

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年6月17日(17.06.2010)

PCT

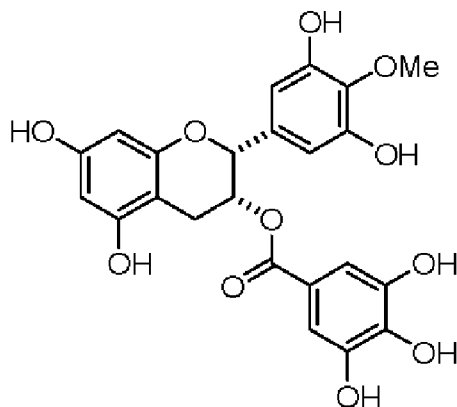
(10) 国際公開番号
WO 2010/067599 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 311/62 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/006733
- (22) 国際出願日: 2009年12月9日(09.12.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-312819 2008年12月9日(09.12.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 静岡県公立大学法人(Shizuoka Prefecture Public University Corporation) [JP/JP]; 〒4228021 静岡県静岡市駿河区小鹿二丁目2番1号 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 菅敏幸 (KAN, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田5番1号 静岡県立大学 薬学部内 Shizuoka (JP). 古田巧 (FURUTA, Takumi) [JP/JP]; 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田5番1号 静岡県立大学 薬学部内 Shizuoka (JP). 脇本敏幸 (WAKIMOTO, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田5番1号 静岡県立大学 薬学部内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 大野聖二, 外(OHNO, Seiji et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1丁目6番5号丸の内北口ビル21階 大野総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR EFFICIENTLY PRODUCING ALKYLATED CATECHIN

(54) 発明の名称: アルキル化カテキンの効率的製造方法



(57) Abstract: Disclosed is an alkylated catechin derivative. Also disclosed is a process for producing an alkylated catechin derivative. Further disclosed is a process for producing an intermediate for the production of an alkylated catechin derivative. Various types of alkylated catechin compounds such as a compound represented by formula (a) can be synthesized by selectively alkylating a phenolic hydroxy group on ring B of a catechin compound, protecting the remaining phenolic hydroxy groups, reacting the resulting product with a benzoic acid derivative having a protected hydroxy group, and properly deprotecting the resulting product. This process enables the convenient synthesis of an alkylated catechin compound such as methylated catechin or a salt thereof and a useful intermediate.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2010/067599 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

アルキル化カテキン誘導体およびその製造方法、ならびに製造中間体の製造方法が開示される。カテキン類のB環のフェノール性水酸基を選択的にアルキル化し、残りのフェノール性水酸基を保護した後、水酸基を保護した安息香酸誘導体と反応させ、次いで適切に脱保護することにより、様々なアルキル化カテキン、例えば下記の式で表される化合物を合成することができる。本発明の方法により、メチル化カテキンを始めとするアルキル化カテキンまたはその塩、ならびに有用な中間体を簡便に合成することができる。

明 細 書

発明の名称：アルキル化カテキンの効率的製造方法

技術分野

[0001] 関連する出願

本出願は、日本特許出願2008-312819（2008年12月9日出願）に基づく優先権を主張しており、この内容は本明細書に参照として取り込まれる。

技術分野

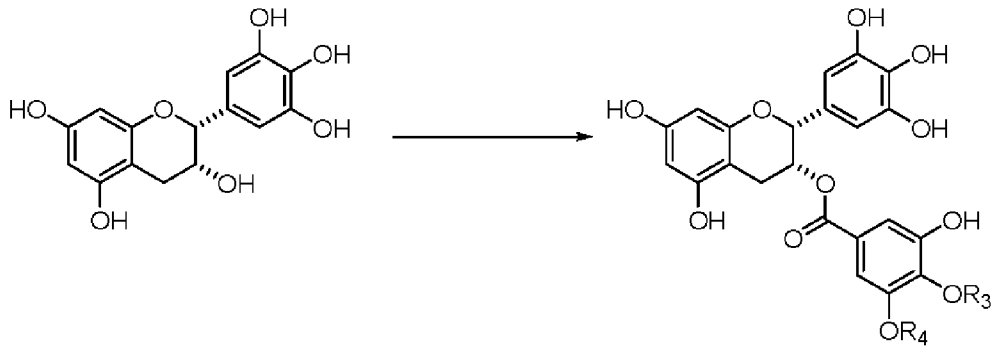
本発明は、多様な生理活性を持つカテキン誘導体またはその塩の製造方法、ならびにその製造に用いられる中間体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] メチル化カテキンが抗アレルギー作用を示すことが知られているが（特許文献1）、これは茶葉から単離された物質であり、大量に単離および精製することは困難である。そのため、現在のところ、その量的確保が最大の技術的問題点となっている。またメチル化カテキンには、メチル基の位置に由来する様々な位置異性体の存在が知られているが、その確保が困難であるため詳細な生物活性試験も行うことが困難である。また、メチル化カテキンを始めとするアルキル化カテキン及びその合成中間体は、花粉症を始めとしたアレルギー疾患の新規な治療薬の開発に結びつくことが期待され、その合成法が確立されれば、学術的な意義のみでなく、医療上の貢献度、さらには経済的な波及効果も多大なものとなることが予測される。

[0003] 本発明者らは先に、エピガロカテキンから3"-メチルエピガロカテキンガラレートならびに4"-メチルエピガロカテキンガラートを合成する効率的な方法を開発したが（特許文献2；未公開）：

[化1]



($R_3=H$, $R_4=Me$) または ($R_3=Me$, $R_4=H$)

さらに多様な候補物質を提供するために、B環の水酸基が選択的にアルキル化されたカテキン類の合成法が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2005-60277

特許文献2：特願2008-76383

発明の概要

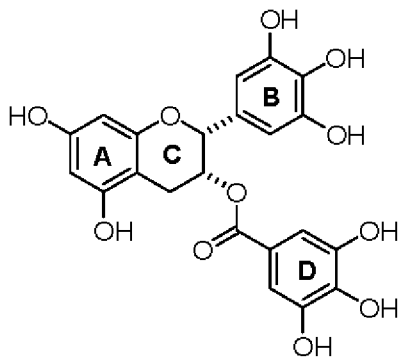
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、メチル化カテキンを始めとするアルキル化カテキンまたはその塩、ならびに有用な中間体を合成する方法を提供することを目的とする。より詳細には、本発明は、カテキン類のB環の水酸基が選択的にアルキル化されたカテキン類を合成する方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

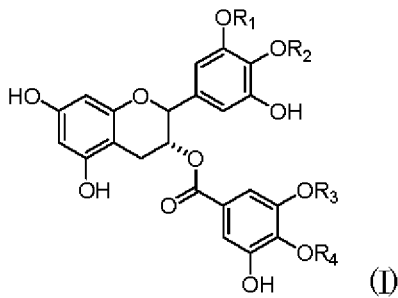
[0006] 本発明者らは、エピガロカテキンのB環の水酸基を選択的に保護する方法を見だし、B環の水酸基が選択的にアルキル化された様々なアルキル化カテキンの異性体を純粋に合成する新規な方法を開発した。なお、本明細書においては、説明を明確にするために、カテキン類の4つの環を次のようにA環、B環、C環、およびD環と称する。

[化2]



[0007] すなわち、本発明は、次式(I)：

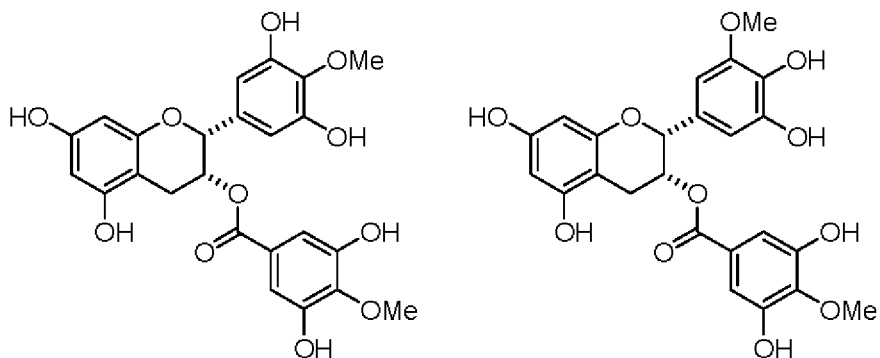
[化3]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；

ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはなく、下記の化合物は除かれる)：

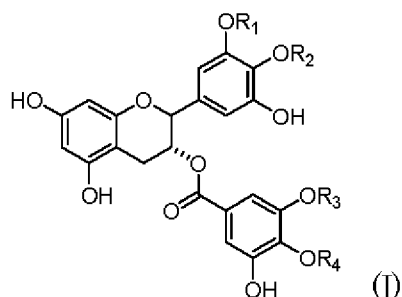
[化4]



で表されるアルキル化カテキンまたはその塩を提供する。

[0008] 別の観点においては、本発明は、次式(I)：

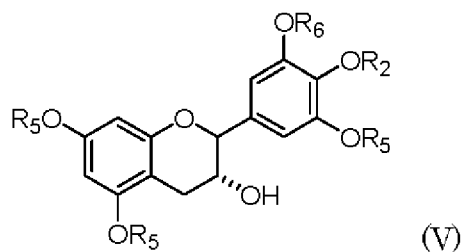
[化5]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩の合成中間体である次式(V)：

[化6]

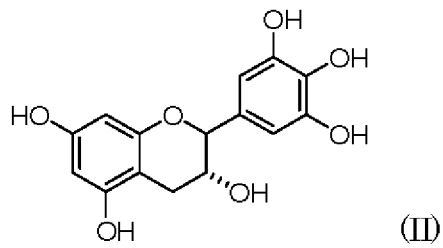


(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基であり、 R_6 はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を製造する方法を提供する。この方法は、

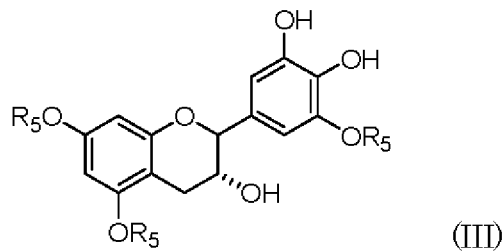
(a) 次式(II)：

[化7]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリールホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III)：

[化8]

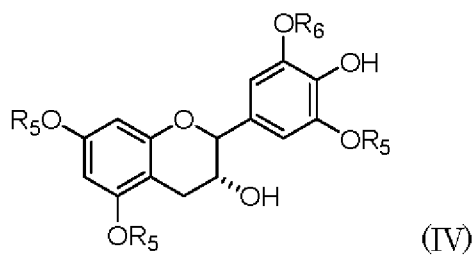


(式中、R₅は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV)：

[化9]

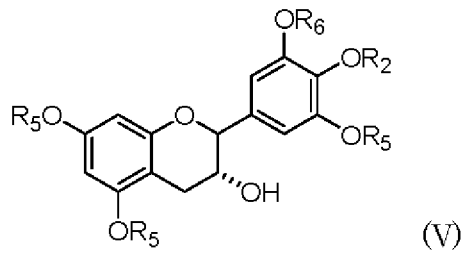


(式中、R₅は水酸基の保護基であり、R₆はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c) 式(IV)の化合物をO-アルキル化剤と反応させて、次式(V)：

[化10]



(V)

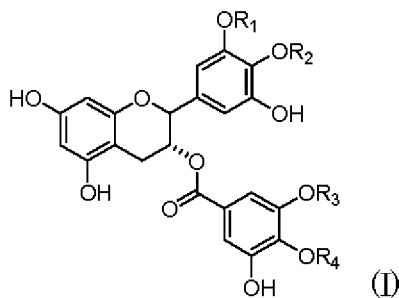
(式中、R₂はメチル、エチルまたはプロピルであり、R₅およびR₆は式(IV)で定義したとおりである)

で表される化合物を形成する；

の各工程を含む。

[0009] さらに別の観点においては、本発明は、次式(I)：

[化11]

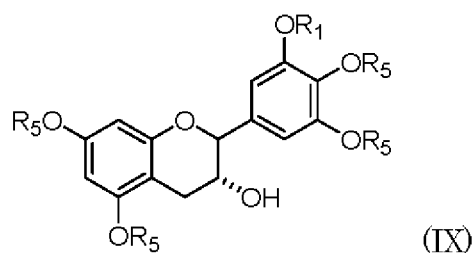


(I)

(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、R₁とR₂は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩の合成中間体である次式(IX)：

[化12]



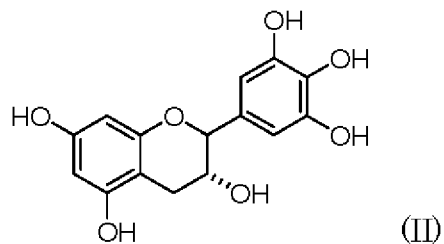
(IX)

(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を製造する方法を提供する。この方法は、

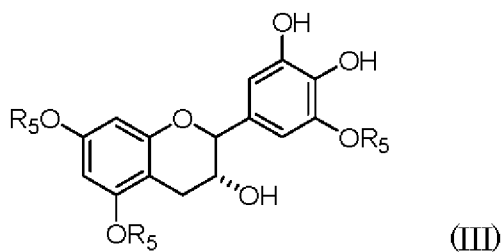
(a) 次式(II) :

[化13]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリアルホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III) :

[化14]

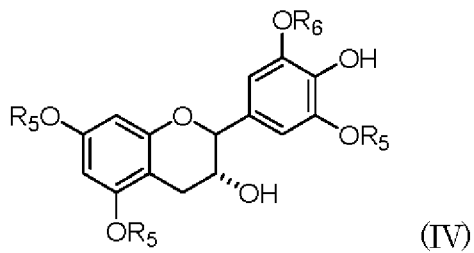


(式中、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し ;

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV) :

[化15]

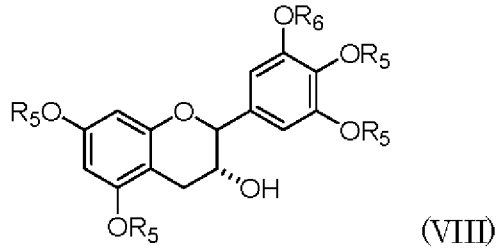


(式中、 R_5 は水酸基の保護基であり、 R_6 はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c') 式(IV)の化合物のB環の4位の水酸基を保護して、式(VIII)：

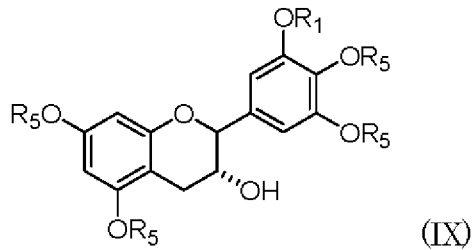
[化16]



(式中、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

の化合物を形成し、次に保護基 R_6 を除去した後、O-アルキル化剤と反応させて、次式(IX)：

[化17]



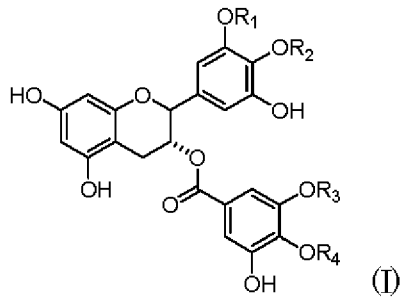
(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成する；

の各工程を含む。

[0010] さらに別の観点においては、本発明は、次式(I)：

[化18]

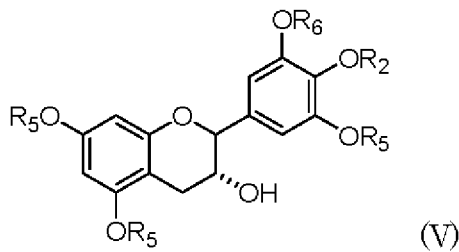


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩を製造する方法を提供する。この方法は、

(d) 式(I)において R_1 が水素であり、 R_2 がアルキルである場合には、式(V)

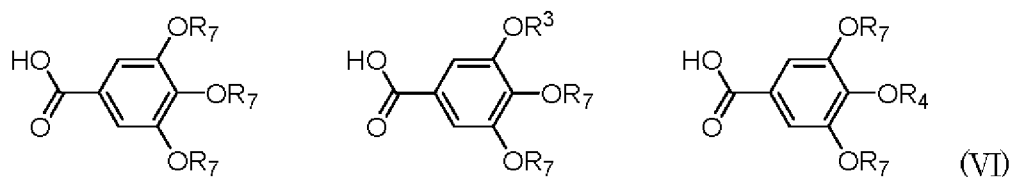
[化19]



(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

で表される化合物と、次式(VI)：

[化20]

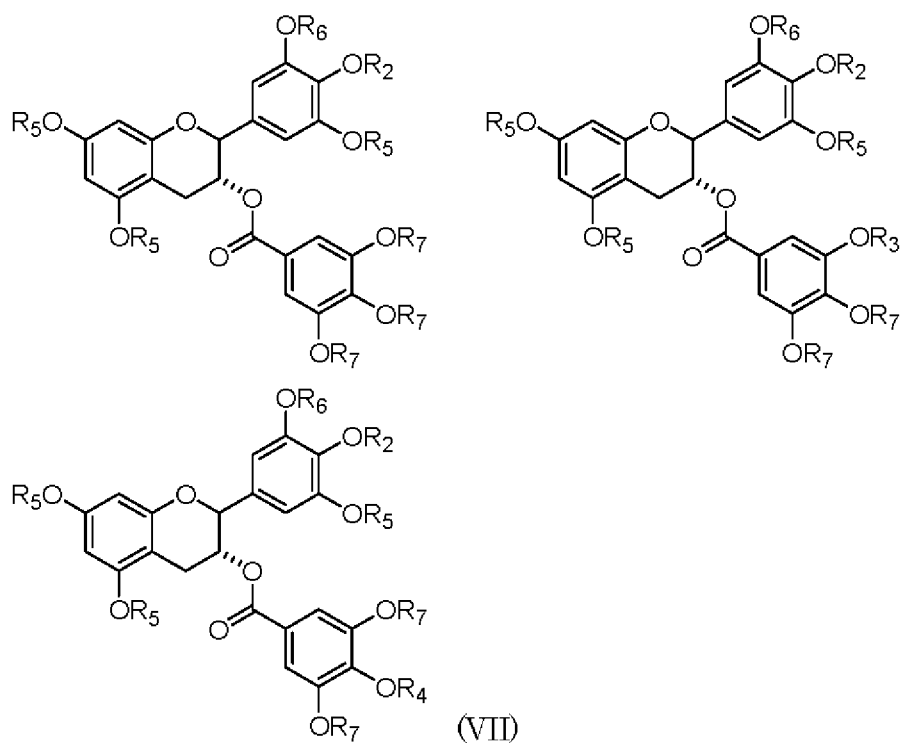


(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式(VII)

:

[化21]



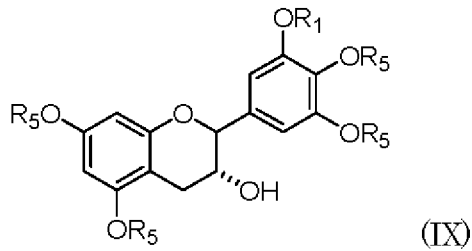
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(d') 式(I)において R_1 がアルキルであり、 R_2 が水素である場合には、次

式(IX) :

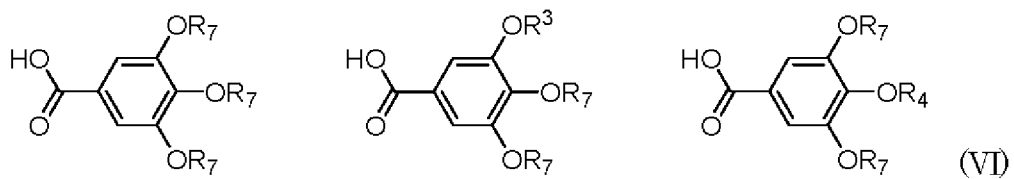
[化22]



(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物と、次式(VI) :

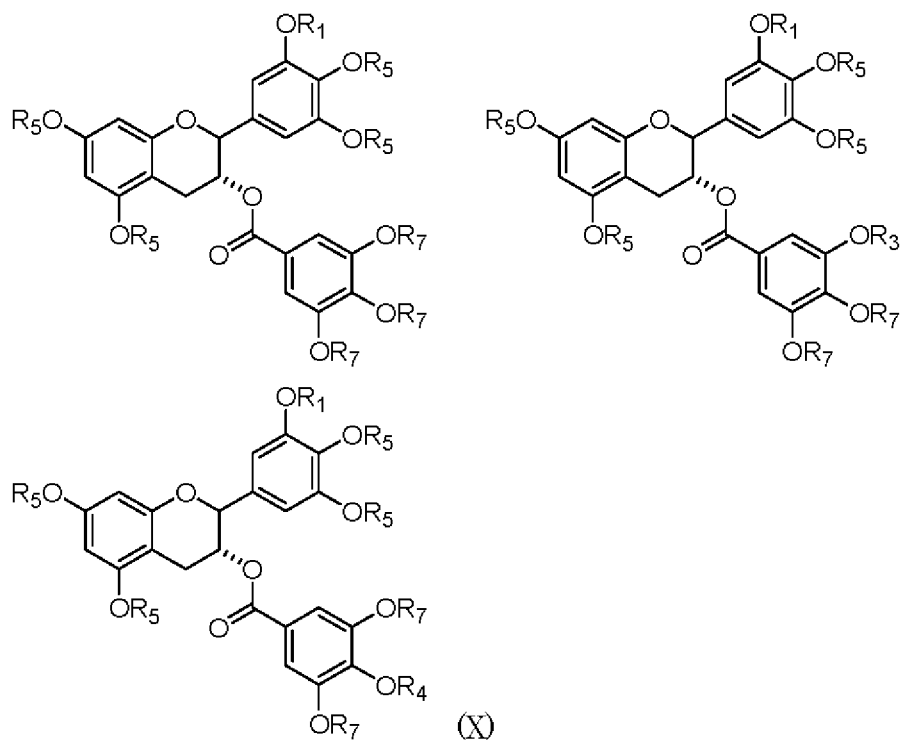
[化23]



(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式(X) :

[化24]



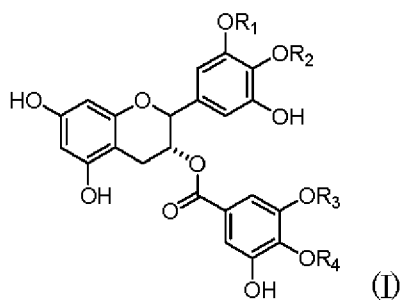
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(e) 工程(d)からの式(VII)の化合物、または工程(d')からの式(X)の化合物から保護基 R_5 、 R_6 および R_7 を除去して、式(I)の化合物を得る；
 の各工程を含む。

さらに別の観点においては、本発明は、次式(I)：

[化25]

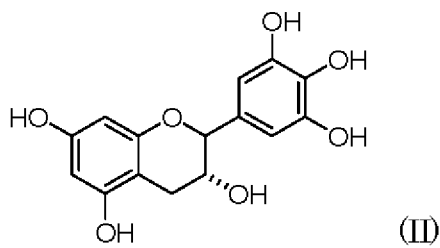


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩を製造する方法を提供する。この方法は、

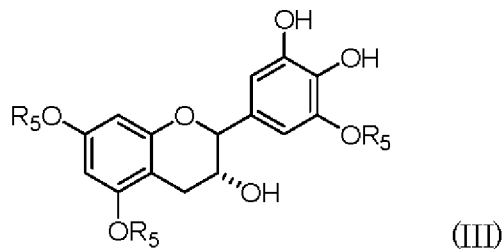
(a) 次式(II)：

[化26]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリアルホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III)：

[化27]

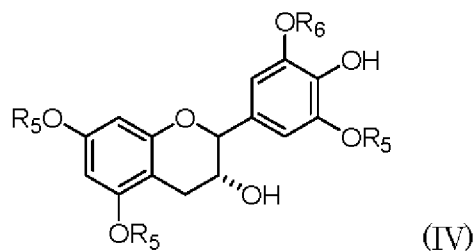


(式中、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV)：

[化28]

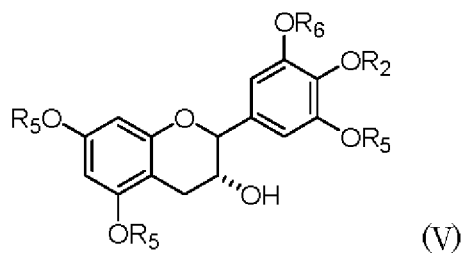


(式中、 R_5 は水酸基の保護基であり、 R_6 はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c) 式(I)において R_1 が水素であり、 R_2 がアルキルである場合には、式(I)の化合物をO-アルキル化剤と反応させて、次式(V)：

[化29]

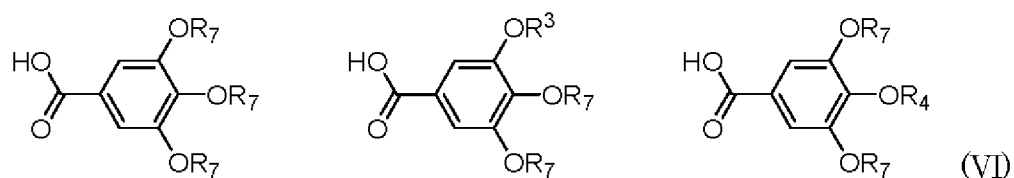


(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

で表される化合物を形成し；

(d) 式(V)の化合物と、次式(VI)：

[化30]

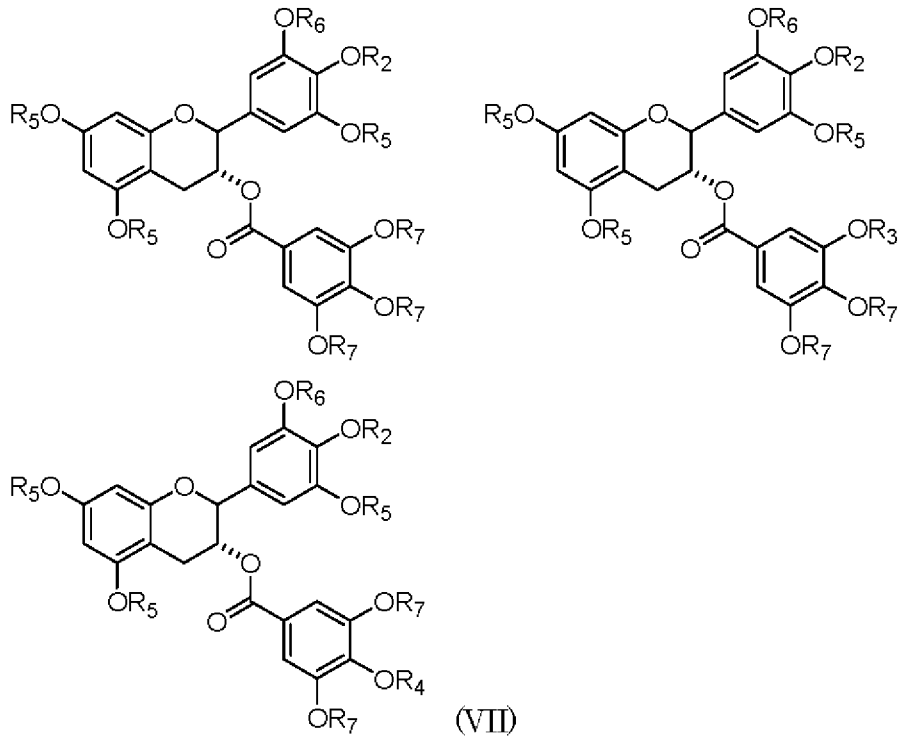


(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式(VII)

:

[化31]

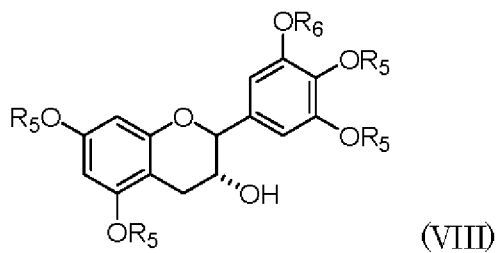


(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(c') 式(I)において R_1 がアルキルであり、 R_2 が水素である場合には、式(IV)の化合物のB環の4位の水酸基を保護して、式(VIII)：

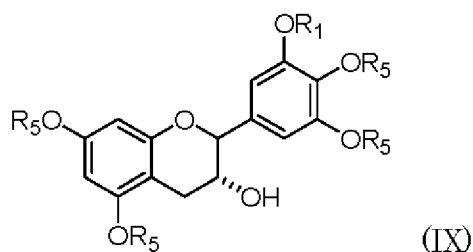
[化32]



(式中、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

の化合物を形成し、次に保護基 R_6 を除去した後、 O -アルキル化剤と反応させて、次式 (IX) :

[化33]

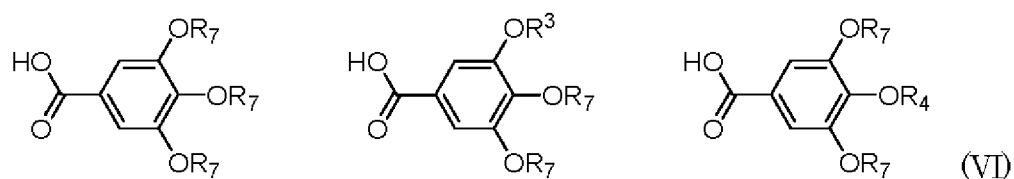


(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(d') 式 (IX) の化合物と、次式 (VI) :

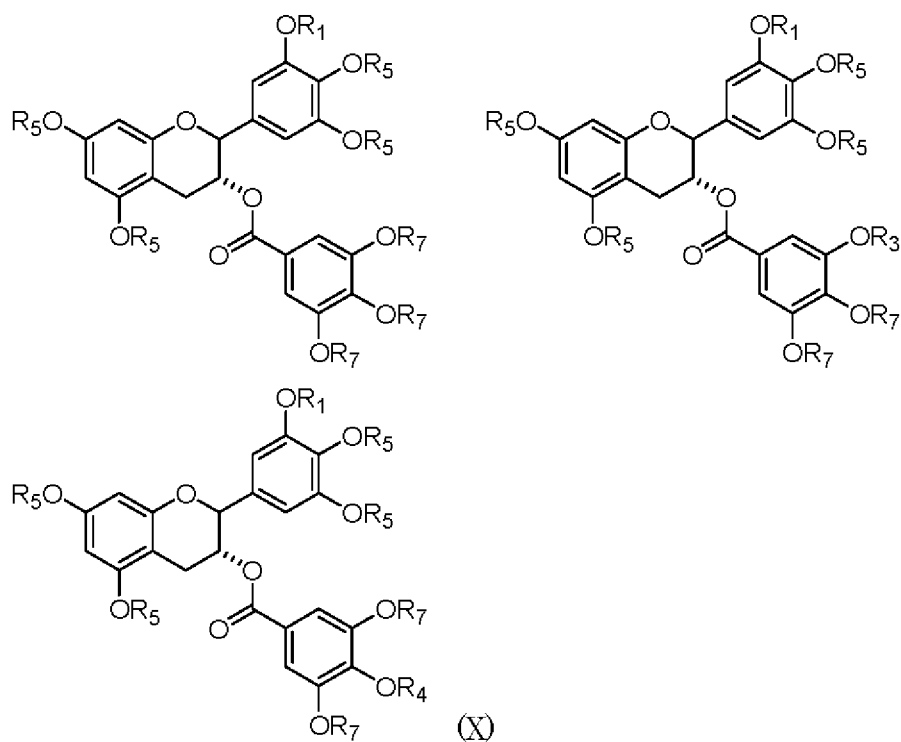
[化34]



(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式 (X) :

[化35]



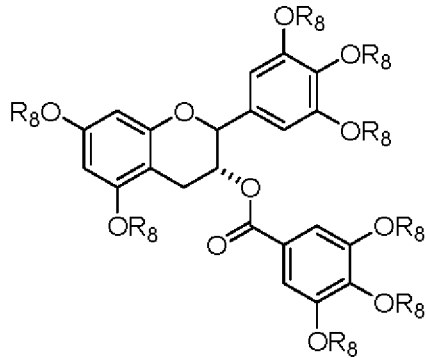
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(e) 工程(d)からの式(VII)の化合物、または工程(d')からの式(X)の化合物から保護基 R_5 、 R_6 および R_7 を除去して、式(I)の化合物を得る；
 の各工程を含む。好ましくは、本発明の方法の工程(e)において、保護基 R_5 、 R_6 および R_7 の除去は、アミノチオフェノールを用いて行われる。

さらに別の観点においては、本発明は、次式(XI)：

[化36]



(式中、R₈は、水素、アルキル、または水酸基の保護基 2-ニトロベンゼン
スルホニルである)

で表される化合物の水酸基の保護基を脱保護する方法であって、式(XI)の化合物をアミノチオフェノールと接触させることを含む方法を提供する。

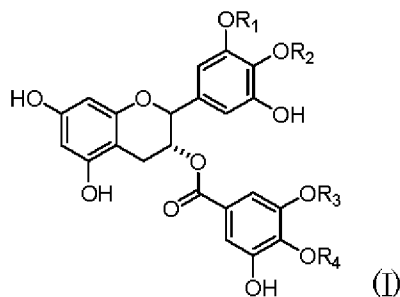
発明の効果

[0011] 本発明は、様々な生物活性をもつことが期待されるカテキン誘導体、ならびにその製造方法に関するものであり、本発明により様々なアルキル化カテキンの異性体を簡便かつ大量に合成可能となる。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、次式(I)：

[化37]

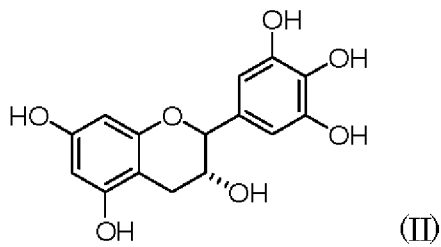


(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、R₁とR₂は同時に水素であることはない)

の化合物およびその製造方法、ならびにその製造に用いられる中間体の製造方法を提供する。

[0013] 本発明の化合物の製造方法においては、出発物質として、次式(II)：

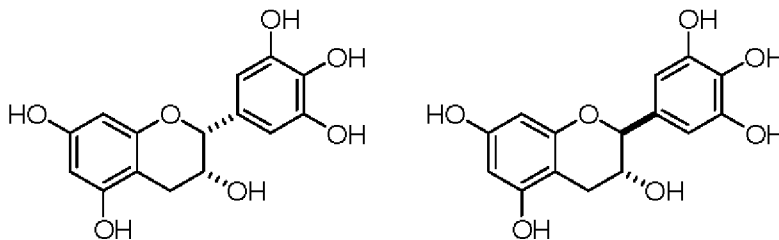
[化38]



で表される化合物を用いる。

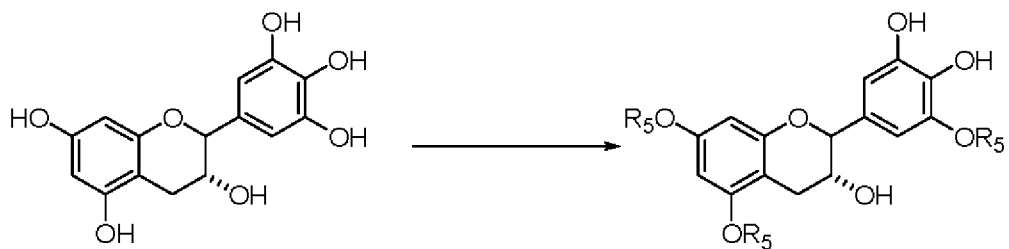
[0014] このような一般式(II)で表される化合物としては、下記の式で表されるエピガロカテキンおよび(-)-ガロカテキンが挙げられ、いずれも市販されている。

[化39]



[0015] 本発明の製造方法の工程(a)は、カテキン類の特定のフェノール水酸基に保護基を導入する反応である：

[化40]



(式中、R₅は水酸基の保護基である)

反応は、プロトン性または非プロトン性の溶媒中で、塩基の存在下で、式(II)の化合物を式：R₅-L（Lは脱離基である）と反応させることにより行う。この反応は、ホウ酸またはアリールホウ酸、例えば、Na₂B₄O₇・10H₂Oやフェニルホウ酸を用いて、B環の互いにオルト位にある2つのフェノール性水酸基を一時的にホウ酸エステルとして保護しながら行う。

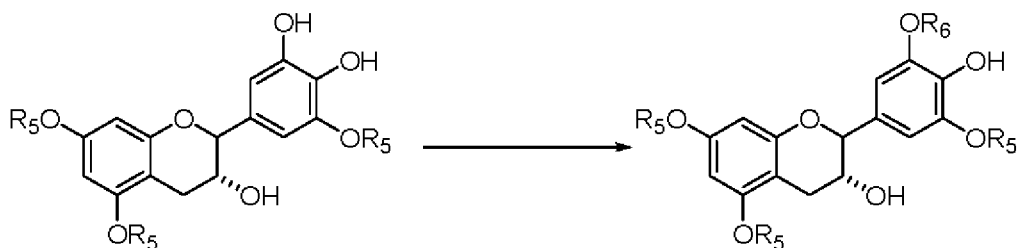
[0016] R₅は水酸基の保護基であり、水酸基の保護基として一般に使用されるいずれの基を用いてもよい。例えば、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ニトロベンゼンスルホニル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、直鎖または分枝鎖のC₁₋₄アルキル基、ベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などが挙げられる。保護基として特に好ましいものはニトロベンゼンスルホニル基である。

[0017] プロトン性溶媒としては水、メタノール、エタノール等が挙げられる。非プロトン性溶媒としては、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、THF、DMF等が挙げられる。

[0018] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール等の有機塩基や塩化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。

[0019] 本発明の製造方法の工程（b）では、B環の3位の水酸基をR₅とは別の保護基R₆で保護する：

[化41]



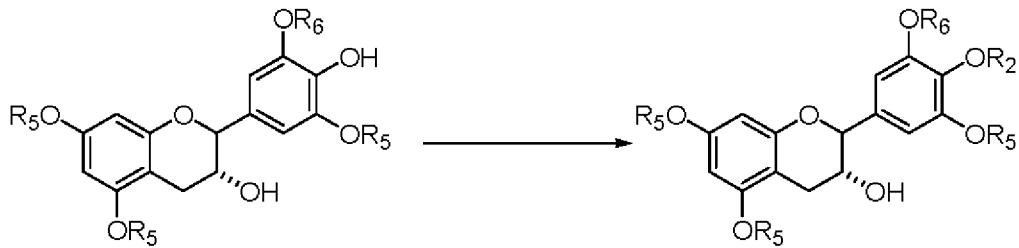
（式中、R₅は水酸基の保護基であり、R₆は*tert*-ブチルジフェニルシリルを

表す)

[0020] R₆は、フェノール性水酸基の保護基であるが、B環の2つの水酸基のうち3位のみを保護することができるように、かつ、後述する工程(c')において、R₅が除去されない条件で除去することができるように選択される。R₆として特に好ましいものは、tert-ブチルジフェニルシリルである。

[0021] 式(I)においてR₁が水素であり、R₂がアルキルである場合には、本発明の製造方法の工程(c)において、式(IV)の化合物をO-アルキル化剤と反応させて、B環の4位の水酸基にアルキル基を導入して、式(V)の化合物を得る。

[化42]

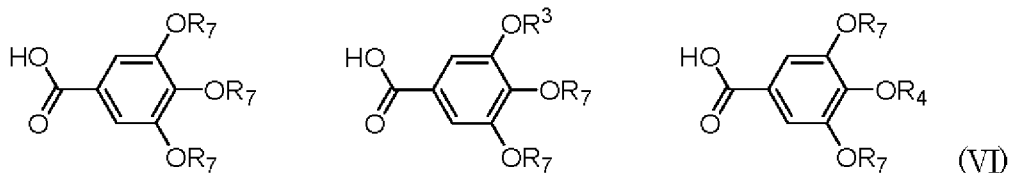


(式中、R₂はメチル、エチルまたはプロピルであり、R₅およびR₆は式(IV)で定義したとおりである)

[0022] O-アルキル化剤としては、例えば、ジアゾメタン、ジメチル硫酸、ヨウ化メチルを用いることができる。反応は非プロトン性溶媒中で行う。

[0023] 本発明の製造方法の工程(d)では、上述の式(V)の化合物と次式(VI)：

[化43]



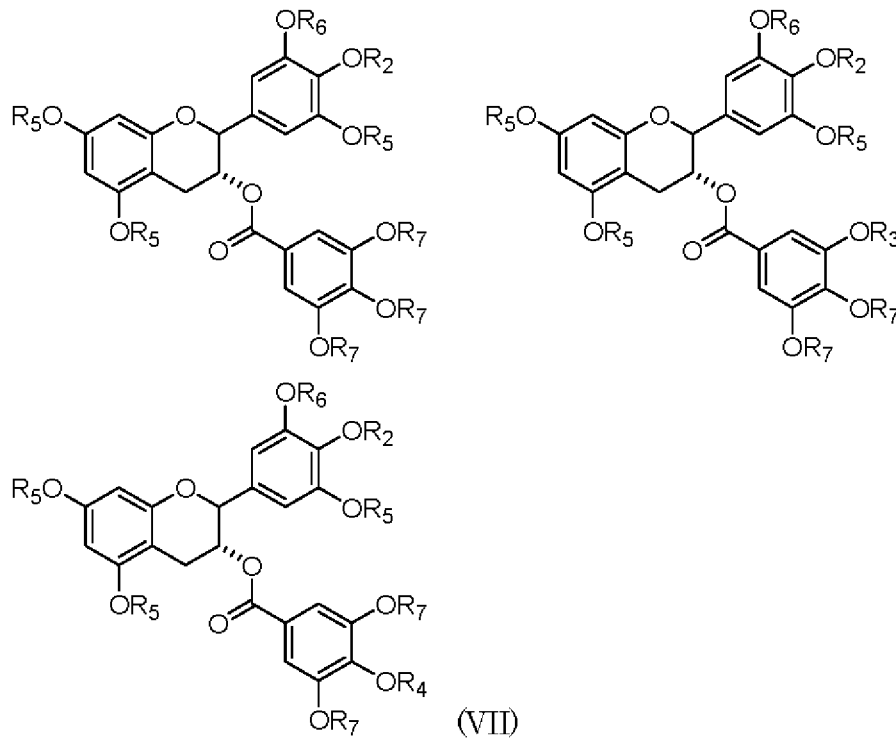
(式中、R₃およびR₄はメチル、エチルまたはプロピルであり、R₇は水酸基の保護基である)

で表される没食子酸誘導体とをカップリングさせる。このような一般式(VI)で表される化合物は、後述する方法にしたがって没食子酸から合成することができる。

[0024] 反応は、非プロトン性溶媒中で、縮合剤の存在下で行う。非プロトン性溶媒としては、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、THF等が挙げられる。縮合剤としては、DCC、WSCl・HCl、HOBT等を用いることができる。

[0025] この反応により次式(VII)：

[化44]



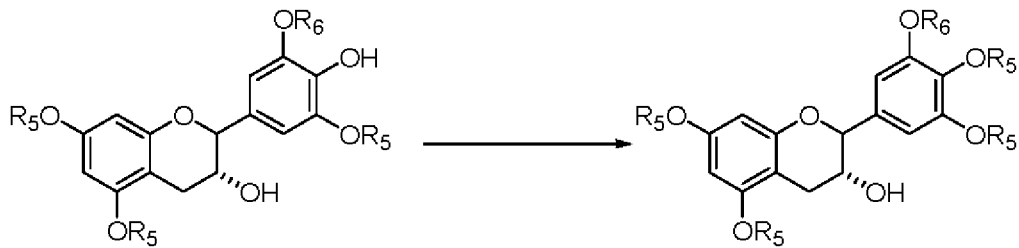
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)のいずれかで表される化合物が形成される。

[0026] 次に工程(e)において、保護基 R_5 、 R_6 および R_7 を除去して、 R_1 が水素であり、 R_2 がメチル、エチルまたはプロピルである、式(I)の化合物を得ることができる。保護基の除去は、慣用の方法により通常脱保護条件下で、例えばチオール類の存在下で行う。チオール類としては、チオフェノール

、アミノチオフェノール、チオ安息香酸、メルカプトエタノール、チオグリコール酸等が挙げられる。2-アミノチオフェノール、4-アミノフェノールやチオ安息香酸はチオフェノールのような悪臭がないため、特に好ましく、大量生産に用いるのに適している。

[0027] 式(I)において R_1 がアルキルであり、 R_2 が水素である場合には、本発明の製造方法の工程(c')において、式(IV)の化合物のB環の4位の水酸基を保護する。

[化45]

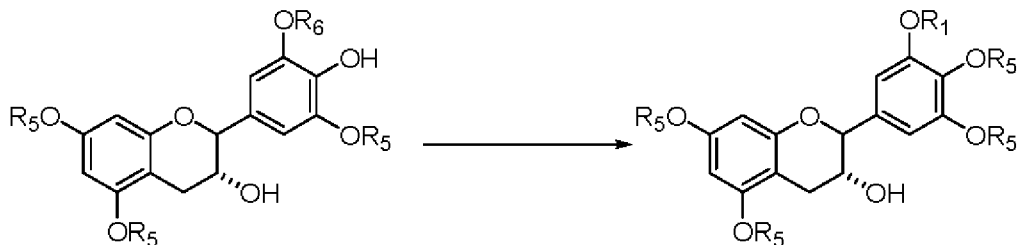


(式中、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

[0028] 反応は、工程(a)と同様に行う。次に保護基 R_6 を除去する。反応は、通常の脱保護条件であって、 R_6 のみが脱保護され、 R_5 は脱保護されないような条件下で行う。当業者は、 R_5 と R_6 の組み合わせに基づいて、このような条件を容易に選定することができる。

[0029] 次に、得られた化合物をO-アルキル化剤と反応させて、B環の3位にアルキル基を導入して、式(IX)の化合物：

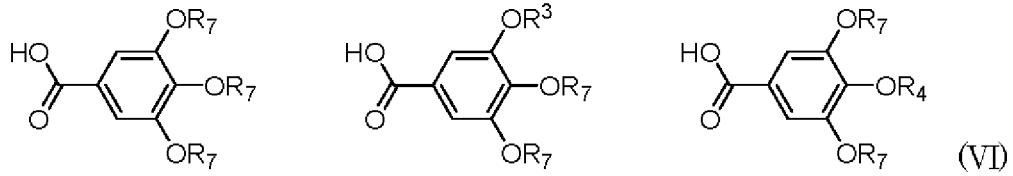
[化46]



(式中、 R_1 は、メチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)を得る。反応は、工程(c)と同様に行う。

[0030] 次に、工程（d'）において、式(IX)の化合物と次式(VI)：

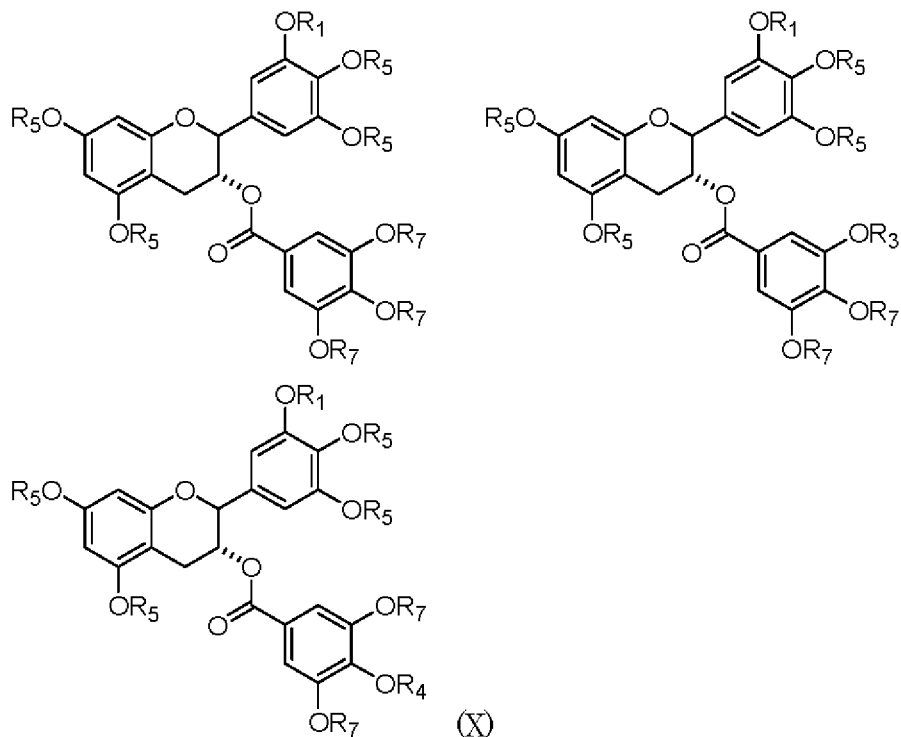
[化47]



（式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である）

で表される没食子酸誘導体とをカップリングさせる。反応は工程（d）と同様にして行うことができる。この反応により次式(X)：

[化48]



（式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である）

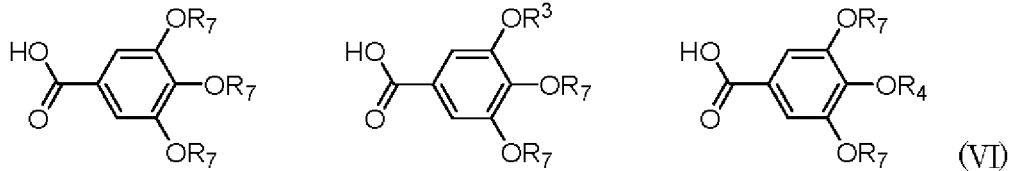
のいずれかで表される化合物が得られる。

[0031] 次に工程（e）において、保護基 R_5 および R_7 を除去して、 R_1 がメチル、

エチルまたはプロピルであり、 R_2 が水素である、式(I)の化合物を得ることができる。保護基の除去は、慣用の方法により行うことができる。

[0032] 本発明の方法の工程(d)または(d')において用いる式(VI)：

[化49]

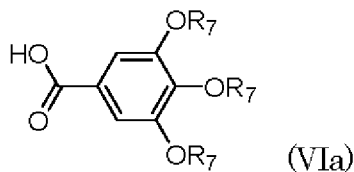


(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

の化合物は、次のようにして製造することができる。

[0033] 次式(VIa)：

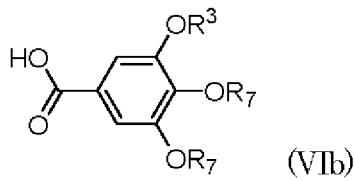
[化50]



で表される化合物は、没食子酸のフェノール性水酸基を定法により保護することにより得られる。上記式中、 R_7 としては、例えば、メタンシルホニル基、トリフルオロメタンシルホニル基、ベンゼンシルホニル基、トルエンシルホニル基、ニトロベンゼンシルホニル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などが挙げられる。

[0034] 次式(VIb)：

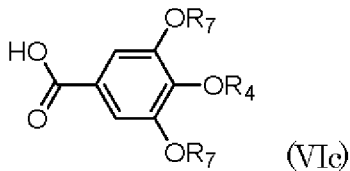
[化51]



で表される化合物は、没食子酸アリルエステルをプロトン性または非プロトン性の溶媒、例えば水中で、NaOH などの塩基存在下、 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ やフェニルホウ酸を用いて、互いにオルト位にある2つのフェノール性水酸基を一時的にホウ酸エステルとして保護し、次に、残りの1つのフェノール性水酸基のみを $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ (ジメチル硫酸) などのアルキル化剤を用いて、選択的にアルキル化した後に、エステルの加水分解およびフェノール性水酸基の保護を行うことにより合成することができる。

[0035] 次式(VIc) :

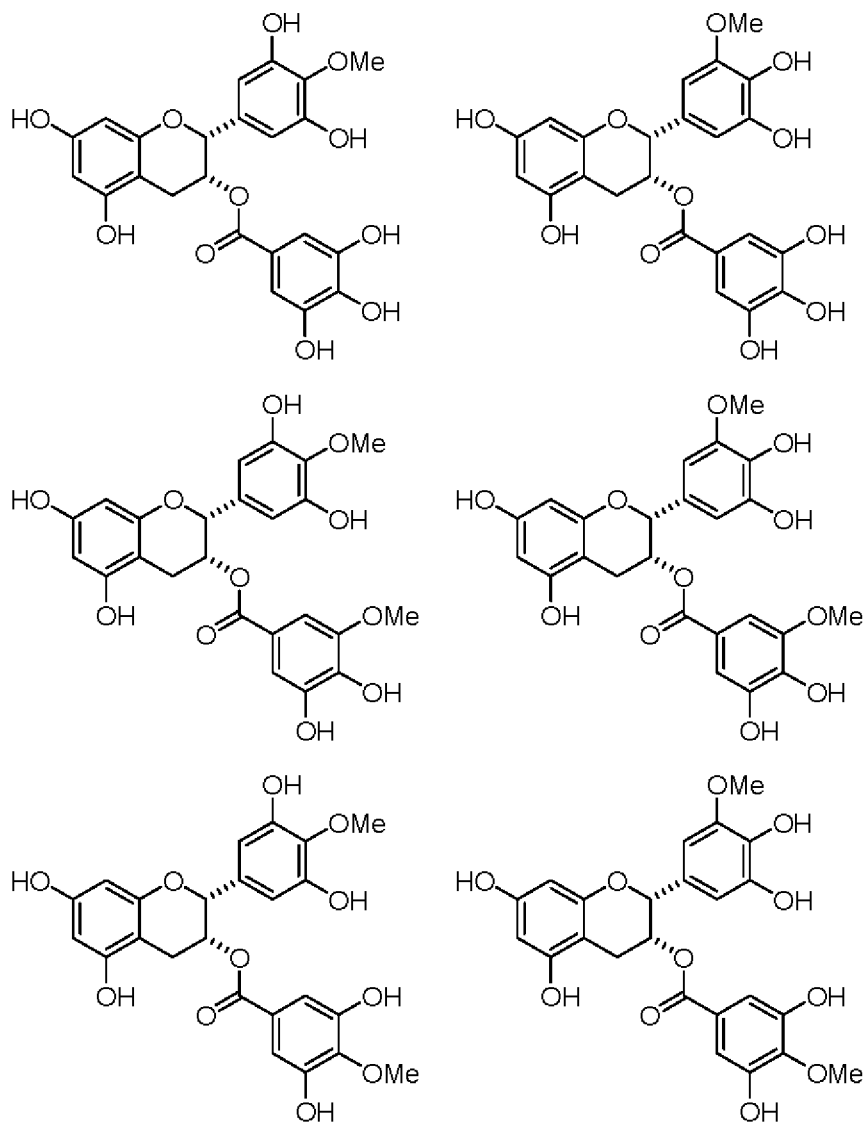
[化52]



で表される化合物は、没食子酸をアリルアルコールおよびカルボジイミドと反応させて没食子酸アリルエステルとし、これを Li_2CO_3 (炭酸リチウム) 等の弱い塩基存在下、プロトン性または非プロトン性溶媒中で、ヨウ化メチルや $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ (ジメチル硫酸) などのアルキル化剤を反応させ、カルボニル基のパラ位の一カ所のみを選択的にアルキル化した後に、エステルの加水分解およびフェノール性水酸基の保護を行うことにより合成することができる。

[0036] 以上のようにして得られる一般式(1)の化合物としては、例えば下記の化合物 :

[化53]



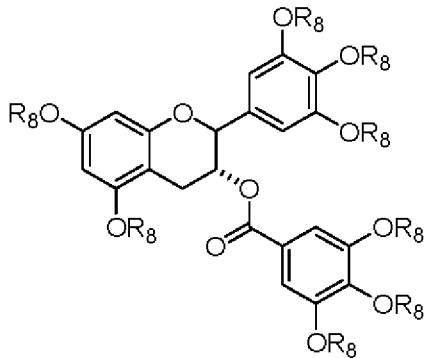
が挙げられる。

[0037] 本発明の方法の特に好ましい態様においては、水酸基の保護基として2-ニトロベンゼンスルホニルを用い、工程(e)における脱保護は、2-アミノチオフェノールを用いて行う。2-アミノチオフェノールはチオフェノールのような悪臭がないため、大量生産に用いるのに適している。また、脱保護により生ずる副生成物2-(2-ニトロフェニルチオ)アニリンは塩基性であり、反応液を酸性にした後に有機溶媒により抽出することにより、反応生成物は有機相に、副生成物は水相に分離するため、カラムクロマトグラフ

ィー等の手段を用いることなく、反応生成物を簡単に精製することができるという利点を提供する。

[0038] したがって、別の観点においては、本発明は、次式(XI)：

[化54]



(式中、R₈は、水素、アルキル、または水酸基の保護基 2-ニトロベンゼン
スルホニルである)

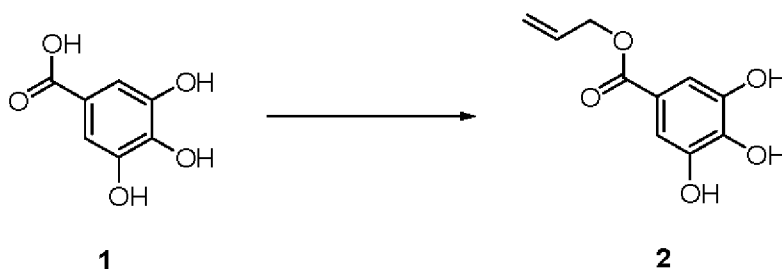
で表されるカテキン誘導体合成中間体をアミノチオフェノールと接触させることにより脱保護する方法を提供する。

実施例

[0039] 以下に実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。ただし、本発明はこれに限定されるものではない。

[0040] 製造例 1 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸アリルエステル (2) の合成

[化55]



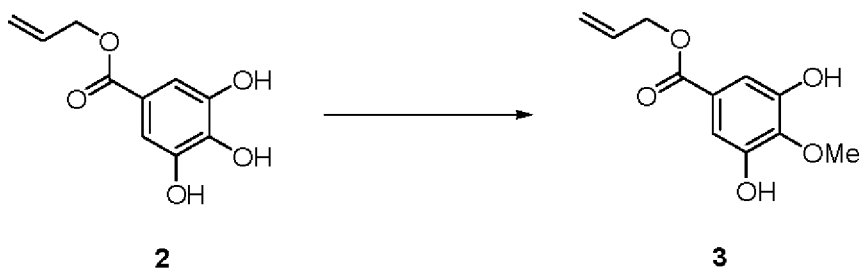
55 ° C で 1 (50.0 g, 266 mmol) に アリルアルコール 200 m
L、WSCl・HCl (61.2 g) を加え、60 ° C で 4 時間攪拌した。2M HC

1 を加えた後、EtOAc で三回抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、再結晶 (EtOAc) により精製し、無色結晶の 2 (47.8 g, 87%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, アセトン- d_6) δ 7.13 (s, 2H), 5.97–6.11 (m, 1H), 5.37 (dq, 1H, $J = 1.8, 17.1$ Hz), 5.22 (dq, 1H, $J = 1.5, 10.6$ Hz), 4.71 (dt, 2H, $J = 1.8, 5.5$ Hz).

[0041] 製造例 2 3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸アリルエステル (3) の合成

[化56]

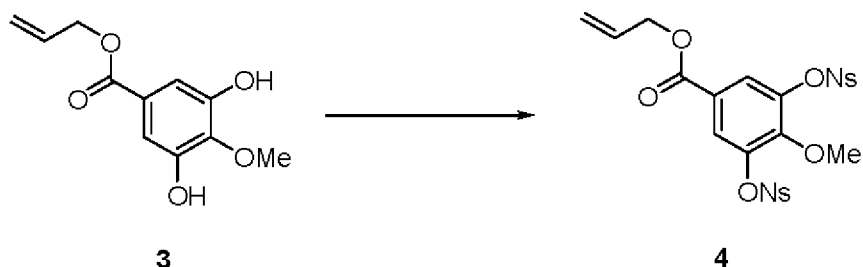


50 °C で 2 (1.50 g, 7.15 mmol) に DMF 20 mL、 Li_2CO_3 (1.32 g, 17.9 mmol)、ヨウ化メチル (1.11 ml, 17.9 mmol) を加え、50 °C で 20 時間攪拌した。2M HCl を加えた後、 Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 99 : 1 から 97 : 3) により精製し、黄色油状の 3 (1.83 g, 68%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 2H), 5.97–6.05 (m, 1H), 5.40 (dq, 1H, $J = 1.4, 17.2$ Hz), 5.22 (dq, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 4.79 (dt, 1H, $J = 1.8, 5.5$ Hz), 3.97 (s, 3H)

[0042] 製造例 3 3,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-4-メトキシ安息香酸アリルエステル (4) の合成

[化57]

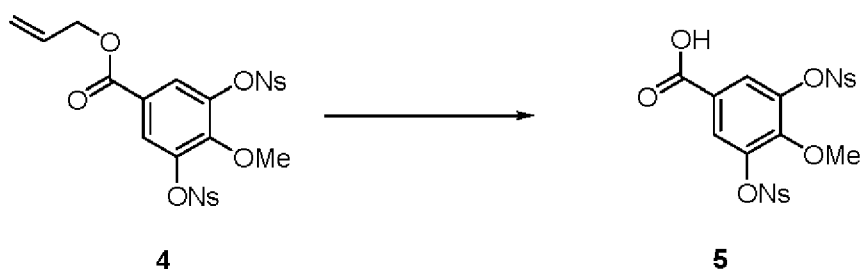


0 ° C で 3 (400 mg, 1.79 mmol) に CH₃CN 4 mL、Et₃N (1.12 ml, 8.04 mmol)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (872 mg, 3.93 mmol) を加え、0 ° C で 1.5 時間攪拌した。2M HCl を加えた後 Na₂SO₄ で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製し、緑色固体の 4 を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン-d₆) δ 7.92–8.19 (m, 8H), 7.78 (s, 2H), 5.95–6.09 (m, 1H), 5.36 (dq, 1H, J = 1.5, 17.3 Hz), 5.27 (dq, 1H, J = 1.3, 10.6 Hz), 4.78 (dt, 1H, J = 1.6, 5.5 Hz), 3.72 (s, 3H).

[0043] 製造例 4 3,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-4-メトキシ安息香酸 (5) の合成

[化58]



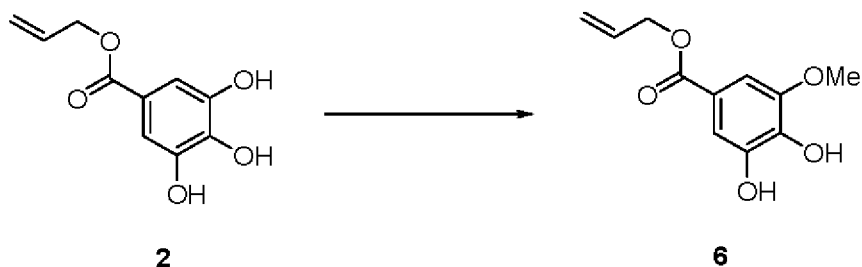
4 (954 mg, 1.60 mmol) に THF 32 mL、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (92.0 mg, 0.0800 mmol) を加えた。その後、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム (343 mg, 1.92 mmol)、H₂O 16 mL を加え、1 時間攪拌した。CH₂Cl₂ と 飽和 NaHCO₃ を加えた後、H₂O で

三回抽出し、2M HCl を加えた後、CH₂Cl₂ で三回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥、減圧下濃縮し、黄色結晶の 5 (743 mg, 82% for 2 steps) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94–8.18 (m, 8H), 7.78 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

[0044] 製造例 5 4,5-ジヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸アリルエステル (6) の合成

[化59]

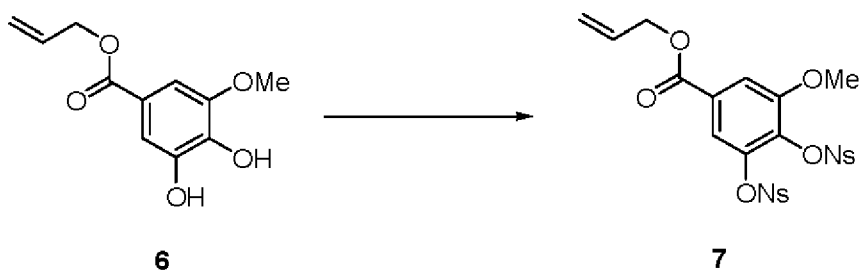


2 (300 mg, 1.43 mmol) に H₂O 20 mL、Na₂B₄O₇ · 10H₂O (1.40 g, 3.67 mmol) を加え、1 時間攪拌した。その後、(MeO)₂SO₂ (523 μl, 5.53 mmol)、6.5M NaOH (872 μL) を滴下し 12 時間攪拌した。その後、濃硫酸を用いて pH 2.0 とし室温にて 1 時間攪拌する。反応液に水を加え CHCl₃ で三回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、減圧下濃縮し、白色結晶の 6 (320 mg, 85%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン-d₆) δ 7.23 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.98–6.10 (m, 1H), 5.36 (dq, 1H, J = 1.5, 17.1 Hz), 5.21 (dq, 1H, J = 1.4, 10.4 Hz), 4.73 (dt, 1H, J = 1.6, 5.5 Hz), 3.87 (s, 3H).

[0045] 製造例 6 4,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-3-メトキシ安息香酸アリルエステル (7) の合成

[化60]

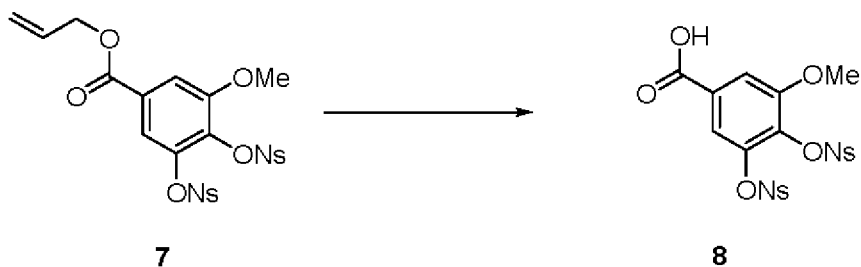


0 ° C で、6 (3.50 g, 15.6 mmol) に CH₃CN 35 mL、Et₃N (9.8 ml, 70.3 mmol)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (7.62 mg, 34.3 mmol) を加え、0 ° C で 1.5 時間攪拌した。2M HCl を加えた後、CH₂Cl₂ で三回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、無色固体の 7 を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン-d₆) δ 7.95–8.14 (m, 8H), 7.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 5.97–6.12 (m, 1H), 5.39 (dq, 1H, J = 1.6, 17.3 Hz), 5.28 (dq, 1H, J = 1.3, 10.6 Hz), 4.82 (dt, 1H, J = 1.6, 5.5 Hz), 3.74 (s, 3H).

[0046] 製造例 7 4,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-3-メトキシ安息香酸 (8) の合成

[化61]



7 (4.00 g, 6.71 mmol) にTHF 33 mL、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (375 mg, 0.335 mmol) を加えた。その後 p-トルエンスルフィン酸ナトリウム (1.5 g, 8.05 mmol)、H₂O 16mL を加え

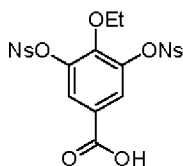
、1 時間攪拌した。CH₂Cl₂ と 飽和 NaHCO₃ を加えた後、H₂O で三回抽出し、2M HCl を加えた後、CH₂Cl₂ で三回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥、減圧下濃縮し、黄色結晶の 8 (3.53 g, 95% for 2 steps) を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン) δ 7.90–8.13 (m, 8H), 7.68 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.72 (s, 3H).

[0047] 製造例 8 3,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-4-エトキシ安息香酸 (9) の合成

製造例 2、3 および 4 と同様にして、ただしヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて、9を得た。

[化62]

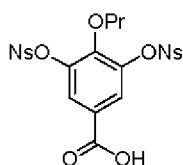


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.15 (m, 2H), 7.94 – 8.05 (m, 6H), 7.80 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0048] 製造例 9 3,5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホキシ)-4-プロポキシ安息香酸 (10) の合成

製造例 2、3 および 4 と同様にして、ただしヨウ化メチルの代わりにヨウ化プロピルを用いて、10を得た。

[化63]

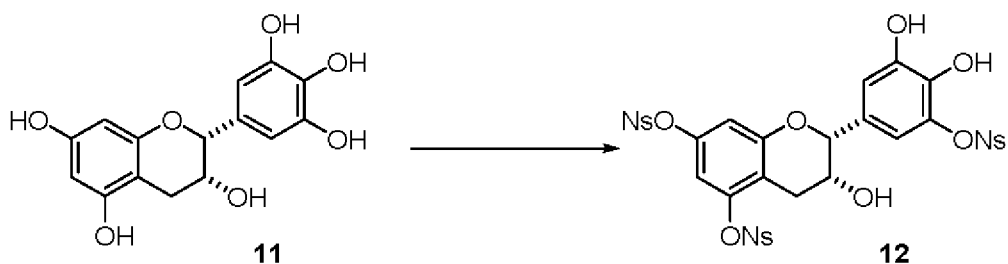


¹H NMR (270 MHz, アセトン) δ 7.93 – 8.15 (m, 8H), 7.73 (s

, 2H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.38 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0049] 実施例 1 ((2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート) (12) の合成

[化64]



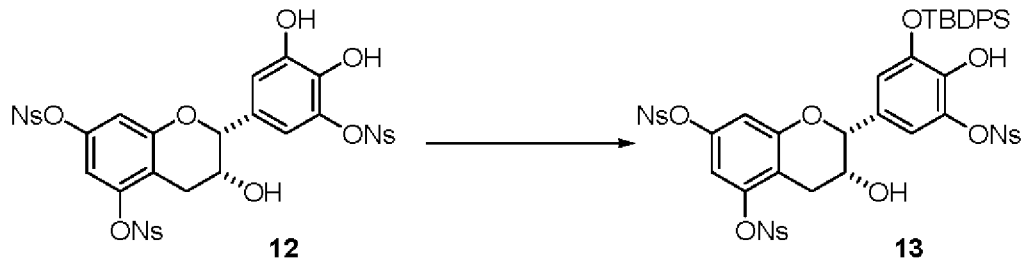
ホウ酸(4.64g, 80.3mmol)にNaOH 800mg、H₂O 160mlを加えた後、11 (492mg, 1.61mmol)を加え、pH 8.96とした。トルエン16mlに溶かした2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.06g, 4.83mmol)を30分かけ滴下し、室温で3時間攪拌した。2M HClを加えた後、EtOAcで三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=99:1 - 97:3)により精製し、黄色固体の12 ((2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 560 mg, 40%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80-8.08 (m, 12H), 6.95 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.69 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.58 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.46 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 4.97 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.87 (m, 2H)

[0050] 実施例 2 (2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン

-5, 7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート) (3)の合成

[化65]

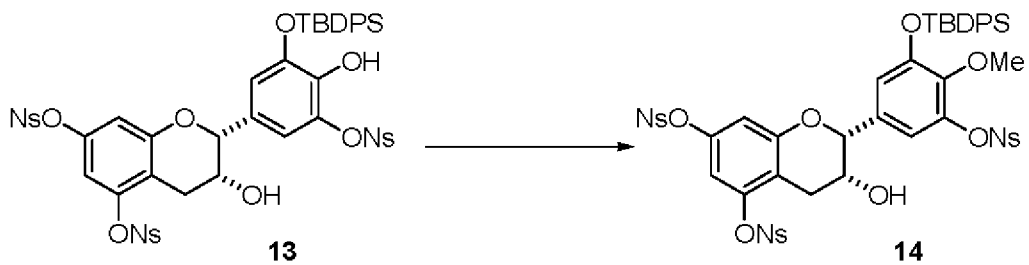


-20°Cで12 (200mg, 0.182mmol)にCH₃CN 400 μL、Et₃N(196 μl, 1.09mmol)、TBDPSCI (197mg, 0.545mmol)を加え、-20°Cで3時間攪拌した。2M HClを加えた後、CH₂Cl₂で三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:n-ヘキサン=1:1)により精製し、黄色固体の13 ((2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 211 mg, 83%)を得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.36-8.13 (m, 23H), 6.77 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.51 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.43 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 6.37 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 5.91 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)

[0051] 実施例3 (2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート) (14)の合成

[化66]

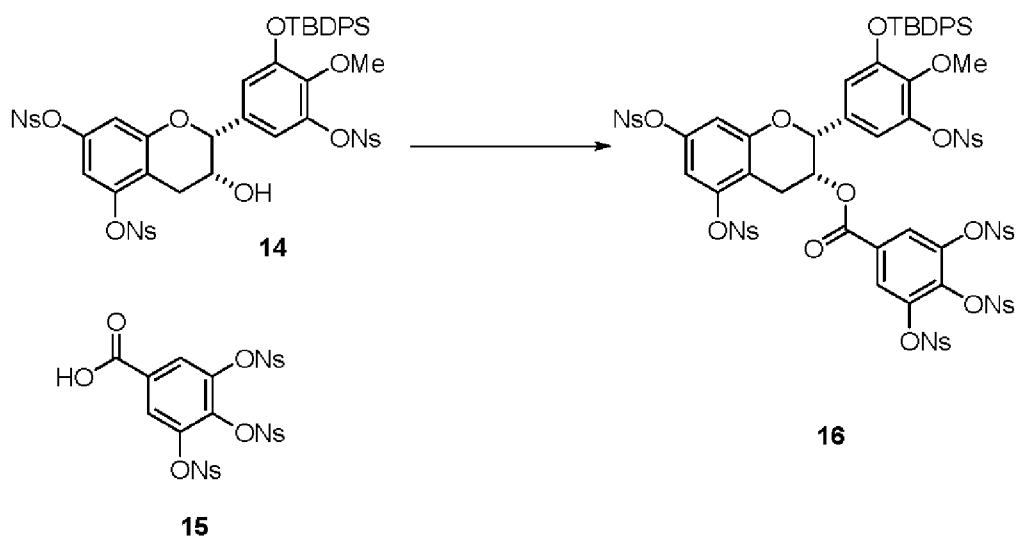


0°Cで13 (125mg, 0.11mmol)にCH₃CN 1mL、CH₂N₂ (Et₂O溶液)を加え、0°Cで10分間攪拌した。AcOHを加えた後、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:n-ヘキサン=1:1)により精製し、黄色固体の14 ((2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 115 mg, 91%)を得た。

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.36-8.08 (m, 22H), 6.71 (d, m, J= 1.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.43 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H, J=17.7, 2.4 Hz), 2.80 (dd, 1H, J= 17.7, 4.0 Hz), 1.09 (s, 9H)

[0052] 実施例4 (2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート (16)の合成

[化67]

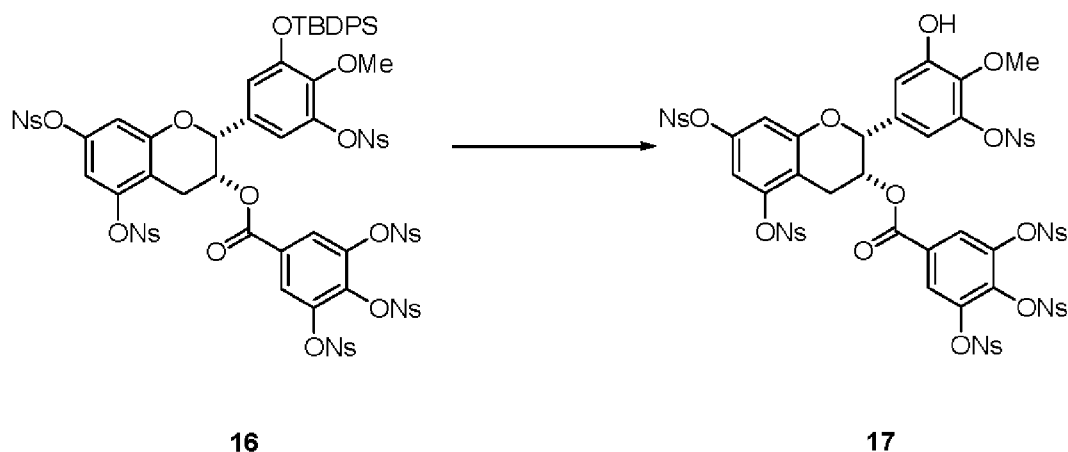


14 (100mg, 0.0897mmol)に、 CH_3CN 500 μL 、15 (130mg, 0.180mmol; 没食子酸のフェノール性水酸基をニトロフェニルスルホニルオキシで保護することにより製造)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (51.6mg, 0.269mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.1mg, 0.00897mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた後、 CH_2Cl_2 で三回抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えた後、 CH_2Cl_2 で三回抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :*n*-ヘキサン=9:1)により精製し、無色固体の16 ((2*R*, 3*R*)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5, 7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル3, 4, 5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート), 140 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 7.34–8.03 (m, 34H), 6.68 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 5.04 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, $J=18.0, 4.6$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J=18.0, 1.5$ Hz), 1.02 (s, 9H)

[0053] 実施例 5 (2R, 3R)-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル 3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート (17) の合成

[化68]

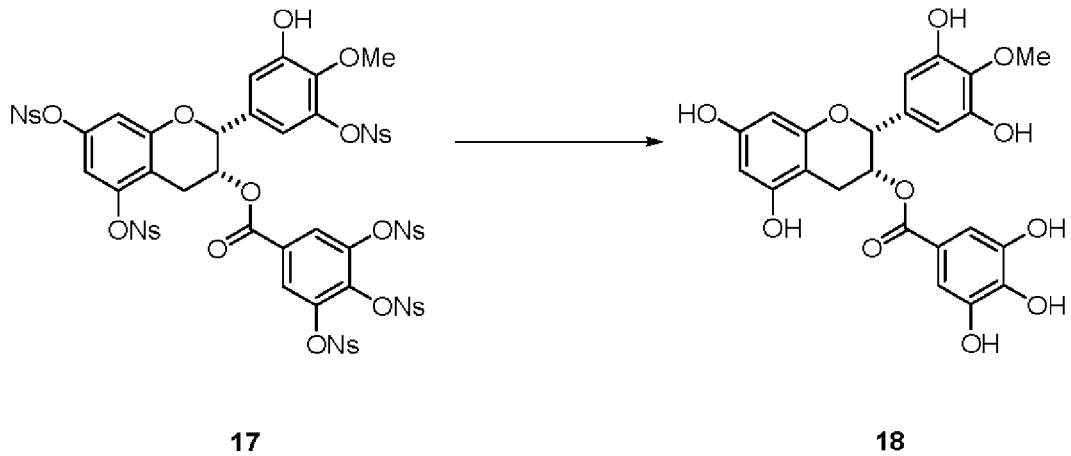


0°Cで16 (400mg, 0.220mmol)に、THF 4.6mL、AcOH (37.7 μ L, 0.661mmol)を加え、その後、TBAF (265.8 μ l, 1M THF溶液)を加え、0°Cで15分間攪拌した。水を加え、CH₂Cl₂で三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:n-ヘキサン=1:1)により精製し、白色固体の17 ((2R, 3R)-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル 3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート), 320 mg, 85%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.62-8.07 (m, 24H), 7.57 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.82 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.69 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 5.50 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, J= 18.3, 4.3 Hz), 3.03 (dd, 1H, J= 18.3, 2.4 Hz)

[0054] 実施例 6 (2R, 3R)-2-(3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒド

ロキシクロマン-3-イル 3,4,5-トリヒドロキシベンゾエート (18) の合成
[化69]

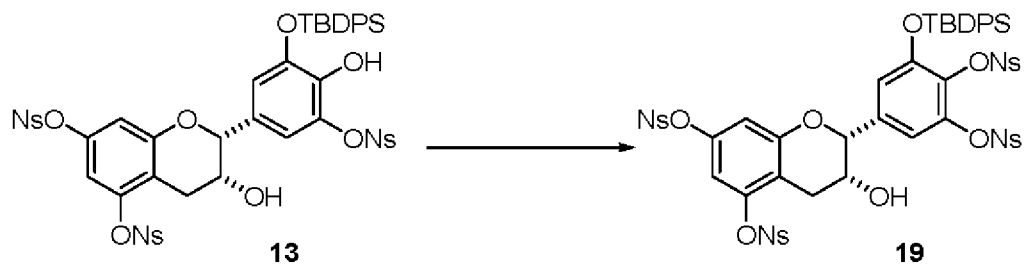


0°CでCs₂CO₃ (55.6mg, 0.237mmol)に、CH₃CN 300μL、PhSH (17.5μl, 0.237mmol)を加えた。その後、17 (15mg, 0.00948mmol)を加え、0°Cで3.5時間攪拌した。2M HCl水溶液を加えた後、EtOAcで三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=100:0 - 93:7)により精製し、無色固体の18 ((2R,3R)-2-(3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3,4,5-トリヒドロキシベンゾエート), 4.0mg, 90%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD-d₆) δ 6.84 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H, J=17.1, 4.6 Hz), 2.75 (dd, m, J= 17.1, 2.3 Hz)

[0055] 実施例7 (2R,3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイル ビス(2-ニトロベンゼンスルホネート) (19) の合成

[化70]

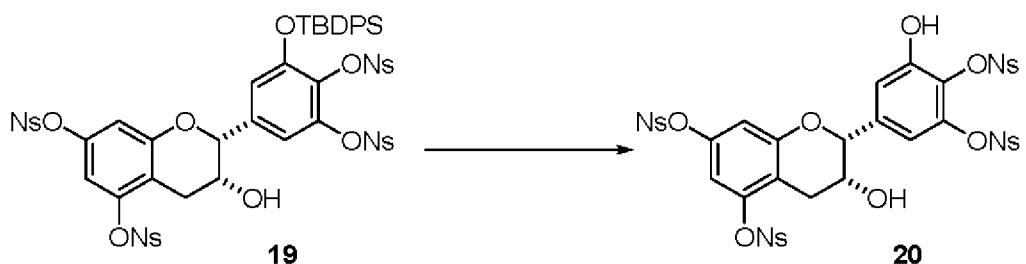


-20°Cで、13 (650mg, 0.591mmol)に、CH₃CN 5mL、Et₃N (165μl, 1.30mmol)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(131mg, 0.650mmol)を加え、-20°Cで1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を加えた後、CH₂Cl₂で三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)により精製し、無色固体の19 ((2R,3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシクロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 723 mg, 95%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン-d₆) δ 7.36-8.14 (m, 26H), 7.14 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.75 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.73 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 5.11 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)

[0056] 実施例 8 (2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート) (20) の合成

[化71]

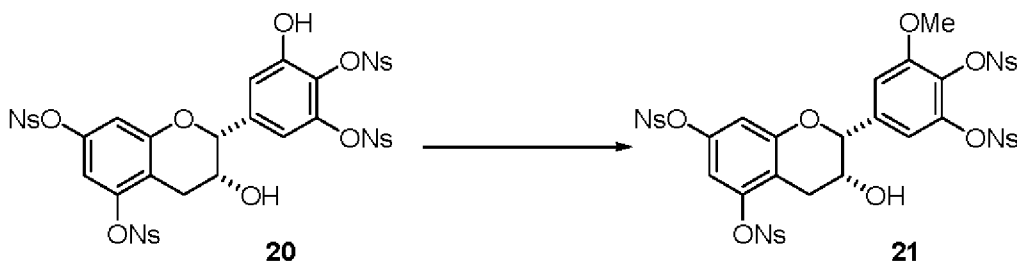


0°Cで、19 (60.0mg, 0.0467mmol)に、THF 2.0mL、AcOH (8.4 μ l, 0.0560mmol)を加え、その後TBAF (56.4 μ l, 1M THF溶液)を加え、0°Cで15分間攪拌した。水を加え、CH₂Cl₂で三回抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)により精製し、白色固体の20 ((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 42 mg, 86%)を得た。

¹H-NMR (270MHz, アセトン-d₆) δ 7.86-8.13 (m, 17H), 7.17 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.78 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.74 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 6.50 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 5.12 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 2H)

[0057] 実施例9 (2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)(21)の合成

[化72]



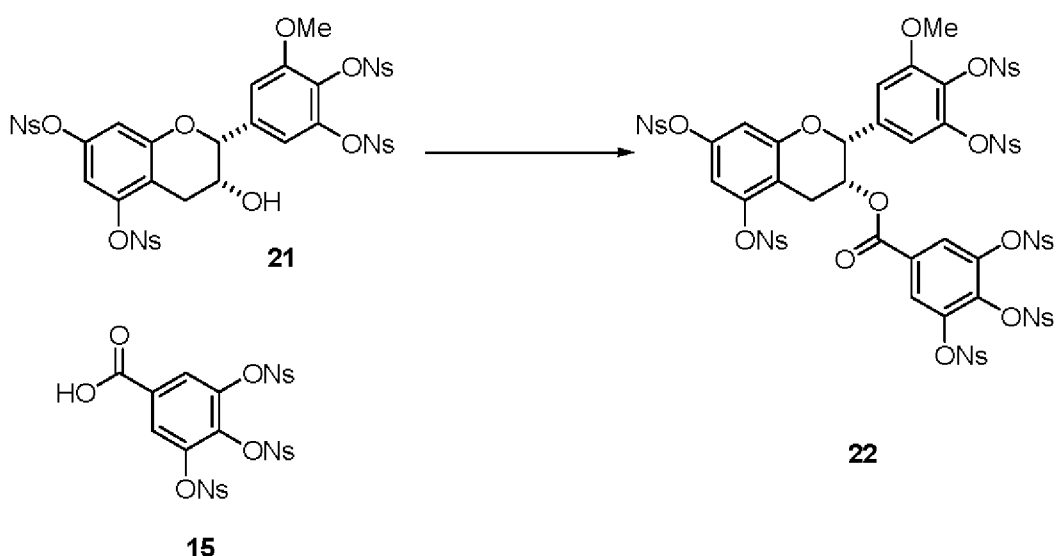
0°Cで、20 (250mg, 0.11mmol)にCH₃CN 3mL、CH₂N₂ (Et₂O溶液)を加え、0°Cで10分間攪拌した。AcOHを加えた後、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:n-ヘキサン=6:4)により精製し、黄色固体の21 ((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-5,7-ジイルビス(2-ニトロベンゼンスルホネート)), 232 mg, 91%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, アセトン-d₆) δ 7.90-8.13 (m, 16H), 7.30 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 6.94 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.77 (d, 1H, J=

2.6 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 5.21 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.94-2.98 (m, 2H)

[0058] 実施例 10 (2R, 3R)-2-(3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル 3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート (22) の合成

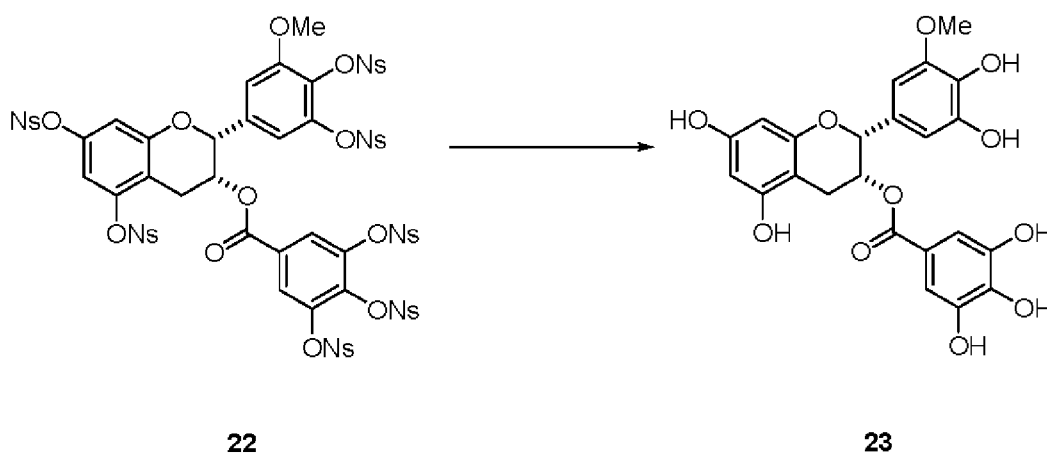
[化73]



21 (120mg, 0.113mmol)に、 CH_3CN 100 μL 、15 (205mg, 0.283mmol; 没食子酸のフェノール性水酸基をニトロフェニルスルホニルオキシで保護することにより製造)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (81.8mg, 0.424mmol)、ジメチルアミノピリジン (1.7mg, 0.0143mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた後、 CH_2Cl_2 で三回抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :*n*-ヘキサン=9:1)により精製し、無色固体の22 ((2R, 3R)-2-(3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル 3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート), 135 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, アセトン- d_6) δ 7.81–8.16 (m, 28H), 7.69 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=1.3$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=1.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 5.81 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.08–3.37 (m, 2H)

[0059] 実施例 1 1 ((2R, 3R)-2-(3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 4, 5-トリヒドロキシベンゾエート (23) の合成 [化74]



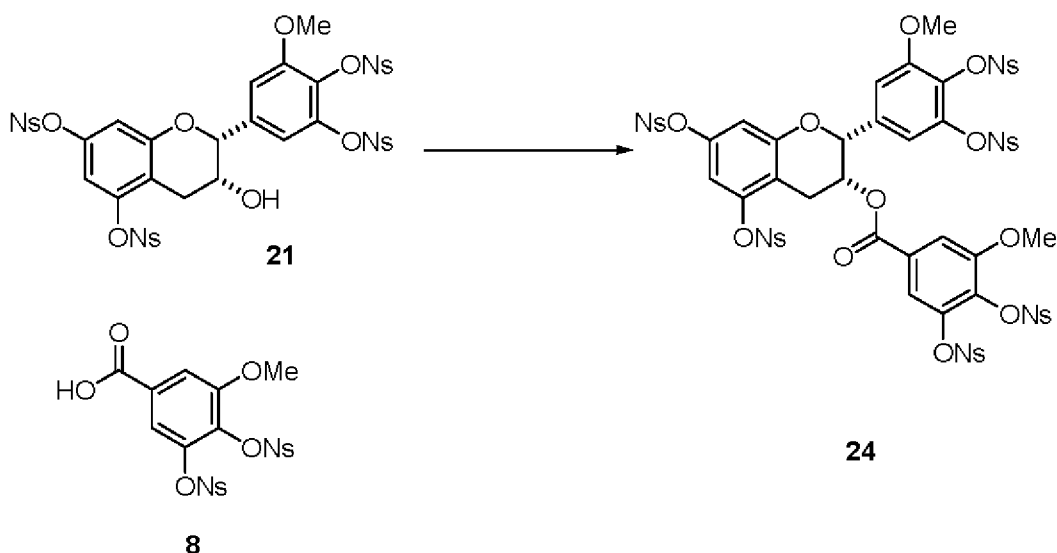
0°Cで、 Cs_2CO_3 (366mg, 0.0339mmol) に CH_3CN 600 μL 、PhSH (116 μl , 0.848mmol) を加えた。その後、22 (60.0mg, 0.848mmol) を加え、0°Cで3.5時間攪拌した。2M HCl水溶液を加えた後、EtOAcで三回抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=100:0 - 93:7)により精製し、無色固体の23 ((2R, 3R)-2-(3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 4, 5-トリヒドロキシベンゾエート), 10.1mg, 63%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ 7.05 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.51 (s, 2H), 5.97 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 5.95 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 5.49 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H, $J=17.1, 4.6$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J=17.1, 3.0$ Hz)

[0060] 実施例 1 2 ((2R, 3R)-5, 7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)-2-(3,

4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-3-イル
3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート
(24) の合成

[化75]

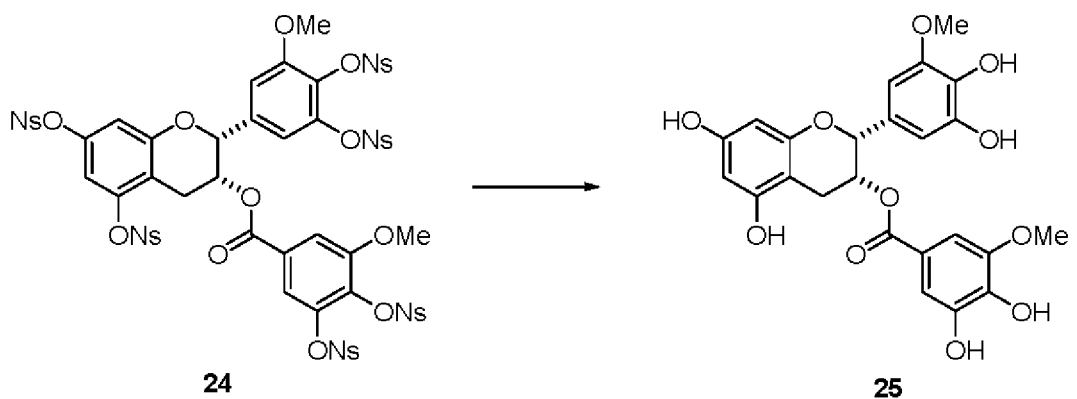


21 (20.0 mg, 18.8 μmol) に CH_3CN 250 μL 、8 (20.9 mg, 37.7 μmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(10.8 mg, 56.3 μmol)、ジメチルアミノピリジン (0.2 mg, 1.88 μmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた後、 CH_2Cl_2 で三回抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えた後、 CH_2Cl_2 で三回抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥、減圧下濃縮した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製し、無色固体の 24 ((2R,3R)-5,7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)-2-(3,4,5-トリス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)クロマン-3-イル 3-メトキシ-4,5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)ベンゾエート, 27.1 mg, 90%) を得た。
 ^1H NMR (270 MHz, アセトン- d_6) δ 7.81–8.17(m, 24H), 7.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.77–5.82 (m, 1

H), 5.56–5.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (d, 1H, J = 17.8, 4.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 18.0, 2.0 Hz)

[0061] 実施例 13 ((2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゾエートの合成

[化76]



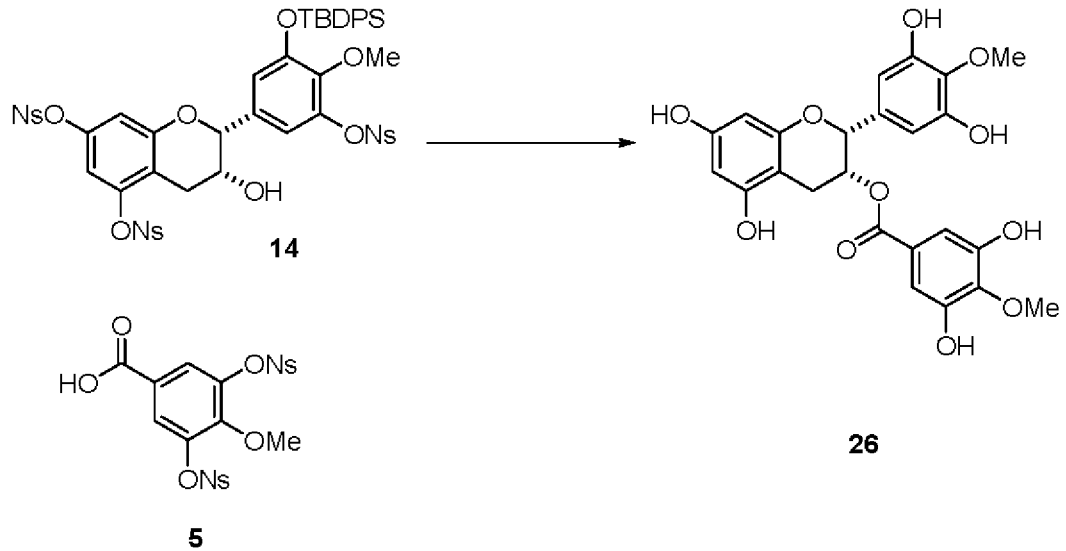
0 °C で Cs₂CO₃ (66.0 mg, 0.203 mmol) に CH₃CN 300 μL、2-アミノベンゼンチオール (21.7 μl, 0.203 mmol) を加えた。その後 24 (27.0 mg, 0.0169 mmol) を加え、0 °C で 3.0 時間攪拌した。2M HCl 水溶液を加えた後、EtOAc で三回抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥、減圧下濃縮した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 98 : 2 から 93 : 7) により精製し、無色固体の 25 ((2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート, 7.1 mg, 86%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.10 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 5.96 (s, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J = 17.2

, 4.6 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 17.2, 1.7 Hz).

[0062] 実施例 14 ((2R, 3R)-2-(3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート (26))の合成

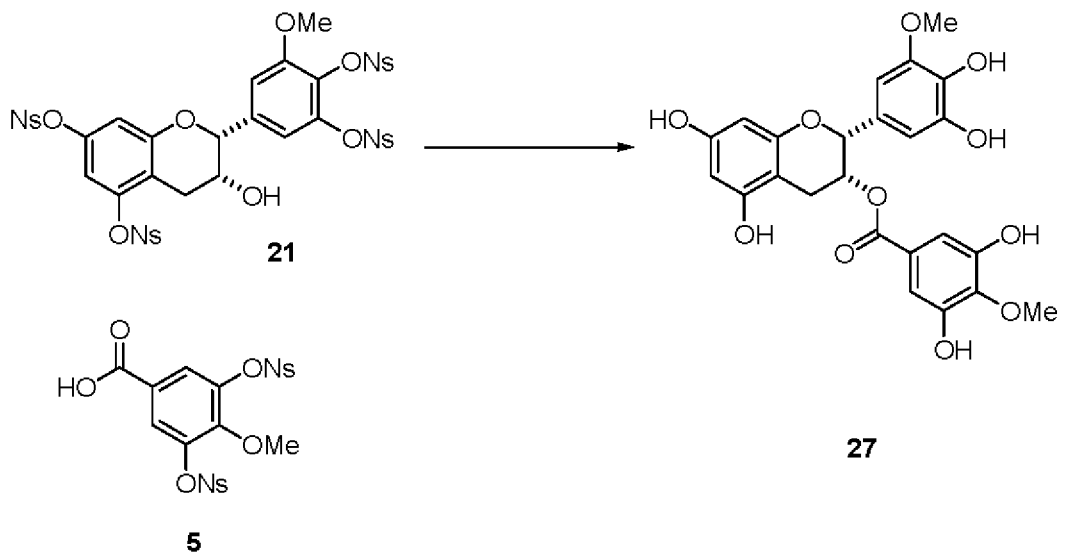
[化77]



実施例 4 と同様にして、ただし、15の代わりに3, 5-ビス(2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)-4-メトキシ安息香酸 (5) を用いて(2R, 3R)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-メトキシ-5-(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)フェニル)-5, 7-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)クロマン-3-イル3, 5-ビス(2-ニトロフェニルスルホニルオキシ)-4-メトキシベンゾエートを製造する。次に、実施例 5 および 6 と同様にして保護基を除去して、26 ((2R, 3R)-2-(3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート)を得る。

[0063] 実施例 15 ((2R, 3R)-2-(3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート (27))の合成

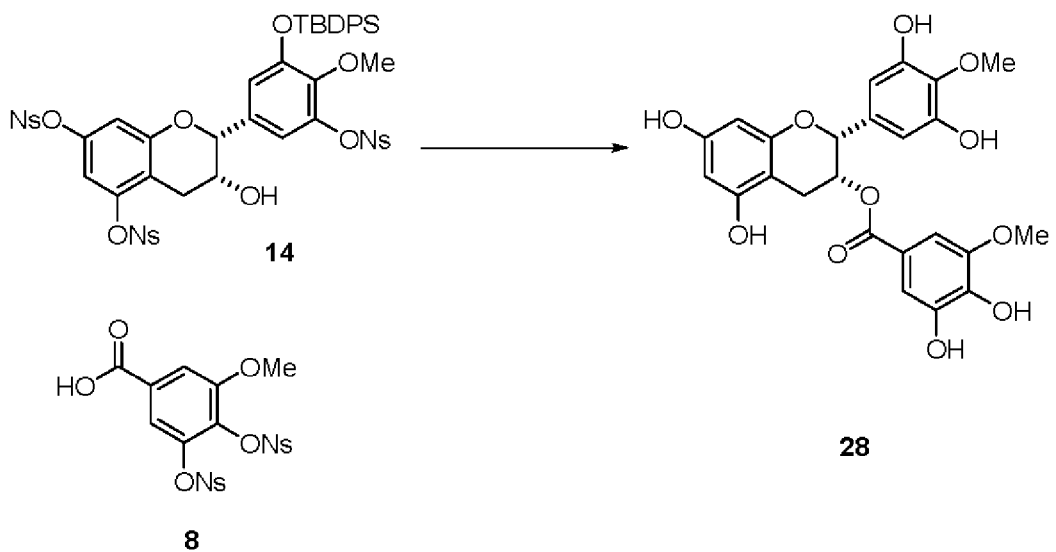
[化78]



実施例 1 2 および 1 3 と同様にして、21 および 5 から、27 ((2R, 3R)-2-(3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート)を得る。

[0064] 実施例 1 6 ((2R, 3R)-2-(3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート (28))の合成

[化79]

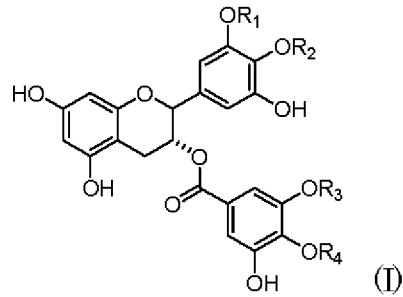


実施例 14 と同様にして、14 および 8 から、28 (2R, 3R)-2-(3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-5, 7-ジヒドロキシクロマン-3-イル 3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゾエート を得る。

請求の範囲

[請求項1] 次式(I) :

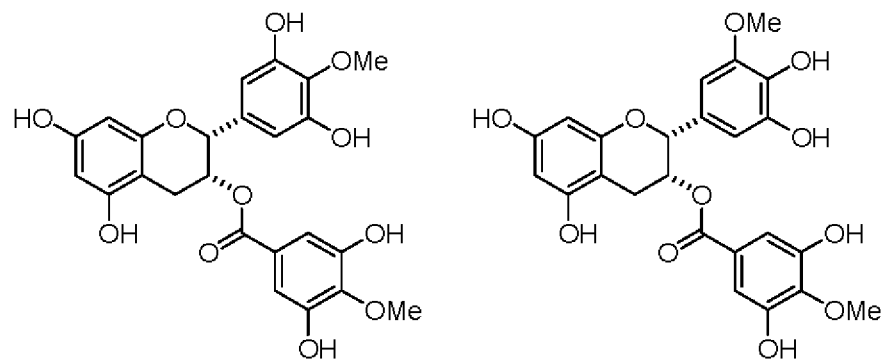
[化80]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；

ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはなく、下記の化合物は除かれる) :

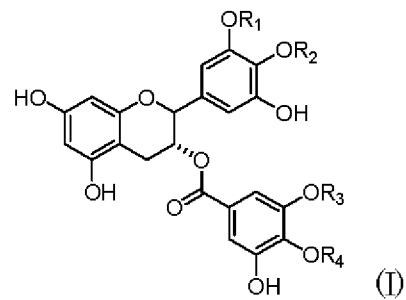
[化81]



で表されるアルキル化カテキンまたはその塩。

[請求項2] 次式(I) :

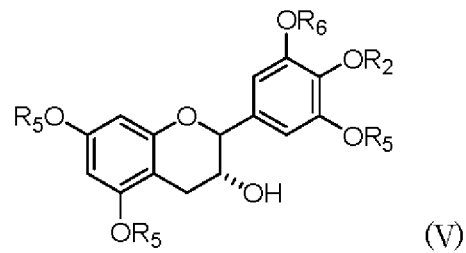
[化82]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩の合成中間体である次式(V)：

[化83]

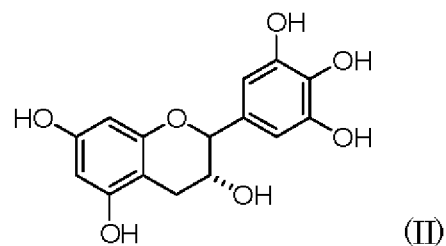


(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基であり、 R_6 はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を製造する方法であって、

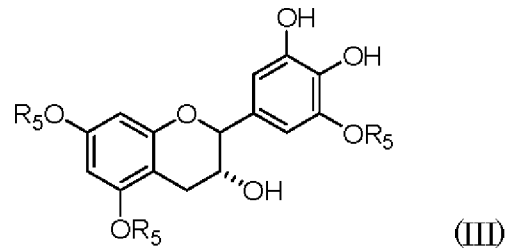
(a) 次式(II)：

[化84]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリールホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III)：

[化85]



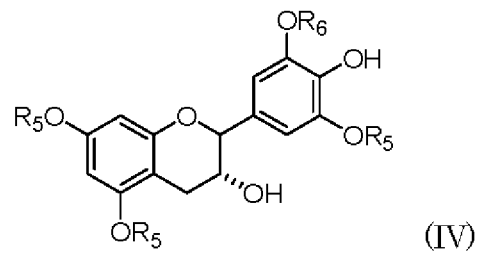
(式中、R₅は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV)

：

[化86]

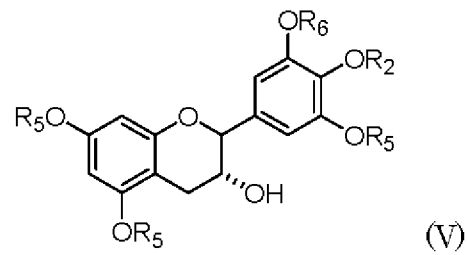


(式中、R₅は水酸基の保護基であり、R₆はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c) 式(IV)の化合物をO-アルキル化剤と反応させて、次式(V)：

[化87]



(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

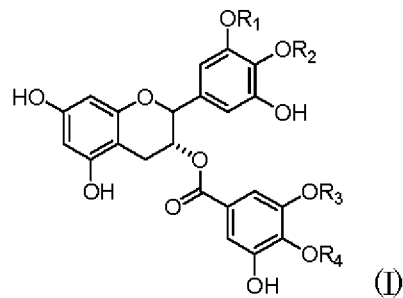
で表される化合物を形成する；

の各工程を含む方法。

[請求項3]

次式(I)：

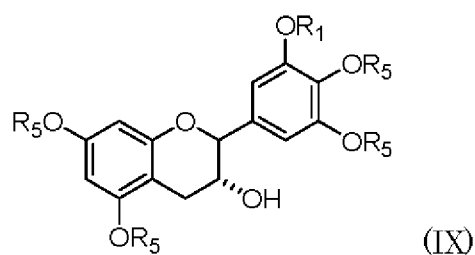
[化88]



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩の合成中間体である次式(IX)：

[化89]

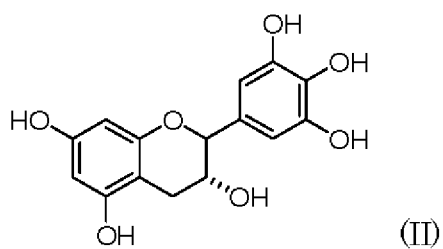


(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を製造する方法であって、

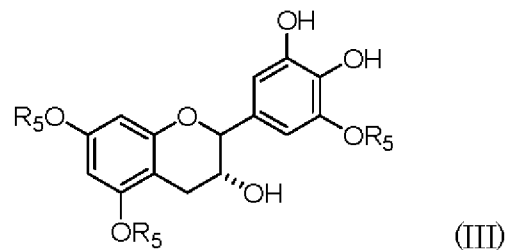
(a) 次式(II) :

[化90]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリアルホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III) :

[化91]



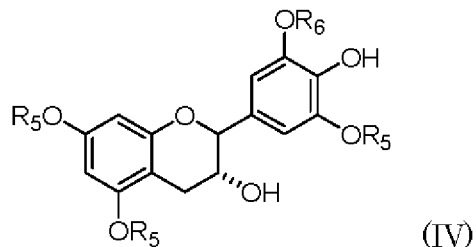
(式中、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し ;

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV)

:

[化92]



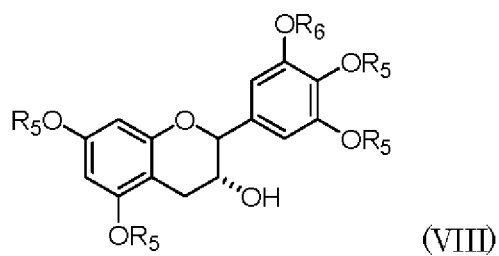
(式中、 R_5 は水酸基の保護基であり、 R_6 はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c') 式(IV)の化合物のB環の4位の水酸基を保護して、式(VIII)

:

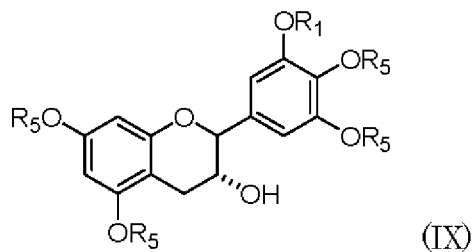
[化93]



(式中、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

の化合物を形成し、次に保護基 R_6 を除去した後、O-アルキル化剤と反応させて、次式(IX)：

[化94]



(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基

の保護基である)

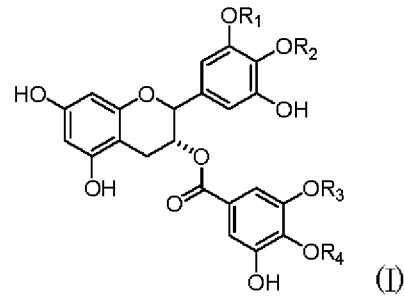
で表される化合物を形成する；

の各工程を含む方法。

[請求項4]

次式(I)：

[化95]

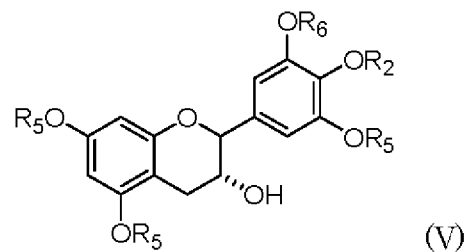


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩を製造する方法であって、

(d) 式(I)において R_1 が水素であり、 R_2 がアルキルである場合には、式(V)

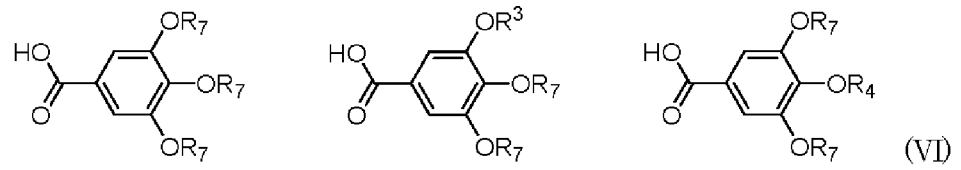
[化96]



(式中、 R_2 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

で表される化合物と、次式(VI)：

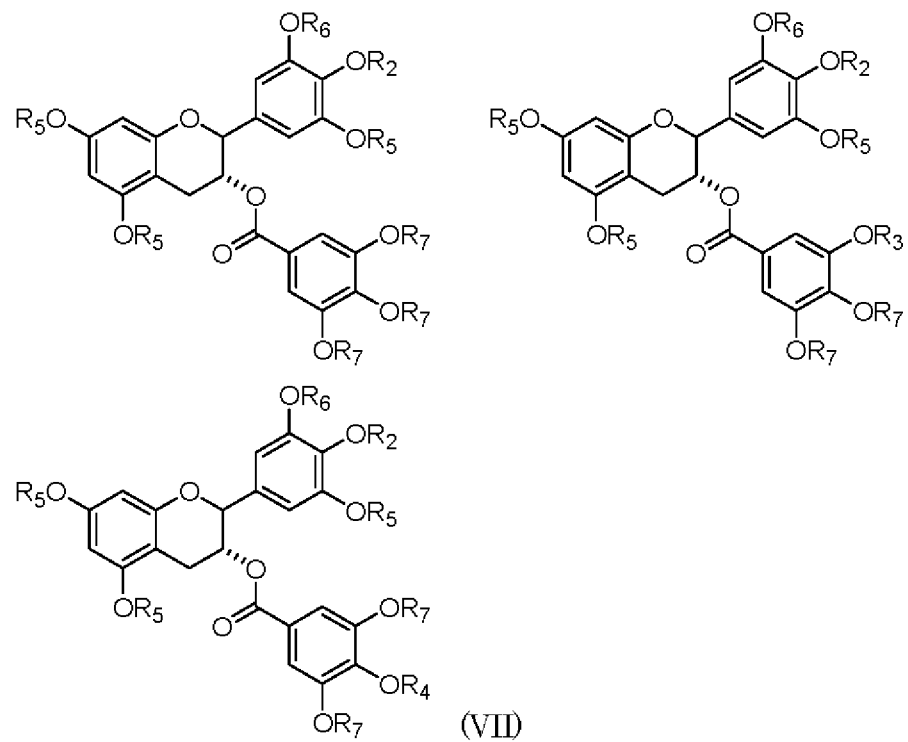
[化97]



(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式(VII)：

[化98]



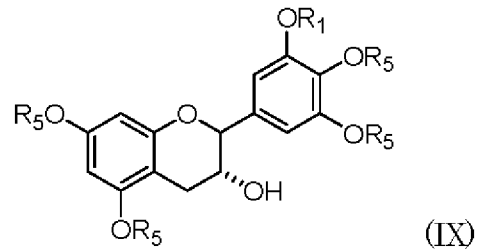
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(d') 式(I)において R_1 がアルキルであり、 R_2 が水素である場合

には、次式 (IX) :

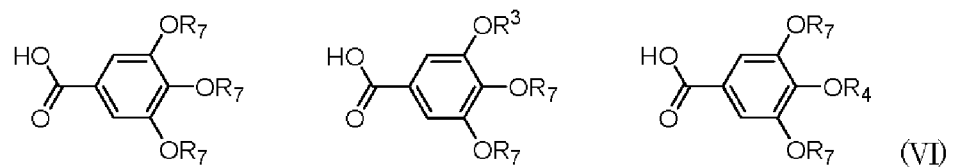
[化99]



(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物と、次式 (VI) :

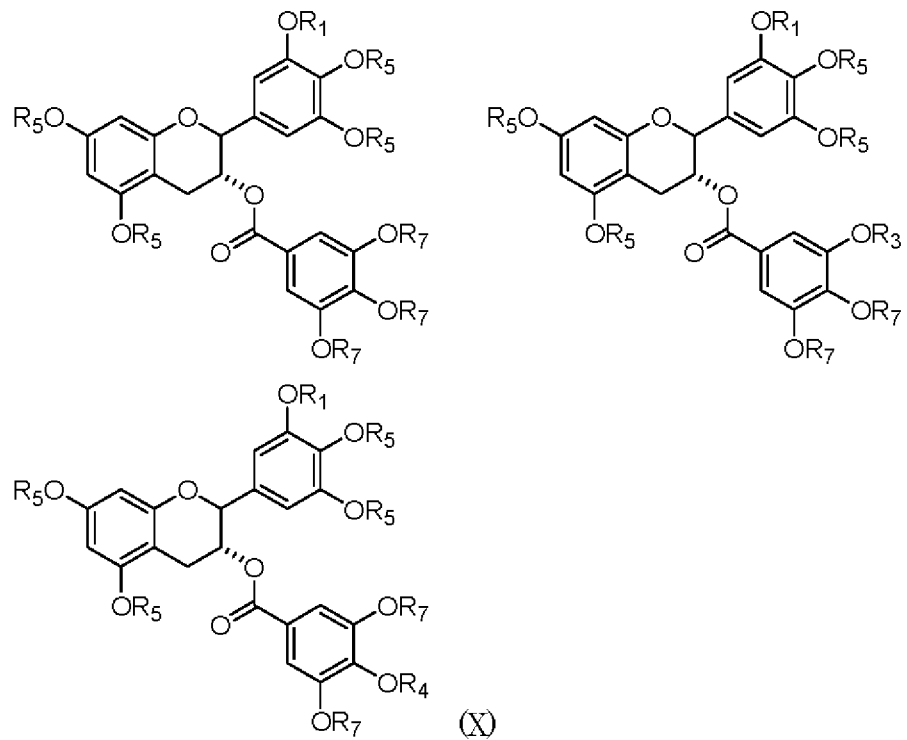
[化100]



(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式 (X) :

[化101]



(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

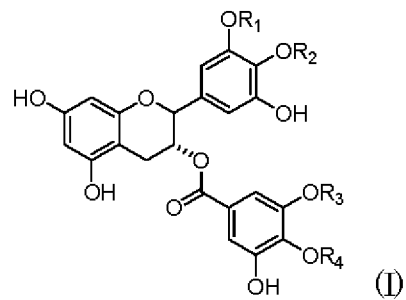
(e) 工程(d)からの式(VII)の化合物、または工程(d')からの式(X)の化合物から保護基 R_5 、 R_6 および R_7 を除去して、式(I)の化合物を得る；

の各工程を含む方法。

[請求項5]

次式(I)：

[化102]

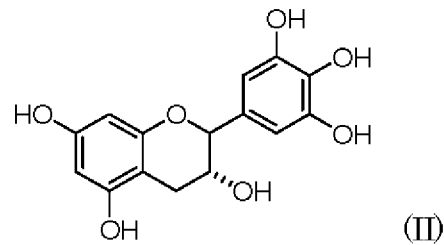


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、互いに独立して、水素、メチル、エチルまたはプロピルを表す；ただし、 R_1 と R_2 は同時に水素であることはない)

で表されるアルキル化カテキンまたはその塩を製造する方法であって、

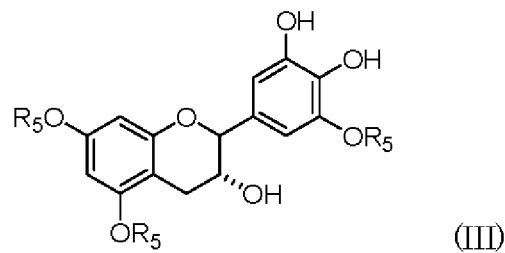
(a) 次式(II)：

[化103]



で表される化合物を、アルカリ条件下で、ホウ酸またはアリアルホウ酸の存在下で、フェノール水酸基を保護して、次式(III)：

[化104]



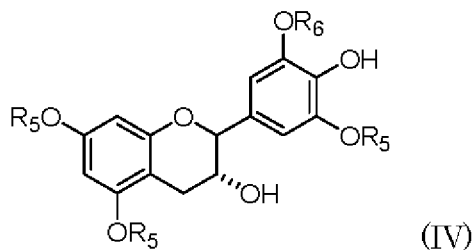
(式中、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(b) 式(III)の化合物のB環の3位の水酸基を保護して、次式(IV)

:

[化105]

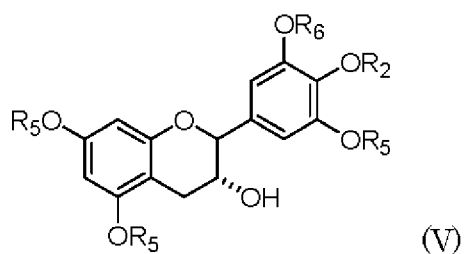


(式中、R₅は水酸基の保護基であり、R₆はtert-ブチルジフェニルシリルを表す)

で表される化合物を形成し；

(c) 式(I)においてR₁が水素であり、R₂がアルキルである場合には、式(IV)の化合物をO-アルキル化剤と反応させて、次式(V)：

[化106]

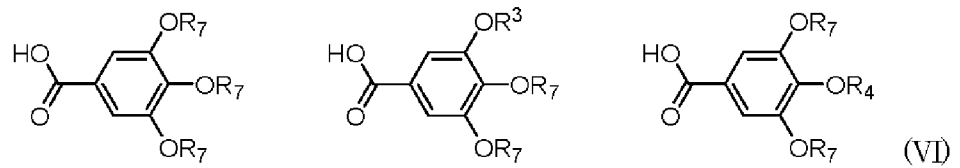


(式中、R₂はメチル、エチルまたはプロピルであり、R₅およびR₆は式(IV)で定義したとおりである)

で表される化合物を形成し；

(d) 式(V)の化合物と、次式(VI)：

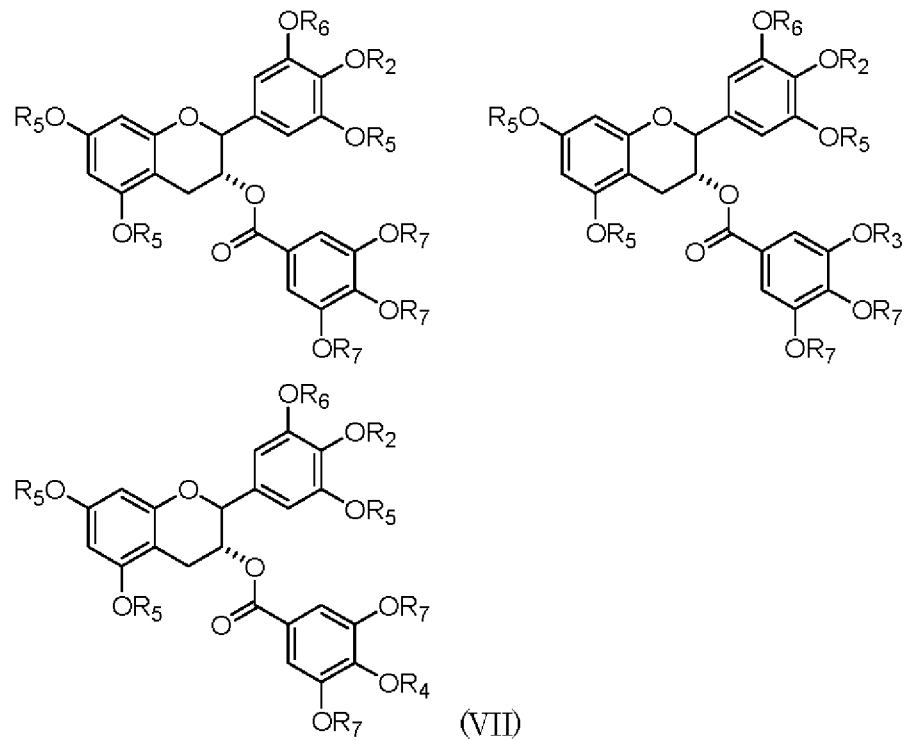
[化107]



(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次式(VII)：

[化108]



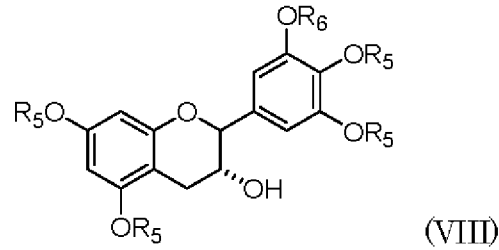
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

(c') 式(I)において R_1 がアルキルであり、 R_2 が水素である場合

には、式(IV)の化合物のB環の4位の水酸基を保護して、式(VIII)：

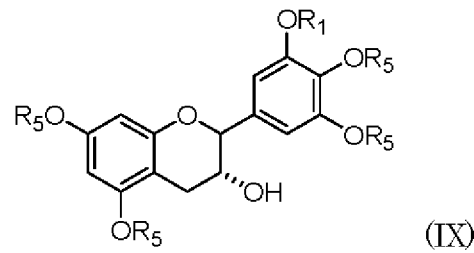
[化109]



(式中、 R_5 および R_6 は式(IV)で定義したとおりである)

の化合物を形成し、次に保護基 R_6 を除去した後、O-アルキル化剤と反応させて、次式(IX)：

[化110]

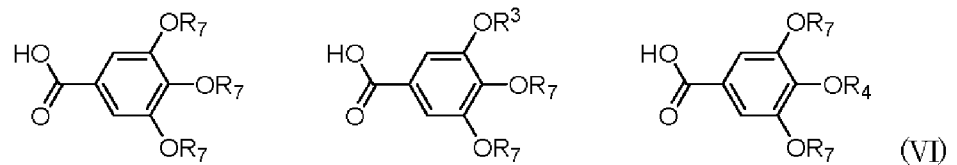


(式中、 R_1 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は水酸基の保護基である)

で表される化合物を形成し；

(d') 式(IX)の化合物と、次式(VI)：

[化111]

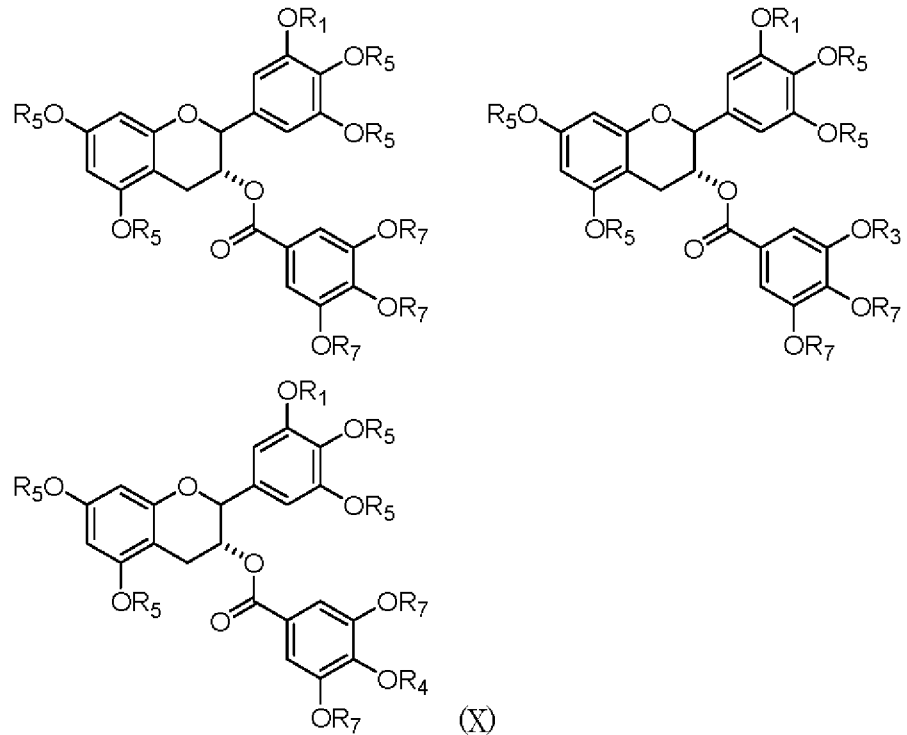


(式中、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物とを、縮合剤の存在下で反応させて、次

式(X) :

[化112]



(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は式(IV)で定義したとおりであり、 R_7 は水酸基の保護基である)

のいずれかで表される化合物を形成し；

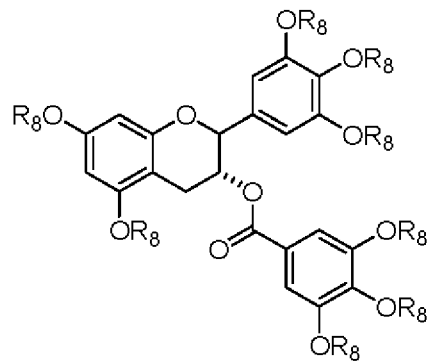
(e) 工程(d)からの式(VII)の化合物、または工程(d')からの式(X)の化合物から保護基 R_5 、 R_6 および R_7 を除去して、式(I)の化合物を得る；

の各工程を含む方法。

[請求項6] 工程(e)において、保護基 R_5 、 R_6 および R_7 の除去が、アミノチオフェノールを用いて行われる、請求項4記載の方法。

[請求項7] 次式(XI) :

[化113]



(式中、R₈は、水素、アルキル、または水酸基の保護基 2-ニトロベンゼンスルホニルである)

で表される化合物の水酸基の保護基を脱保護する方法であって、式(XI)の化合物をアミノチオフェノールと接触させることを含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/006733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D311/62 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D311/00-311/62

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WAN, S.B., <i>et al.</i> , Regiospecific and enantioselective synthesis of methylated metabolites of tea catechins, <i>Tetrahedron</i> , 62, pp.5897-5904 (2006), particularly, compound 11, scheme 3	1 2-7
X	LANDIS-PIWOWAR, K.R., <i>et al.</i> , Methylation suppresses the proteasome-inhibitory function of green tea polyphenols, <i>J. Cell. Physiol.</i> , 213, pp.252-260 (2007), particularly, fig. 2	1
X	JP 2007-070338 A (Kyushu University), 22 March 2007 (22.03.2007), table 1; examples; fig. 2 (Family: none)	1

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 January, 2010 (05.01.10)Date of mailing of the international search report
19 January, 2010 (19.01.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/006733

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/054500 A1 (National Agriculture and Bio-oriented Research Organization), 26 May 2006 (26.05.2006), entire text; particularly, example 4 & JP 2006-141242 A & EP 1813674 A1 & CN 101061222 A & US 2008/318272 A1	1
P,X	AIHARA, Y., et al., Regioselective synthesis of methylated epigallocatechin gallate via nitrobenzenesulfonyl (Ns) protecting group, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, pp.4171-4174 (2009), entire text	1-7
P,X	JP 2009-227621 A (Shizuoka-Ken Koritsu Daigaku Hojin), 08 October 2009 (08.10.2009), entire text (Family: none)	1-7
A	VAN DYK, M.S., et al., Selective O-methylation of polyhydroflavan-3-ols via benzyl carbonates, Tetrahedron Lett., 31(18), pp.2643-2646 (1990)	2-7
A	MATOBA, M., et al., Application of odorless thiols for the cleavage of 2- and 4-nitrobenzenesulfonamides, Synth. Commun., 38, pp.1194-1200 (2008)	2-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D311/62 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D311/00-311/62

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WAN, S. B., <i>et al.</i> , Regiospecific and enantioselective synthesis of methylated metabolites of tea catechins, Tetrahedron, 62,	1
A	pp. 5897-5904 (2006), 特に化合物 11, Scheme 3	2-7
X	LANDIS-PIWOWAR, K. R., <i>et al.</i> , Methylation suppresses the proteasome-inhibitory function of green tea polyphenols, J. Cell. Physiol., 213, pp. 252-260 (2007), 特に Fig. 2	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.01.2010

国際調査報告の発送日

19.01.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4P

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2007-070338 A (国立大学法人九州大学) 2007. 03. 22, 表 1, 実施例, 図 2 (ファミリーなし)	1
X	WO 2006/054500 A1 (独立行政法人 農業・生物系特定産業技術研究 機構) 2006. 05. 26, 全文, 特に実施例 4 & JP 2006-141242 A & EP 1813674 A1 & CN 101061222 A & US 2008/318272 A1	1
P X	AIHARA, Y., <i>et al.</i> , Regioselective synthesis of methylated epigallocatechin gallate via nitrobenzenesulfonyl (Ns) protecting group, <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 19, pp.4171-4174 (2009), 全文	1 - 7
P X	JP 2009-227621 A (静岡県公立大学法人) 2009. 10. 08, 全文 (ファミリーなし)	1 - 7
A	VAN DYK, M.S., <i>et al.</i> , Selective <i>O</i> -methylation of polyhydroflavan-3-ols via benzyl carbonates, <i>Tetrahedron Lett.</i> , 31(18), pp.2643-2646 (1990)	2 - 7
A	MATOBA, M., <i>et al.</i> , Application of odorless thiols for the cleavage of 2- and 4-nitrobenzenesulfonamides, <i>Synth. Commun.</i> , 38, pp.1194-1200 (2008)	2 - 7