 g). The precipitate was dried under reduced pressure to provide **9c** as a white solid (11.3 g, 76% yield from **15**). HPLC conditions: column, Inertsil[®] ODS-3 (5 μm) 4.6 mm × 250 mm (GL Science Inc.); mobile phase, gradient elution with 5 min 30/70 → 30 min 70/30 → 50 min 70/30 of acetonitrile / 0.02 M KH₂PO₄, pH 3; flow rate, 1.0 mL/min; column oven temperature, 40 °C; wavelength, 225 nm. mp 141–142 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 2978, 2933, 1613, 1532, 1508, 1285, 1273, 1242, 1203, 1184, 1125. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, *J*=6.3 Hz), 1.39 (6H, d, *J*=6.8 Hz), 2.05 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.19–4.29 (1H, m), 4.43–4.52 (1H, m), 6.77 (2H, d, *J*=8.9 Hz), 7.14 (2H, d, *J*=8.9 Hz), 11.96 (1H, bs). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 9.7 (q), 22.1 (q×4), 27.1 (t), 48.9 (d), 69.9 (d), 101.3 (s), 115.7 (d×2), 129.2 (d×2), 133.9 (s), 136.2 (s), 155.9 (s), 160.0 (s). HRMS (ESI) *m/z*: 289.1909 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₇H₂₅N₂O₂: 289.1911).

4-[(4-Isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-*D*-glucopyrano-syloxy)-1H-pyrazole (13)

A mixture of **9c** (5.00 g, 17.3 mmol), **10b** (13.1 g, 22.6 mmol), and Cs₂CO₃ (11.3 g, 34.5 mmol) in a mixture of MeCN (13 g) and 2-PrOH (39 g) was stirred for 3 h at 50 °C. The reaction was monitored by HPLC. After this time, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and toluene (50 g) was added to the residue prior to washing with H₂O (2 × 30 g). Subsequently, the organic layer was concentrated under

reduced pressure, the obtained residue was dissolved in 2-PrOH (50 g) and concentrated under reduced pressure. 2-PrOH was then added to the residue to adjust the weight to 50 g. The mixture was then heated to 50 °C to dissolve all solids, and the resulting solution was cooled to room temperature prior to seeding with **13** and stirring for 2 h at room temperature. The resulting slurry was cooled to 3 °C, a mixture of 2-PrOH (10 g) and *n*-heptane (10 g) was added dropwise, and the slurry was cooled to -5 °C and stirred for 2 h. After this time, the slurry was filtered, and the wet cake was washed with 2-PrOH (2 × 5.0 g). The precipitate was dried under reduced pressure to provide **13** as a white solid (11.6 g, 85% yield). HPLC conditions: column, Inertsil® ODS-3 (5 µm) 4.6 mm × 250 mm (GL Science Inc.); mobile phase, gradient elution with 10 min 50/50 → 25 min 70/30 → 30 min 70/30 of acetonitrile / 0.02 M KH₂PO₄, pH 3; flow rate, 1.0 mL/min; column oven temperature, 40 °C; wavelength, 225 nm.

3-(β-D-Glucopyranosyloxy)-4-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-1-isopropyl-5-methyl-1H-pyrazole (4)

A 28% methanolic solution of NaOMe (2.69 g, 14.0 mmol) was added to a suspension of **13** (11.0 g, 14.0 mmol) in MeOH (85 g) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 h at 55 °C. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, and a methanolic solution of 40% phosphoric acid (20.5 g, 8.39 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to evaporate any methyl pivalate present in the mixture. Subsequently, MeCN (55 g) was added to the residue, the resulting inorganic salts were removed by filtration through Celite®, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide **4** as a pale brown oil, which was used in the next step without purification.

5-Methyl-4-[4-(1-methylethoxy)benzyl]-1-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3-yl-6-O-(ethoxycarbonyl)-β-D-glucopyranoside ethanolate (14)

A solution of ethyl chloroformate (**22**) (1.74 g, 16.1 mmol) in MeCN (3 g) was added dropwise to a mixture of **4** (6.30 g, 14.0 mmol), 2,6-lutidine (2.25 g, 21.0 mmol), and

pyridine (44 mg, 0.56 mmol) in MeCN (18 g) while maintaining the temperature between -3 and 3 °C. Following complete addition of this solution, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h, after which time AcOH (378 mg, 6.29 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was then diluted with MTBE (20 g) and a 10% aqueous solution of NaCl (13 g), and the layers separated. The organic layer was washed twice with a 10% aqueous solution of NaCl (13 g), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in EtOH (40 g) and concentrated under reduced pressure. EtOH was then added to the residue to adjust the weight to 37.8 g. To the resulting EtOH solution, *n*-heptane (13 g) was added and this mixture heated to 60 °C to dissolve all solids. After cooling to 45 °C and stirring for 1 h at this temperature, stirring was continued for an additional 1 h at $0-5$ °C. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed with a mixture of EtOH (3.2 g) and *n*-heptane (6.3 g) cooled to 0 °C, then washed with *n*-heptane (6.3 g). The precipitate was dried under reduced pressure at room temperature to give **14** as a white solid (5.88 g, 74% yield from **13**).

5-Methyl-4-[4-(1-methylethoxy)benzyl]-1-(1-methylethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl-6-*O*-(ethoxycarbonyl)- β -*D*-glucopyranoside (2**)**

14 (5.50 g, 9.67 mmol) was dissolved in MTBE (28 g) at 45 °C and the resulting solution concentrated under reduced pressure to remove the EtOH from the ethanolate. MTBE was then added to the residue to adjust the weight to 33 g. Subsequently, H_2O (0.061 mL) and *n*-heptane (13 g) were added to the solution at 40 °C and the solution cooled to 25 °C. After seeding this solution with **2** and stirring at 25 °C for 3 h, the resulting slurry was warmed to 40 °C, and a mixture of MTBE (1.6 g) and *n*-heptane (9.0 g) was added dropwise while maintaining the temperature between 37 and 43 °C. The slurry then was stirred at 40 °C for 1 h and for an additional 3 h at 10 °C. The slurry was filtered and the wet cake washed successively with a mixture of MTBE (5.5 g) and *n*-heptane (5.5 g) followed by *n*-heptane (11 g). The precipitate was dried under reduced pressure at room temperature to give **2** as a white solid (4.91 g, 97% yield).

参考文献

1. 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **2010**, 53, 450.
2. WHO. Global Report on Diabetes. 2016
3. 厚生労働省. 平成 24 年 国民健康・栄養調査結果
4. 糖尿病治療ガイド 2014—2015, 日本糖尿病学会, 文光堂, **2014**.
5. Lerverve X. M., Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir E. A., Chauvin C, Fontaine E, Wiernsperger N. F., *Diabetes Metab.*, **2003**, 29, 6S88—99.
6. Ferre P., *Diabetes*, **2003**, 53 (Suppl.), S43—S50.
7. Proks P., Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F., *Diabetes*, **2002**, 51 (Suppl.), S368—S376.
8. Ohnota H., Koizumi T., Tsutsumi N., Kobayashi M., Inoue S., Sato F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 269, 489—495.
9. Sato Y., Nishikawa M., Shinkai H., Sukegawa E., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **1991**, 12, 53—59.
10. Kim D., Wang L., Beconi M., Eiermann G. J., Fisher M. H., He H., Hickey G. J., Kowalchick J. E., Leiting B, Lyons K, Marsilio F, McCann M. E., Patel R. A., Petrov A., Scapin G., Patel S. B., Roy R. S., Wu J. K., Wyvratt M. J., Zhang B. B., Zhu L., Thornberry N. A., Weber A. E., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 141—151.
11. Brandt I., Joossens J., Chen X., Maes M. B., Scharpé S., De Meester I., Lambeir A. M., *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, 70, 134—143.
12. Baron A. D., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **1998**, 40 (Suppl.): S51—S55.
13. 佐藤吉彦. 信州医誌, **2015**, 63, 9—18.
14. Pajor A. M., Wright E. M., *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 3557—3560.
15. Wright E. M., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2001**, 280, F10—F18.

16. Kanai Y., Lee W. S., You G., Brown D., Hediger M. A., *J. Clin. Investig.*, **1994**, 93, 397—404.
17. Abdul-Ghani M. A., DeFronzo R. A., Norton L., *Diabetes*, **2013**, 62, 3324—3328.
18. 北村正樹. 耳展, **2014**, 57, 163—169.
19. Ehrenkranz J. R., Lewis N. G., Kahn C. R., Roth J., *Diabetes Metab Res Rev.*, **2005**, 21, 31—38.
20. Tsujiharta K., Hongu M., Saito K., Kawanishi H., Kuriyama K., Matsumoto M., Oku A., Ueta K., Tsuda M., Saito A., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 5311—5324.
21. Fujikura H., Fushimi N., Nishimura T., Tatani K., Katsuno K., Hiratochi M., Tokutake Y., Isaji M., PCT Int. Appl **WO2001688660**.
22. Fujikura H., Fushimi N., Nishimura T., Tatani K., Isaji M., PCT Int. Appl **WO2002028872**.
23. Fujikura H., Nishimura T., Katsuno K., Hiratochi M., Iyobe A., Fujioka M., Isaji M., PCT Int. Appl **WO2001016147**.
24. Fujikura H., Fushimi N., Nishimura T., Nakabayashi T., Isaji M., PCT Int. Appl **WO2002053573**.
25. Meng W., Ellaworth A. B., Nirschl A. A., MaCann J. P., Patel M., Girotra N. R., Wu G., Sher M. P., Morrison P. E., Biller A. S., Zahler R., Deshpande P. P., Pullockaran A., Hagan L. D., Morgan N., Taylor J. R., Obermeier T. M., Humphreys G. W., Khanna A., Discenza L., Robertson G. J., Wang A., Han S., Wetterau R. J., Janovitz B. E., Flint P. O., Whaley M. J., Washburn N. W., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1145—1149.
26. Kakinuma H., Oi T., Hashimoto-Tsuchiya Y., Arai M., Kawakita Y., Fukasawa Y., Iida I., Hagima N., Takeuchi H., Chino Y., Asami J., Okumura-Kitajima L., Io F., Yamamoto D., Miyata N., Takahashi T., Uchida S., Yamamoto K., *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 3247—3261.
27. Nomura S., Sakamaki S., Hongu M., Kawanishi E., Koga Y., Sakamoto T., Yamamoto Y., Ueta K., Kimata H., Nakayama K., Tsuda-Tsukimoto M., *J. Med.*

Chem., **2010**, 53, 6355—6360.

28. Imamura M., Nakanishi K., Suzuki T., Ikegai K., Shiraki R., Ogiyama T., Murakami T., Kurosaki E., Noda A., Kobayashi Y., Yokota M., Koide T., Kosakai K., Ohkura Y., Takeuchi M., Tomiyama H., Ohta M., *Bioorg., Med. Chem.*, **2012**, 20, 3263—3279.
29. Ohtake Y., Sato T., Kobayashi T., Nishimoto M., Taka N., Takano K., Yamamoto K., Ohmori M., Yamaguchi M., Takami K., Yeu S-Y. Ahn K-H., Matsuoka H., Morikawa K., Suzuki M., Hagita H., Ozawa K., Yamaguchi K., Kato M., Ikeda S., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7828—7840.
30. Eckhardt M., Eickelmann P., Himmelsbach F., Barsoumian L. E., Thomas L., PCT Int. Appl **WO2005092877**.
31. Katsuno K., Fujimori Y., Takemura Y., Hiratochi M., Itoh F., Komatsu Y., Fujikura H., Isaji M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 320, 323—330.
32. Fujimori Y., Katsuno K., Nakashima I., Ishikawa-Takemura Y., Fujikura H., Isaji M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2008**, 327, 268—276.
33. Fujimori Y., Katsuno K., Ojima K., Nakashima I., Nakano S., Ishikawa-Takemura Y., Kusama H., Isaji M., *Eur. J. Pharmacol.*, **2009**, 609, 148—154.
34. Mikhail N., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2015**, 24, 1381—1387.
35. Isaji M., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2007**, 8, 285—292.
36. Lee S. Y., Rho S. E., Min K. Y., Kim T. B., Kim H. K., *J. Carbohydr. Chem.*, **2001**, 20, 503—506.
37. Yamaguchi M., Horiguchi A., Fukuda A., Minami T., *J. Chem., Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1079—1082.
38. Ishihara K., Kurihara H., Yamamoto H., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3791—3793.
39. Sung-Eun Y., Kyu Y. Y., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1989**, 10, 112.
40. Kees K. L., Fitzgerald J. J., Steiner K. E., Mattes J. F., Miham B., Tosi T., Mondoro D., McCaleb M. L., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3920—3928.
41. Ohsumi K., Umemura T., Matsueda H., Hatanaka T., Onuki A., Mae-zono K.,

- Kageyama Y., Kondo N., PCT Int. Appl **WO2002036602**.
42. Nishimura T., Fushimi N., Fujikura H., Katsuno K., Komatsu Y., Isaji M., PCT Int. Appl **WO2002068439**.
 43. Washburn W. N., PCT Int. Appl **WO2003020737**.
 44. Fushimi N., Fujikura H., Shiohara H., Teranishi H., Shimizu K., Yonekubo S., Ohno K., Miyagi T., Itoh F., Shibasaki T., Tomae M., Ishikawa-Takemura Y., Nakabayashi T., Kamada N., Ozawa T., Kobayashi S., Isaji M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6598—6612.
 45. Katritzky A. R., Maine F. W., Golding S., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 1693—1699.
 46. Diamanti E., Bottegoni G., Goldoni L., Realini N., Pagliuca C., Bertozzi F., Piomelli D., Pizzirani D., *Synthesis*, **2016**, 48, 2739—2756.
 47. Cottineau B., Toto P., Marot C., Pipaud A., Chenault J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2105—2108.
 48. Hamaguchi W., Masuda N., Samizu K., Mihara T., Takama K., Watanabe T., *Chem. Pharm. Bull.*, **2014**, 62, 1200—1213.
 49. Haung H., Si P., Wang L., Xu Y., Xu X., Zhu J., Jiang H., Li W., Chen L., Li J., *ChemMedChem*, **2015**, 10, 1184—1199.
 50. Lemaire S., Houpis N. I., Xiao T., Li J., Digard E., Gozlan C., Liu R., Gavryushin A., Diène C., Wang Y., Farina V., Knochel P., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1480—1483.
 51. Tokuoka Y., Kosobe T., Kawashima N., Kaji H., Nishino T., Ishizuka M., Kokai Tokkyo Koho, Appl JP2010053079.
 52. Vydzhak R. N., Panchishin S. Ya., Brovarets V. S., *Russian Journal of General Chemistry*, **2017**, 87, 231—238.
 53. Guillou S., Bonhomme F. J., Janin Y. L., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2660—2668.
 54. Tripper P. C., Benmohamed R., Kirsch D. R., Silverman R. B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 6647—6650.
 55. Zhang Y., Benmohamed R., Huang H., Chen T., Voisine C., Morimoto R. I., Kirsch

- D. R., Silverman R. B., *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 2665—2675.
56. Bagley M. C., Baashen M., Paddock V. L., Kipling D., Davis T., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8429—8438.
57. Stossel D., Chan T. H., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4901—4908.
58. Condon F. E., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3608—3615.
59. Zhao P. L., Li J. Yang G. F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 1888—1895.
60. Staab H. S., Wendel K., *Angew. Chem.*, **1961**, 73, 26.
61. Birkofer L., Gilgenberg W., Ritter A., *Angew. Chem.*, 1961, **73**, 143—144.
62. Akimova I. T., Kaminsky A. V., Svistunova V. I., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2005**, 41, 1374—1380.
63. Cook B. N., Bhakta S., Biegel T., Bowman K. G., Armstrong J. I., Hemmerich S., Bertozzi C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8612—8622.