

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-532135

(P2013-532135A)

(43) 公表日 平成25年8月15日(2013.8.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 15/04 (2006.01)</b>	C07H 15/04 C SPD	4C057
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	4C085
<b>A61K 31/7016 (2006.01)</b>	A61K 31/7016	4C086
<b>C07H 1/00 (2006.01)</b>	C07H 1/00	4H045
<b>A61K 39/00 (2006.01)</b>	A61K 39/00 H	
審査請求 有 予備審査請求 未請求		(全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-512727 (P2013-512727)  
 (86) (22) 出願日 平成23年4月8日 (2011.4.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月4日 (2012.12.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2011/000610  
 (87) 国際公開番号 W02011/153815  
 (87) 国際公開日 平成23年12月15日 (2011.12.15)  
 (31) 優先権主張番号 201010202388.5  
 (32) 優先日 平成22年6月9日 (2010.6.9)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 500212103  
 北京大学  
 PEKING UNIVERSITY  
 中華人民共和国 ペキン 100871、  
 ハイディアン ディストリクト、5 ユイ  
 ヒュアン ロード  
 5 Yiheyuan Road, Hai  
 dian District, Bei j i  
 ng 100871 China

(74) 代理人 100139778  
 弁理士 栗原 潔

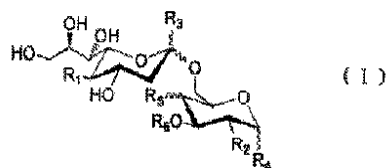
(72) 発明者 葉 新山  
 中華人民共和国 ペキン 100871、  
 ハイディアン ディストリクト、5 ユイ  
 ヒュアン ロード

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアル酸 (α - (2 → 6)) -D-ピラノース誘導体及びその合成方法と応用

(57) 【要約】

本発明はN-アシル基修飾のシアル酸 (α - (2 → 6)) -D-アミノピラノース誘導体及びその合成方法と応用を開示した。本発明において、D-ガラクトース (ブドウ糖) とシアル酸を原料として、式 (I) に示すシアル酸 (α - (2 → 6)) -D-アミノピラノース誘導体を合成するとともに、当該誘導体とキャリアタンパク質或ポリペプチドとをカップリングすることによって糖蛋白 (糖ペプチド) 複合物が得られた。本発明の化合物の構造において、誘導されたアシル基はアセチル基に代わり、構造が新規で、抗腫瘍のワクチンの面でかなり良好な活性が現れた。

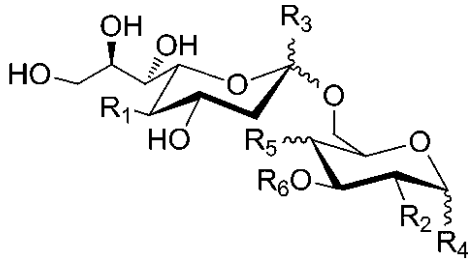


【選択図】 式 (I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

シアル酸 ( - (2 6) ) -D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩であって、その構造式は式 ( I ) によって示され、



10

式 ( I )

R1は、アミド基、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>または-OHから選ばれ、好ましくは、前記のアミド基は-NH C(O)CH<sub>x</sub>Cl<sub>y</sub>、-NHC(O)CH<sub>x</sub>F<sub>y</sub>、-NHC(O)CH<sub>x</sub>Br<sub>y</sub>、-NHC(O)H、-NHC(O)CaH<sub>2a+1</sub>、-NHC(O)CaH<sub>2a</sub>OH、-NHC(O)CbH<sub>2b-1</sub>、-NHC(O)CbH<sub>2b-3</sub>から選ばれ、そのうちに、x或いはyは0、1、2または3から選ばれ、かつx+yは3に等しく、aは1乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、bは2乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、

R2は、アミド基、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>または-OHから選ばれ、好ましくは、前記のアミド基は、-NH C(O)CH<sub>p</sub>Cl<sub>q</sub>、-NHC(O)CH<sub>p</sub>F<sub>q</sub>、-NHC(O)CH<sub>p</sub>Br<sub>q</sub>、-NHC(O)H、-NHC(O)CaH<sub>2a+1</sub>、-NHC(O)CaH<sub>2a</sub>OH、-NHC(O)CbH<sub>2b-1</sub>、-NHC(O)CbH<sub>2b-3</sub>から選ばれ、そのうちにp或いはqは0、1、2または3から選ばれ、且つp+qは3に等しく、aは1乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、bは2乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、

20

R3は、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>M、-C(O)NHOHまたは水素から選ばれ、そのうちに、Mはアルキル、アリール基または複素環であり、R3の空間配向は、エクアトリアル結合またはアキシアル結合であり、

R4は、二重結合、三重結合、アジド、アルデヒド基、保護アルデヒドアセタール、マレイニミド基、メルカプト基、保護メルカプト基、セレノ基、保護セレノ基、-NH<sub>2</sub>または-OHの置換基であり、R4はアリル基であることは好ましく、

R5はOHであり、その空間配向は、アキシアル結合またはエクアトリアル結合であり、

30

R6は水素または -ガラクトース基から選ばれる。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載のシアル酸 ( - (2 6) ) -D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩と、ポリペプチドまたはタンパク質とを接合することによって得られることを特徴とする糖複合物。

## 【請求項 3】

前記の塩はアルカリ付加による塩であることを特徴とする請求項 1 記載のシアル酸 ( - (2 6) ) -D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載のシアル酸 ( - (2 6) ) -D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩を合成する方法であって、

40

シアル酸5-位アミノ基露呈及び/またはアミノガラクトース(ブドウ糖)の2-位アミノ基露呈の化合物を原料として、反応プロモーターの作用で、溶剤中に酸無水物、カルボキシ酸またはカルボキシ酸エステルを利用して、アシル化反応を行うことによって得られることを特徴とする。

## 【請求項 5】

前記原料は、アリル基4-0-(5-アミノ-3, 5-二デオキシ- -D-ピランノイラミン酸基)-2-アセトアミド基-2-デオキシ- -D-ピランガラクトシド、アリル基 4-0-(5-アセトアミド基-3, 5-二デオキシ- -D-ピランノイラミン酸基)-2-アミノ基-2-デオキシ- -D-ピランガラクトシドまたはアリル基 4-0-(5-アミノ-3, 5-二デオキシ- -D-ピランノイラミン酸

50

基)-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-ピランガラクトシドを含み、

前記酸無水物は脂肪酸の酸無水物を含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子または臭素原子の置換基を含み、

前記カルボキシ酸は脂肪酸のカルボキシ酸を含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子または臭素原子の置換基を含み、

前記カルボキシ酸エステルは脂肪酸のカルボキシ酸エステルを含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子及び臭素原子の置換基を含み、

前記反応プロモーターは有機アルカリまたは無機アルカリを採用し、

前記溶剤は、水または有機溶剤である、

ことを特徴とする請求項4記載のシアル酸(β-(2,6))-D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩を合成する方法。 10

【請求項6】

前記酸無水物は無水酢酸、プロピオン酸無水物、n-酪酸無水物、イソ酪酸無水物またはn-カプロン酸無水物を含み、

前記カルボキシ酸は、モノフッ素酢酸、二フッ素酢酸、三フッ素酢酸、モノ塩素酢酸または二塩素酢酸を含み、

前記カルボキシ酸エステルは、モノフッ素酢酸メチル、二フッ素酢酸メチル、三フッ素酢酸メチルまたは二塩素酢酸メチルを含む、

ことを特徴とする請求項5記載のシアル酸(β-(2,6))-D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩を合成する方法。 20

【請求項7】

請求項2記載の前記糖複合物を合成する方法であって、

(1)請求項1記載のシアル酸(β-(2,6))-D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩がオゾンによって酸化されることによってアルデヒド基を含む二糖が得られる、

(2)ステップ(1)で得られたものが還元のアミノ化の条件で、キャリアタンパク質或ポリペプチドとカップリングされることによって、複合物が得られる、ことを特徴とする。

【請求項8】

請求項1記載のシアル酸(β-(2,6))-D-アミノ基ピラノース誘導体またはその塩による、抗腫瘍の薬物を製造する用途。 30

【請求項9】

請求項2記載の前記糖複合物による、抗腫瘍の薬物を製造する用途。

【請求項10】

腫瘍を治療するワクチンであって、有効量の請求項2記載の糖複合物及び医薬学上に許容されるキャリアまたは補助材料によって構成されるワクチン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖類複合物に関わり、特にシアル酸(β-(2,6))-D-アミノピラノース誘導体、及び当該誘導体と蛋白質またはポリペプチドからなる複合物及び上記化合物の合成方法に関わる。尚、本発明は、腫瘍に抗する薬物を製造する面でのこれら化合物の役目にも関わり、腫瘍に抗する糖ワクチン分野に属する。 40

【背景技術】

【0002】

近年に、糖抗原に基づく腫瘍に抗するワクチンは、次第に検討のホットスポットになりつつある(Keding, S. Carbohydrate vaccines. Chem. Eng. News. 2004, 82, 31-35.)。そのうちに、抗原STnは、シアル酸を含有する二糖構造であり、人間の乳癌、結直腸癌、卵巣癌、立腺癌によく表現し、正常の組織の中では、珍しく表現しているので(Holmberg, L. Expert Rev. Vaccines 2004, 3, 655-663.)、腫瘍免疫療法重要な標的になる。カナダBiomira会社は、結直腸癌と乳癌の転移を予防するために、これに基づき、STn-KLH 50

(キーホールリンペットヘモシアニン) カップリング物Theratope (以降にMerkによって買収された)を開発した。しかしながら、III期臨床試験を行った時に、Theratopeを単独に使用した場合、疾患の進展時間と総体生存率を向上させることが不可である一方、それをホルモンと共同で使用する場合のみ、疾患の進展時間を向上させ、5.8カ月から8.3カ月に高めることができることが明らかに分かった。Theratopeにおける腫瘍に抗する活性はホルモンの存在に依存するため、その腫瘍に抗する活性を低減したことがある (Holmberg、L. Expert Rev. Vaccines 2004、3、655-663.)。Theratopeのような難題と類似し、現在の腫瘍に抗する糖ワクチンに遭った一般的な問題は、ワクチンが体内に望ましい免疫応答を生じることができないので、目下、最も一般的な方法として、糖抗原をキャリアタンパクにカップリングする方法が採用されているが、その方法は、腫瘍の抗原にあまり効果的ではなく、Theratopeこそが正にこのような例に該当する。

10

## 【発明の概要】

## 【0003】

本発明において、先ず解決しようとする技術的な問題は、腫瘍に抗する糖ワクチンに広く存在している免疫活性が低いなどの欠陥を克服することであり、新たな腫瘍関連の糖抗原修飾物を提供することにより、腫瘍を治療するには良好な活性を有する糖-蛋白質 (ポリペプチド) 複合物を提供する。

## 【0004】

本発明における解決しようとするもう一つの技術的な問題は、前記糖-蛋白質 (ポリペプチド) 複合物を合成する方法を提供することである。

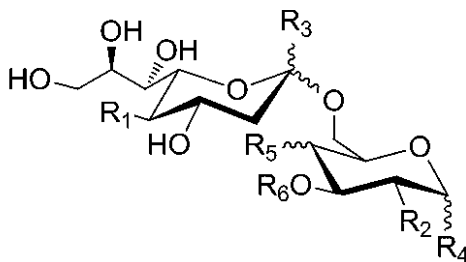
20

## 【0005】

本発明における技術的な問題を解決することは、下記技術案によって実現される。

## 【0006】

まず、本発明は、シアル酸 (-(2 6))-Dアミノ基ピラノース誘導体を提供し、その構造式は式 (I) によって示され、



30

式 (I)

式中

R1はアミド基、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>または-OHから選ばれ、好ましくは、前記のアミド基は-NH C(O)CH<sub>x</sub>Cl<sub>y</sub>、-NHC(O)CH<sub>x</sub>F<sub>y</sub>、-NHC(O)CH<sub>x</sub>Br<sub>y</sub>、-NHC(O)H、-NHC(O)CaH<sub>2a+1</sub>、-NHC(O)CaH<sub>2a</sub>OH、-NHC(O)CbH<sub>2b-1</sub>、-NHC(O)CbH<sub>2b-3</sub>から選ばれ、そのうちに、x或いはyは0、1、2または3から選ばれ、かつx+yは3に等しく、aは1乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、bは2乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、

40

R2はアミド基、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>または-OHから選ばれ、好ましくは、前記のアミド基は、-NH C(O)CH<sub>p</sub>Cl<sub>q</sub>、-NHC(O)CH<sub>p</sub>F<sub>q</sub>、-NHC(O)CH<sub>p</sub>Br<sub>q</sub>、-NHC(O)H、-NHC(O)CaH<sub>2a+1</sub>、-NHC(O)CaH<sub>2a</sub>OH、-NHC(O)CbH<sub>2b-1</sub>、-NHC(O)CbH<sub>2b-3</sub>から選ばれ、そのうちにp或いはqは0、1、2または3から選ばれ、且つp+qは3に等しく、aは1乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、bは2乃至20のうちのいずれか一つの整数であり、

R3は、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>M、-C(O)NHOHまたは水素から選ばれ、そのうちに、Mはアルキル基、アリール基または複素環であり、R3の空間配向は、エクアトリアル結合またはアキシアル結合であり、

R4は、二重結合、三重結合、アジド、アルデヒド基、保護アルデヒドアセタール、マレイニミド基、メルカプト基、保護メルカプト基、セレノ基、保護セレノ基、-NH<sub>2</sub>または-O

50

NH<sub>2</sub>の置換基であり、R<sub>4</sub>はアリル基であることは好ましく、  
R<sub>5</sub>はOHであり、その空間配向は、アキシアル結合またはエクアトリアル結合であり、  
R<sub>6</sub>は水素または -ガラクトース基から選ばれ、  
式 ( I ) に示す化合物とポリペプチドまたはタンパク質を接合することによって糖蛋白 ( ポリペプチド ) 複合物が得られる。

【 0 0 0 7 】

当然ながら、本発明の化合物であるアルカリ付加による塩を製造してもよく、これら塩は、本発明に含まれる。

【 0 0 0 8 】

本発明の化合物であるアルカリ付加による塩は、医薬学上に許容されるものが好ましく適当なアルカリ ( 例如炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、アンモニア水 ) とともに無毒の塩に形成され、医薬学上に許容される塩だけでなく、その他の塩も本発明に含まれる。

10

【 0 0 0 9 】

本発明の糖蛋白 ( ポリペプチド ) 複合物は抗腫瘍のワクチンにされると、マウスの体内にかなり強い免疫応答が発生し、Theratopeと比べると、本発明糖蛋白 ( ポリペプチド ) 複合物抗体の滴定濃度が3倍乃至20倍に増え、IgG/IgMの比例値も2倍乃至14倍と増えた。

【 0 0 1 0 】

本発明における解決しようとする他の技術課題は、下記式 ( 1 ) に示す化合物を製造する方法を提供することである。

20

【 0 0 1 1 】

本発明における解決しようとする他の技術課題は、以下の技術案によって実現する。

【 0 0 1 2 】

上記式 ( I ) に示す構造を備える二糖類化合物を製造する方法であり、以下のステップを含む：

シアル酸5-位アミノ基露呈及び/またはアミノガラクトース ( ブドウ糖 ) の2-位アミノ基露呈の化合物を原料として、反応プロモーターの作用で、溶剤中に酸無水物、カルボキシ酸またはカルボキシ酸エステルとアシル化反応を行われると、一般の式 ( I ) に示す構造の二糖類化合物が得られる。

30

【 0 0 1 3 】

好ましくは、前記原料は、アリル基4-0-(5-アミノ-3,5-二デオキシ-β-D-ピランノイラミン酸基)-2-アセトアミド基-2-デオキシ-β-D-ピランガラクトシド、アリル基 4-0-(5-アセトアミド基-3,5-二デオキシ-β-D-ピランノイラミン酸基)-2-アミノ基-2-デオキシ-β-D-ピランガラクトシドまたはアリル基 4-0-(5-アミノ-3,5-二デオキシ-β-D-ピランノイラミン酸基)-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-ピランガラクトシドを含み、

その中に、前記酸無水物は脂肪酸の酸無水物を含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子または塩素原子の置換基を含んでもよく、前記の酸無水物は無水酢酸、プロピオン酸無水物、n-酪酸無水物、イソ酪酸無水物またはカプロン酸無水物を含むことが好ましく、

前記カルボキシ酸は脂肪酸のカルボキシ酸を含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子或塩素原子の置換基を含んでもよく、前記のカルボキシ酸は、包括モノフッ素酢酸、二フッ素酢酸、モノ塩素酢酸または二塩素酢酸を含むことが好ましく、

40

前記カルボキシ酸エステルは脂肪酸のカルボキシ酸エステルを含み、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子及び臭素原子の置換基を含んでもよく、前記カルボキシ酸エステルは、モノフッ素酢酸メチル、二フッ素酢酸メチル、三フッ素酢酸メチルまたは二塩素酢酸メチルを含むことが好ましく、

前記反応プロモーターは有機塩基でも無機塩基でもよく、

前記溶剤は、水または有機溶剤であってもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明における解決しようとする更に他の課題は、糖蛋白 ( ポリペプチド ) 複合物を合成

50

する方法を提供し、下記ステップを含む：

(1) 式(I)に示す二糖化合物がオゾンで酸化されることによってアルデヒド基を含む二糖が得られる；(2) ステップ(1)で得られたものが還元のアミノ化の条件で、キャリアータンパク質或ポリペプチドとカップリングされることによって、二糖複合物が得られる。

【0015】

本発明は、D-アミノガラクトース(ブドウ糖)とシアル酸を原料として、式(I)に示すシアル酸(2-6)-D アミノ基ピラノース誘導体を合成するとともに、それをキャリアータンパク質またはポリペプチドとカップリングすることによって、糖蛋白(ポリペプチド)複合物が得られる。本発明の化合物の構造において、誘導されたアルデヒド基がアセチル基の代わりになり、構造が新規で、抗腫瘍のワクチンの面でかなり良好な活性が現れた。マウスによる実験によって、構造の誘導によって、糖抗原に基づくワクチンがさらに効果的な免疫反応をさせることができ、さらに多くの抗体が生じられ、IgG/IgMも著しく高められ、これら抗体が特異的にSTnを表現した腫瘍細胞を識別することで、腫瘍に抗する働きを奏できることが明らかになった。複数種の腫瘍、例えば人類の乳癌、結直腸癌、卵巣腫、立腺がんがSTn抗原が表されているため、本発明の適用範囲は広がる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

図1は、本発明におけるN-アシル基修飾のシアル酸(2-6)-D アミノ基ピラノース誘導体の構造式である。

図2は、本発明における化合物1-42と61-64の分子構造式である。

図3は、本発明における化合物43-60の構造及び一部化合物の合成ルートであり、合成抗原のルート図である。試薬と条件：(a-b) (United States Patent 6013779を参照)；(c) 強酸性陽イオン樹脂、メタノール、還流、97%；(d) TMSOTf、-72 °C、THF、対48(46+47)：84%、 $\alpha/\beta=1/1.2$ ；対52(46+51)：81%、 $\alpha/\beta=2.6/1$ ；対54(47+53)：58%、純配列；(e) i) NaOMe/MeOH；ii) 1N NaOH；iii) 2N NaOH、90 °C；(f) アシル化反応；(g) NaOMe/MeOH、それから、2N NaOH、86%；(h) i) NaOMe/MeOH、それから、1N NaOH；ii) H<sub>2</sub>S/ピリジン/トリエチルアミン、67%；(i) 対37、NH<sub>2</sub>OH、KCN、THF、50%；(j) 対38、NaBH<sub>4</sub>、MeOH、94%。

図4は、化合物60と53の合成ルート図である。

図5は、本発明におけるNアシル化ルート；i) 相応的な酸無水物、MeOH、NaHCO<sub>3</sub>；またはii) 相応的なメチルエステル、TEA、MeOH；またはiii) 相応的なカルボキシ酸、HBTU、DMF。

図6は、本発明における糖蛋白(ポリペプチド)複合物の第三回免疫後13日目にマウスの血清と腫瘍細胞の結合を測定したものである。

【具体的な実施形態】

【0017】

以下、具体的な実施例を参照しながら更に本発明を記述し、記述によって本発明の利点と特徴がさらに明らかになる。ところで、これら実施例は、例示に過ぎなく、本発明の範囲に何らかの限定も加えることはない。当業者は本発明の主旨と範囲を外れない場合に本発明の技術案の細かいところと形式を変更したり、置換したりしてもよいが、これら変更と置換はいずれも本発明の保護範囲に該当すると理解すべきである。

【0018】

実施例1 化合物2の合成

化合物48(その合成については、実施例42を参照)(100 mg、0.119 mmol)は、10 mLのメタノールに溶解され、NaOMe/MeOHの溶液(30%、0.02 g、0.11 mmol)を入れ、室温で0.5時間攪拌する。反応体系について、1N HCl/MeOHでPHを3に調カラムを通過させ、水で溶出される。純粋物が得られる。収率は95%である。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 5.90-5.77 (m, 1H)、5.22 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 17.6 Hz)、5.14 (d, 1H, J = 10.4 Hz)、4.75 (d, 1H, J = 3.6 Hz, anomeric H of GalNAc)

、4.15 (dd, 1H, J1 = 4.0 Hz, J2 = 13.6 Hz)、4.05 (dd, 1H, J1 = 4.0 Hz, J2 = 10.8 Hz)、3.96-3.87 (m, 3H)、3.82-3.74 (m, 5H)、3.60-3.48 (m, 4H)、3.46 (dd, 1H, J1 = 1.6 Hz, J2 = 8.8 Hz)、2.59 (dd, 1H, J1 = 4.4 Hz, J2 = 12.4 Hz, siaH-3eq)、1.91 (s, 6H)、1.56 (t, 1H, J = 12.4 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D2O) 175.59, 175.16, 173.99, 134.221, 118.64, 100.94, 96.79, 73.14, 72.33, 70.09, 69.28, 69.05, 68.80, 68.12, 64.32, 63.17, 52.42, 50.42, 40.83, 22.59, 22.47; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 575.2059; found, 575.2050

【 0 0 1 9 】

実施例 2 化合物 3 の合成

化合物 1 4 (アリル基 4-O-(5-アミノ基-3, 5-ニデオキシ- -D-ピランノイラミン酸基) -2-アセトアミド基-2-デオキシ- -D-ピランガラクトシドで、その合成は実施例 1 3 を参照) を反応原料とし、10 mg をメタノール 1 mL に溶解させ、NaHCO<sub>3</sub> 2-3 mg を入れ、氷浴の条件で一滴の対応の酸無水物 (プロピオン酸無水物で、約 5 μl) を入れ、一時間撹拌した後に、更に一滴の酸無水物を入れ、TLC 表示によって大部分の原料が転化された。反応が夜を過ぎると、室温までだんだん上昇する。TLC 表示によって反応が完全にされた。強酸性樹脂を入れて NaOH を中和し、吸取濾過し、溶剤を濃縮した後に、Biogel-P2 カラムを通過させ、水で溶出される。さらに C18 カラムを通過させ、水-水/メタノールで溶出される。製品 8-9 mg が得られる。(収率 75-85%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.02-5.96 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J=1.5 Hz, 16.5 Hz)、5.29-5.24 (m, 1H)、4.93 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.21 (ddt, 1H, J1 = J2 =1.5 Hz, J3 = 5.5 Hz, J4 = 13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.0 Hz)、4.08 (dd, 1H, J1 =5.0 Hz, J2 =8.0 Hz)、4.04-4.00 (m, 2H)、3.93-3.80 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1 =5.0 Hz, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.28 (q, 2H, J=12.5 Hz)、1.69 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.12 (t, 3H, J=8.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D2O) 179.58, 175.13, 173.98, 134.19, 118.63, 100.91, 96.76, 73.15, 72.31, 70.08, 69.26, 69.03, 68.80, 68.68, 68.09, 64.29, 63.13, 52.27, 50.40, 40.88, 29.80, 22.46, 10.08; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 589.2215; found, 589.2223

【 0 0 2 0 】

実施例 3 化合物 4 の合成

化合物 1 4 と n - 酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。(収率 75-85%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.02-5.96 (m, 1H)、5.35 (ddd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=3.0 Hz, J3=17.0 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.0 Hz, J2=3.0 Hz, J3=10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.22 (ddt, 1H, J1= J2=1.5 Hz, J3=5.5 Hz, J4=13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.0 Hz)、4.06 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2 =8.0 Hz)、4.04-4.00 (m, 2H)、3.93-3.80 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.26 (t, 2H, J=7.5 Hz)、2.03 (s, 3H)、1.68 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.60 (hexad, 2H, J=7.5 Hz)、0.91 (t, 3H, J=7.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D2O) 178.88, 175.31, 174.08, 134.40, 118.81, 101.08, 96.98, 73.36, 72.47, 70.26, 69.45, 69.22, 69.10, 68.80, 68.29, 64.46, 63.35, 52.50, 50.59, 41.10, 38.59, 22.66, 19.74, 13.56; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 603.2372; found, 603.2379

【 0 0 2 1 】

実施例 4 化合物 5 の合成

化合物 1 4 とイソ酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は 75-85% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 5.95-6.02 (m, 1H)、5.36 (ddd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=3.0 Hz, J3=17.5 Hz)、5.26 (m, 1H)、4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.22 (ddt, 1H, J1=J2=1.5 Hz, J3=5.5 Hz, J4=13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.0

10

20

30

40

50

Hz)、4.06 (dd, 1H, J1=4.0 Hz, J2=8.0 Hz)、4.04-3.98 (m, 2H)、3.94-3.78 (m, 5H)、3.74-3.60 (m, 4H)、3.52 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=9.0 Hz)、2.75 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.54 (heptad, 1H, J=7.0 Hz)、2.02 (s, 3H)、1.68 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.12 (d, 3H, J=7.0 Hz)、1.11 (d, 3H, J=7.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, D2O) 182.92, 174.64, 134.01, 119.50, 103.39, 101.79, 100.52, 78.99, 76.22, 75.91, 75.50, 75.14, 73.66, 73.54, 72.50, 71.40, 70.10, 68.95, 68.81, 68.19, 63.26, 61.76, 60.80, 52.19, 40.55, 35.95, 19.69, 19.16; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 603.2372; found, 603.2379

【 0 0 2 2 】

実施例 5 化合物 6 の合成

化合物 1 4 と n - カブロン酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は100%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.02-5.96 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J1=3.0 Hz, J2=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J3=10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=4.0 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.22(ddd, 1H, J1=1.0 Hz, J2=5.5 Hz, J3=13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J1=3.5 Hz, J2=11.0 Hz)、4.08-4.00 (m, 3H)、3.93-3.80 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.28 (t, 2H, J=7.5 Hz)、2.03 (s, 3H)、1.68 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.60 (m, 2H)、1.29 (m, 4H)、0.86 (t, 3H, J=7.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, D2O) 179.14, 175.31, 174.12, 134.40, 118.82, 101.11, 96.98, 73.38, 72.51, 70.27, 69.45, 69.22, 69.16, 68.79, 68.29, 64.46, 63.41, 52.49, 50.59, 41.14, 36.62, 31.25, 25.82, 22.66, 22.39, 13.95; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 631.2685; found, 631.2684

【 0 0 2 3 】

実施例 6 化合物 7 の合成

化合物 1 4 を反応原料に取り、10 mgをメタノール1 mLに溶解させ、N<sub>2</sub>保護の下でトリエチルアミン0.4 mLを入れ、氷浴の条件で相応のハロゲン化メチルエステル(モノフッ素酢酸メチル)0.2 mLを入れる。その後、室温まで上昇し、必要な場合加熱する。TLC表示によって、大部分の原料は転化された後に、溶剤を濃縮した。C18カラムを通過させ、メタノール/水で溶出される。P2カラムを通過させ、水で溶出される。さらにC18カラムを通過

させ、水-水/メタノールで溶出される。約8-9 mgの製品が得られた(収率は約75-85%)。  
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.38-5.30 (m, 1H)、5.28-5.22 (m, 1H)、4.92 (d, 1H, J=4.0 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.92 (d, 2H, J=46.0 Hz)、4.23-4.17 (m, 1H)、4.15 (dd, 1H, J1=3.5 Hz, J2=11.0 Hz)、4.06 (dd, 1H, J1=4.0 Hz, J2=8.0 Hz)、4.04-3.80 (m, 9H)、3.71 (dd, 1H, J1=3.5 Hz, J2=10.0 Hz)、3.64 (dd, 1H, J1=6.0 Hz, J2=12.5 Hz)、3.59-3.55 (m, 1H)、2.72 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.79 (t, 1H, J=12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, D2O) 175.34, 172.48, 172(d, 1C, J=18.25 Hz)、134.37, 118.80, 100.02, 97.02, 80(d, 1C, J=180.25 Hz)、73.15, 71.89, 70.20, 69.50, 69.26, 68.94, 68.29, 68.15, 64.56, 63.60, 52.10, 50.56, 40.20, 22.64; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 593.1965; found, 593.1977

【 0 0 2 4 】

実施例 7 化合物 8 の合成

化合物 1 4 と二フッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は69%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.17 (t, J=54.0 Hz)、6.02-5.92 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J1=3.0 Hz, J2=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J3=10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5, anomeric H of GalNAc)、4.22(ddd, 1H, J1=5.5 Hz, J2=13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H, J1=3.5 Hz, J2=11.0 Hz)、4.08-3.89 (m, 9H)、3.75 (ddd, 1H, J1=4.5Hz, J2=9.5 Hz, J3=12.0 Hz)、3.65-3.61 (m, 2H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.74 (

10

20

30

40

50



dd, 1H,  $J_1 = 4.5$  Hz,  $J_2 = 12.5$  Hz, siaH-3eq), 2.03 (s, 3H), 1.71 (t, 1H,  $J = 12.5$  Hz, siaH-3ax);  $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, D<sub>2</sub>O) 175.32, 174.05, 166.30(m, 1C, CF<sub>2</sub>HCO-), 134.41, 118.81, 109.03 (t, 1C,  $J = 247.0$  Hz, CF<sub>2</sub>HCO-), 101.13, 96.98, 72.70, 72.60, 70.28, 69.46, 69.24, 68.86, 68.73, 68.28, 64.55, 63.33, 52.62, 50.59, 40.95, 22.65; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 589.2051; found, 589.2053.

## 【 0 0 2 5 】

## 実施例 8 化合物 9 の合成

化合物 1 4 と三フッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は85%になる。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.91 (m, 1H), 5.35 (dq, 1H,  $J = 1.5$  Hz, 17.5 Hz), 5.26 (dd, 1H,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_3 = 10.5$  Hz) 4.93 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz, anomeric H of GalNAc), 4.20(ddd, 1H,  $J_1 = 1.0$  Hz,  $J_2 = 5.5$  Hz,  $J_3 = 13.0$  Hz), 4.07 (dd, 1H,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz), 4.04-3.80 (m, 9H), 3.70 (dd, 1H,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz), 3.66-3.60 (m, 1H) 3.53 (dd, 1H,  $J_1 = 1$  Hz,  $J_2 = 9.0$  Hz), 2.73 (dd, 1H,  $J_1 = 4.5$  Hz,  $J_2 = 12.5$  Hz, siaH-3eq), 2.03 (m, 3H), 1.79 (t, 1H,  $J_1 = J_2 = 12.5$  Hz, siaH-3ax);  $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, D<sub>2</sub>O) 175.34, 172.69, 160.19 (q,  $J = 37.2$  Hz), 134.39, 118.80, 116.49 (q,  $J = 284.5$  Hz), 100.23, 97.02, 72.72, 72.01, 70.21, 69.50, 69.26, 69.00, 64.61, 63.54, 53.07, 50.57, 49.60, 40.36, 22.65; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 607.1957; found, 607.1936

## 【 0 0 2 6 】

## 実施例 9 化合物 1 0 の合成

化合物 1 4 を原料(10-15 mg, 0.02-0.03 mmol)とし、HBTU (ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-тетраметил尿素六フッ素リン酸エステル)(アミノ基ごとに1.3当量のHBTU)、モノ塩素酢酸(アミノ基ごとに2-4当量のモノ塩素酢酸)と窒素ガスの保護の下で、DMF 2 mLに溶解し、室温で攪拌される。さらにDIPEA (N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(13当量の当初の原料)を入れ、原料が約完全に消耗されるまで(一般には1-4時間必要)TLCによって反応を検出される。反応体系は真空中で濃縮された後に、C18カラムを通過させ、メタノール/水で溶出される。P2カラムを通過させ、水で溶出される。さらにC18カラムを通過させ、水-水/メタノールで溶出される。製品が得られる。収率は56%になる。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, D<sub>2</sub>O) 5.84-5.65 (m, 1H), 5.35 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz), 5.26 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, anomeric H of GalNAc), 4.04-3.59 (m, 15H), 3.49-3.35 (m, 3H), 2.52 (dd, 1H,  $J_1 = 4.5$  Hz,  $J_2 = 12.5$  Hz, siaH-3eq), 1.83 (m, 3H), 1.56 (t, 1H,  $J_1 = J_2 = 12.0$  Hz, siaH-3ax);  $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D<sub>2</sub>O) 175.13, 172.86, 170.99, 134.13, 118.60, 100.08, 96.78, 72.91, 71.86, 70.01, 69.28, 69.04, 68.75, 68.07, 64.37, 63.32, 52.72, 50.35, 42.82, 40.26, 22.42; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>, 609.1669; found, 609.1675.

## 【 0 0 2 7 】

## 実施例 1 0 化合物 1 1 の合成

化合物 1 4 と二塩素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は46%になる。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.14 (s, 1H), 5.87-5.72 (m, 1H), 5.17 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz), 5.08 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz), 4.77(d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, anomeric H of GalNAc), 4.06-3.56 (m, 18H), 2.56 (dd, 1H,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 12.6$  Hz, siaH-3eq), 1.86 (s, 3H), 1.62 (t, 1H,  $J_1 = J_2 = 12.0$  Hz, siaH-3ax);  $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, D<sub>2</sub>O) 175.34, 172.45, 168.22, 134.39, 118.81, 100.03, 97.03, 73.09, 71.95, 70.20, 69.51, 69.27, 69.15, 68.30, 68.00, 66.93, 64.58, 63.61, 53.25, 50.56, 40.32, 22.65; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 643.1279; found, 643.1304

## 【 0 0 2 8 】

## 実施例 1 1 化合物 1 2 の合成

化合物 1 4 とトリクロロ酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7

10

20

30

40

50

の合成と同一である。収率は64%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.02-5.92 (m、1H)、5.35 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5Hz、J<sub>2</sub> = 17.0Hz)、5.26 (d、1H、J=10.5 Hz)、4.93 (d、1H、J=3.5Hz、anomeric H of GalNAc)、4.21(dd、1H、J<sub>1</sub> = 5.5Hz、J<sub>2</sub> = 12.5Hz)、4.15(dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.0Hz、J<sub>2</sub> = 12.5Hz)、4.09-3.83 (m、9H)、3.67-3.57(m、3H) 3.53 (dd、1H、J<sub>1</sub> =1 Hz、J<sub>2</sub> =9.0 Hz)、2.75 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s、3H)、1.74 (t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz、D<sub>2</sub>O) 175.34、173.76、165.54、134.42、118.82、100.90、97.00、72.67、72.59、70.28、69.48、69.25、69.22、68.29、64.58、63.38、54.58、50.59、41.13、22.67; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>C<sub>13</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>、677.0890; found、677.0902

10

【0029】

実施例12 化合物13の合成

化合物14 (15.0 mg、0.029 mmol)はメタノール2.0 mLに溶解し、CuSO<sub>4</sub> (0.5 mg、0.003 mmol)を入れる。TfN<sub>3</sub> のピリジン溶液(0.56 mmol、8.0 mL、Tetrahedron Lett. 2005、46、8993-8995を参照)を前記混合溶液に入れ反応させ、1時間後にTLC監視によって反応が完全にされたことが分かった。反応体系は真空中で濃縮された後に、C18カラムを通過させ、メタノール/水で溶出される。P2カラムを通過させ、水で溶出される。さらにC18カラムを通過させ、水-水/メタノールで溶出される。製品が得られた。収率は96%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 5.93-6.00 (m、1H)、5.35 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 3.0 Hz、J<sub>3</sub> = 17.5 Hz)、5.26 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.0 Hz、J<sub>2</sub> = 2.5 Hz、J<sub>3</sub> = 10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J = 3.5 Hz、anomeric H of GalNAc)、4.21 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.0 Hz、J<sub>2</sub> = 5.5 Hz、J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.14 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 3.5 Hz、J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、4.08-3.99 (m、3H)、3.93-3.88 (m、4H)、3.80 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 2.0 Hz、J<sub>2</sub> = 9.0 Hz)、3.72-3.64 (m、2H)、3.64-3.58 (m、2H)、3.47 (dd、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 10.0 Hz)、2.72 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 5.0 Hz、J<sub>2</sub> = 13.0 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s、3H)、1.68 (t、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.33、173.99、134.42、118.80、101.11、96.98、73.27、72.67、70.28、70.13、69.46、69.29、69.25、68.28、64.58、63.49、63.33、50.60、40.80、22.66; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>13</sub>]<sup>+</sup>、559.1858; found、559.1847

20

【0030】

実施例13 化合物14の合成

化合物52 (その合成について実施例44を参照、380 mg、0.426 mmol)は、メタノール20 mLに溶解し、NaOMe/MeOH溶液 (30%、0.02 g、0.11 mmol)を入れ、室温で一時間攪拌する。反応体系が真空中で濃縮された後に、NaOH (2 N、10 mL) 水溶液を入れ、室温で10時間攪拌する。1N HCl/MeOHでPHを3に調整した後に、反応液は真空中で濃縮される。初産物は以降の反応に直接に用いられてもよい。P2カラムを通過させ、水で溶出されてもよい。純粋製品が得られた。収率は86%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 5.97 (m、1H)、5.35 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 3.0 Hz、J<sub>3</sub> = 17.5 Hz)、5.26 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 3.0 Hz、J<sub>3</sub> = 10.5 Hz)、4.93 (d、1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalNAc)、4.20 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.0 Hz、J<sub>2</sub> = 5.5 Hz、J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.14 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 3.5 Hz、J<sub>2</sub> = 12.0 Hz)、4.07 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.0 Hz、J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、4.04-3.89 (m、7H)、3.80-3.71 (m、3H)、3.62 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.0 Hz、J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、3.22 (t、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 10.0 Hz)、2.77 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (m、3H)、1.71 (t、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.06、173.57、134.14、118.57、100.80、96.71、72.25、72.15、70.04、69.20、69.04、68.37、67.98、67.72、64.51、62.77、52.79、50.34、40.82、22.45; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>13</sub>]<sup>+</sup>、533.1953; found、533.1953

40

【0031】

実施例14 化合物15の合成

50

化合物 14 と臭化酢酸によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 10 の合成と同一である。収率は37%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 6.02-5.92 (m、1H)、5.35 (dq、1H、J = 1.5 Hz、17.5 Hz)、5.26 (dq、1H、J = 1.5 Hz、10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalNAc)、4.22 (ddt、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz、J<sub>3</sub> = 4.0 Hz、J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.15 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 3.5 Hz、J<sub>2</sub> = 6.0 Hz)、4.07 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 8.0 Hz)、4.05-4.00 (m、2H)、3.96-3.85 (m、7H)、3.80 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、3.71 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 9.5 Hz、J<sub>3</sub> = 12.0 Hz)、3.66-3.59 (m、3H)、2.73 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.04 (s、3H)、1.69 (dd、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.34、174.12、171.51、134.42、118.82、101.15、96.99、73.13、72.63、70.29、69.47、69.24、69.02、68.30、64.52、63.38、53.03、50.61、41.04、28.73、22.67; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>、631.1344; found、631.1324

10

#### 【 0 0 3 2 】

実施例 15 化合物 16 の合成

化合物26 (アシル基 4-O-(5-アセトアミド基-3、5-ニデオキシ-D-ピランノイラミン酸基)-2-アミノ-2-デオキシ-D-ピランガラクトシド、その合成について実施例25を参照) とプロピオン酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は56%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.01-5.91 (m、1H)、5.35(dd、1H、J<sub>1</sub>=1.5Hz、J<sub>2</sub>=17.5Hz)、5.25 (d、1H、J=10.5Hz)、4.92 (d、J=3.5Hz、anomeric H of GalN)、4.21 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.0Hz、J<sub>2</sub>=12.5Hz)、4.15 (dd、1H、J<sub>1</sub>=3.5Hz、J<sub>2</sub>=11.5Hz)、4.07 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5Hz、J<sub>2</sub>=7.5Hz)、4.04-3.99 (m、2H)、3.94-3.81 (m、5H)、3.73-3.62 (m、4H)、3.57 (1H、J<sub>1</sub>=1.5Hz、J<sub>2</sub>=9.0Hz)、2.72 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=12.5Hz、siaH-3eq)、2.03 (t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8.0Hz)、2.29 (q、2H、J=7.5Hz)、2.03 (s、3H)、1.70 (t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.0Hz、siaH-3ax)、1.11 (t、3H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.5Hz); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz、D<sub>2</sub>O) 179.33、175.76、174.14、134.36、118.89、101.13、96.96、73.33、72.50、70.28、69.48、69.25、68.98、68.22、64.49、63.36、52.59、50.49、41.00、29.84、22.76、10.29; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>、589.2215; found、589.2225

20

#### 【 0 0 3 3 】

実施例 16 化合物 17 の合成

化合物 26 と n 酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は53%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.00-5.90 (m、1H)、5.35 (dd、1H、J<sub>1</sub> =1.5 Hz、J<sub>2</sub> =17.5 Hz)、5.26 (d、1H、J<sub>1</sub> =1.0 Hz、J<sub>2</sub> =10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J=3.5 Hz、anomeric H of GalN)、4.20 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.5 Hz、J<sub>2</sub>=13.0 Hz)、4.14 (dd、1H、J<sub>1</sub> =3.5 Hz、J<sub>2</sub> =11.5 Hz)、4.06 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=7.5 Hz)、4.03-3.99 (m、2H)、3.94-3.80 (m、5H)、3.71-3.61 (m、4H)、3.78 (dd、1H、J<sub>1</sub> =1.5 Hz、J<sub>2</sub> =9.0 Hz)、2.73 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.0、J<sub>2</sub> =12.5 Hz、siaH-3eq)、2.28 (t、2H、J =7.0 Hz)、2.03(s、1H)、1.68(t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3ax)、1.65-1.56 (m、2H)、0.93 (t、3H、J =7.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz、D<sub>2</sub>O) 178.26、175.59、173.89、134.14、118.82、100.88、96.8473.16、72.29、70.10、69.36、69.10、68.78、67.96、64.33、63.19、52.41、50.36、40.79、38.19、22.59、19.60、13.26; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>、603.2372; found、603.2374

30

40

#### 【 0 0 3 4 】

実施例 17 化合物 18 の合成

化合物 26 とイソ酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は76%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.00-5.90 (m、1H)、5.35 (dd、1H、J<sub>1</sub> =1.5 Hz、J<sub>2</sub> =17.0 Hz)、5.26 (d、1H、J<sub>1</sub> =10.0 Hz)、4.92 (d、1H、J=4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.20

50

(dd, 1H, J1=5.0 Hz, J2=13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2 =11.5 Hz)、4.06 (d, 1H, J1=4.5 Hz, J2=8.0 Hz)、4.03-3.99 (m, 2H)、3.94-3.80 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.78 (dd, 1H, J1 =1.5 Hz, J2 =8.5 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1=4.5, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.56 (septenary, 1H, J=7.0 Hz)、2.03 (s, 3H)、1.83 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.10 (d, 3H, J =7.0 Hz)、1.09 (d, 3H, J =7.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, D2O) 182.45、175.76、174.12、134.31、119.00、101.11、96.91、73.32、72.49、70.29、69.50、69.28、68.97、68.10、64.49、63.36、52.58、50.43、40.98、35.71、22.76、19.61、19.19; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 603.2372; found, 603.2384

## 【 0 0 3 5 】

10

## 実施例 1 8 化合物 1 9 の合成

化合物 2 6 と n - カプロン酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は 8 7 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.01-5.93 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.0 Hz, J2=10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.22(dd, 1H, J1=5.0 Hz, J2=13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2 =11.0 Hz)、4.07 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2 =8.0 Hz)、4.08-4.00 (m, 2H)、3.93-3.80 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.28 (m, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.68 (t, 1H, J=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.60 (m, 2H)、1.29 (m, 4H)、0.86 (t, 3H, J=7.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, D2O) 178.62、175.76、174.12、134.32、118.98、101.13、97.02、73.33、72.50、70.28、69.54、69.26、68.98、68.13、64.48、63.36、52.59、50.52、40.99、36.44、31.14、25.83、22.76、22.41、13.95; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 631.2685; found, 631.2678

20

## 【 0 0 3 6 】

## 実施例 1 9 化合物 2 0 の合成

化合物 2 6 とモノフッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 7 7 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.02-5.92 (m, 1H)、5.35(dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=17.0Hz)、5.26 (d, 1H, J = 10.5Hz)、4.97 (d, J=4.0Hz, anomeric H of GalN)、4.97&4.88 (d, 2H, JF, H=46.5Hz)、4.26 (dd, 1H, J1=4.0Hz, J2=11.0Hz)、4.22 (dd, 1H, J1=5.0Hz, J2=13.0Hz)、4.08 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=8.0Hz)、4.05-3.99(m, 3H)、3.94-3.81(m, 4H)、3.71-3.62(m, 4H)、3.58(dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=9.0Hz)、2.72(dd, J1=4.5 Hz, J2=12.5Hz, siaH-3eq)、2.03(s, 3H)、1.68(t, 1H J1=J2=12.5Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz, D2O) 175.77、174.14、171.89、171.74、134.35、118.94、101.13、96.88、81.18、79.74、73.33、72.50、70.33、69.50、69.22、69.00、68.10、64.45、63.36、52.59、50.28、41.00、22.76; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 593.1965; found, 593.1975

30

## 【 0 0 3 7 】

## 実施例 2 0 化合物 2 1 の合成

化合物 2 6 と二フッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 7 8 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.19 (t, 1H, JF, H=53.6Hz)、6.01-5.91 (m, 1H)、5.34(dq, 1H, J=1.5 Hz, 17.5Hz)、5.25 (dq, 1H, J=1.5 Hz, 10.5Hz)、4.99 (d, J=4.0Hz, anomeric H of GalN)、4.26-4.19 (m, 2H)、4.10 (dd, 1H, J1=4.0 Hz, J2=8.0Hz)、4.06-3.99 (m, 3H)、3.99-3.93 (m, 1H)、3.90-3.84 (m, 3H)、3.80-3.69 (m, 3H)、3.65 (dd, 1H, J1=6.5Hz, J2=12.5Hz)、3.57 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=8.5Hz)、2.71 (dd, 1H, J1=5.0 Hz, J2=13.0Hz, siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.76(t, J1=J2=12.0Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, D2O) 175.73、172.88、166.05(t, 1C)、134.29、118.97、118.79、108.88(t, 1C, JF-C=246.1Hz)、100.27、96.61、73.50、71.99、70.28、69.55、69.20、69.02、68

40

50

.50、67.93、64.46、63.57、52.51、50.90、50.82、40.36、22.79; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 611.1870; found, 611.1861

【 0 0 3 8 】

実施例 2 1 化合物 2 2 の合成

化合物 2 6 と三フッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 7 6 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 5.92-5.82 (m、1H)、5.35 (d、1H、J =17.0 Hz)、5.26 (d、1H、J=10.5 Hz)、4.92(d、1H、J =3.5 Hz、anomeric H of GalN)、4.20-4.11 (m、2H)、4.01(dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=7.0 Hz)、4.00-3.91(m、3H)、3.86-3.72(m、5H)、3.65-3.51(m、4H)、3.50(d、1H、J=9.0 Hz)、2.65 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3eq)、1.95 (s、3H)、1.60 (t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz、D<sub>2</sub>O) 175.07、173.34、159.38 (q、JF-C=37.5 Hz)、133.59、118.30、116 (q、JF-C=284.1 Hz)、100.40、95.65、72.63、71.77、69.62、68.82 68.46、68.29、68.23、66.97、63.69、62.68、51.89、50.75、40.25 HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 629.1776; found、629.1787

10

【 0 0 3 9 】

実施例 2 2 化合物 2 3 の合成

化合物 2 6 とモノ塩素酢酸によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 1 0 の合成と同一である。収率は 5 4 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.01-5.92 (m、1H)、5.35 (dq、1H、J =1.5 Hz、17.5 Hz)、5.27 (dd、1H、J<sub>1</sub>=1.5 Hz、J<sub>2</sub>=10.5 Hz)、4.95 (d、1H、J=4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.24-4.18 (m、3H)、4.16 (d、1H、J=0.5 Hz)、4.08 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.0 Hz、J<sub>2</sub>=8.0 Hz)、4.06-4.00 (m、2H)、3.96 (dd、1H、J<sub>1</sub>=3.0 Hz、J<sub>2</sub>=11.0 Hz)、3.92-3.80 (m、4H)、3.70 (dd、1H、J<sub>1</sub>=2.0 Hz、J<sub>2</sub>=8.5 Hz)、3.68-3.60 (m、3H)、3.58 (dd、1H、J<sub>1</sub>=2.0 Hz、J<sub>2</sub>=9.0 Hz)、2.72 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5Hz、J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3eq)、1.83 (s、3H)、1.56(t、1H、J=12.0 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.77、174.12、170.85、134.33、118.98、101.12、96.75、73.33、72.50、70.34、69.53、69.21、68.99、68.21、64.46、63.36、52.59、51.11、42.97、40.99、22.76; HRMS (m/z): [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 604.2115; found、604.2112

20

【 0 0 4 0 】

実施例 2 3 化合物 2 4 の合成

化合物 2 6 と二塩素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 5 4 % になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.35 (s、1H)、6.01-5.92 (m、1H)、5.35 (dd、1H、J<sub>1</sub>=1.5 Hz、J<sub>2</sub>=17.5 Hz)、5.26 (d、1H、J =10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J=4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.22 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.5 Hz、J<sub>2</sub>=13.0 Hz)、4.17 (dd、1H、J<sub>1</sub> =3.5 Hz、J<sub>2</sub> =6.0 Hz)、4.08 (dd、1H、J<sub>1</sub>=4.5 Hz、J<sub>2</sub>=8.0 Hz)、4.05-4.00 (m、2H)、3.98 (dd、1H、J<sub>1</sub>=3.0 Hz、J<sub>2</sub>=11.0 Hz)、3.94-3.80 (m、4H)、3.71(dd、1H、J<sub>1</sub>=2.0 Hz、J<sub>2</sub> =10.5 Hz)、3.69-3.62 (m、3H)、3.58(dd、1H、J<sub>1</sub>=1.5 Hz、J<sub>2</sub> =8.5 Hz)、2.73 (dd、1H、J<sub>1</sub>=5.5Hz、J<sub>2</sub>=12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s、3H)、1.69 (t、1H、J=12.0 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.77、174.06、168.02、134.28、119.15、101.09、96.40、73.34、72.48、70.36、69.60、69.24、69.00、68.96、68.03、66.77、64.44、63.38、52.59、51.64、40.96、22.77 ; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 621.1460; found、621.1477

40

【 0 0 4 1 】

実施例 2 4 化合物 2 5 の合成

化合物 5 4 (その合成について実施例 4 5 を参照) (145 mg、0.176 mmol)メタノール 8 mL に溶解し、NaOMe/MeOH溶液(30%、0.02 g、0.11 mmol)を入れ、室温で二時間攪拌する。反応体系は真空中で濃縮された後に、NaOH (1 N、3 mL) の水溶液を入れ、室温で24時間攪拌する。1N HCl/MeOHでPHを3に調整した後に、反応液は真空中で濃縮される。初産物にP2カラ

50

ムを通過させ、水で溶出される。純粋製品が得られる。収率は100%になる。

1H-NMR (500 MHz、D2O) 6.02-5.94 (m, 1H)、5.35 (ddd, 1H、J1 = 1.5 Hz、J2 = 3.0 Hz、J3 = 17.5 Hz)、5.26 (ddd, 1H、J1 = 1.0 Hz、J2 = 2.5 Hz、J3 = 10.5 Hz)、4.92 (d, 1H、J = 3.5 Hz、anomeric H of GalN3)、4.21 (ddd, 1H、J1 = 1.0 Hz、J2 = 5.5 Hz、J3 = 13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H、J1 = 3.5 Hz、J2 = 11.0 Hz)、4.08-3.99 (m, 3H)、3.93-3.88 (m, 4H)、3.80 (dd, 1H、J1 = 2.0 Hz、J2 = 9.0 Hz)、3.72-3.64 (m, 2H)、3.64-3.58 (m, 2H)、3.47 (dd, 1H、J1 = J2 = 10.0 Hz)、2.72 (dd, 1H、J1 = 5.0 Hz、J2 = 13.0 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.68 (t, 1H、J = 12.5 Hz、siaH-3ax); 13C-NMR (125 MHz、D2O) 175.33、173.99、134.42、118.80、101.11、96.98、73.27、72.67、70.28、70.13、69.46、69.29、69.25、68.28、64.58、63.49、63.33、50.60、40.80、22.66; HRMS (m/z): [M+Na]+ calcd. for [C20H32N4NaO13]+、559.1858; found、559.1851  
【 0 0 4 2 】

#### 実施例 2 5 化合物 2 6 の合成

化合物 2 5 (94 mg、0.176 mmol、その合成について実施例24を参照)はピリジン15 mL、トリエチルアミン10 mL及び水5 mLの混合溶剤に溶解し、H2Sガスを入れ、10時間反応させる。反応液が真空で濃縮された後に、残物をP2カラムを通過させ、水で溶出される。純粋製品が得られる。収率は67%になる。

1H-NMR (500 MHz、D2O) 6.02-5.97 (m, 1H)、5.38 (d, 1H、J = 17.0 Hz)、5.28 (d、J = 10.0 Hz)、5.17 (d, 1H、J = 3.5 Hz、anomeric H of GalNH2)、4.28 (dd, 1H、J1 = 5.5 Hz、J2 = 12.5 Hz)、4.14-4.00 (m, 4H)、3.93-3.80 (m, 4H)、3.71-3.56 (m, 5H)、3.48 (dd, 1H、J1 = 3.5 Hz、J2 = 11.0 Hz)、2.73 (dd, 1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.68 (t, 1H、J = 12.0 Hz、siaH-3ax); 13C-NMR (125 MHz、D2O) 175.61、173.94、133.74、119.33、100.95、94.97、73.16、72.34、70.29、69.56、68.74、68.56、67.10、64.04、63.16、52.40、51.36、40.78、22.58; HRMS (m/z): [M+Na]+ calcd. for [C20H34N2NaO13]+、533.1953; found、533.1957  
【 0 0 4 3 】

#### 実施例 2 6 化合物 2 7 の合成

化合物50 (アリル基 4-O-(5-アミノ-3, 5-ニデオキシ-β-D-ピランノイラミン酸基)-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-ピランガラクトシド、その製造方法について実施例 4 3 を参照)とプロピオン酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は55%になる。

1H-NMR (500 MHz、D2O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H、J = 1.5 Hz、17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H、J1 = 1.5 Hz、J3 = 10.5 Hz)、4.91 (d, 1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.22 (ddd, 1H、J1 = 1.0 Hz、J2 = 5.5 Hz、J3 = 13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H、J1 = 3.5 Hz、J2 = 11.0 Hz)、4.07 (dd, 1H、J1 = 5.0 Hz、J2 = 8.0 Hz)、4.03-4.00 (m, 2H)、3.96-3.81 (m, 5H)、3.75-3.62 (m, 4H)、3.56 (dd, 1H、J1 = 1.5 Hz、J2 = 9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H、J1 = 5.0 Hz、J2 = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.30 (q, 4H、J = 7.5 Hz)、1.68 (t, 1H、J = 12.5 Hz、siaH-3ax)、1.17 (t, 6H、J = 7.5 Hz); 13C-NMR (75 MHz、D2O) 134.13、118.69、100.91、96.74、73.14、72.30、70.09、69.26、69.05、68.79、68.68、68.00、64.32、63.11、52.25、50.29、40.89、29.79、29.64、10.10、10.07; HRMS (m/z): [M+Na]+ calcd. for [C24H40N2NaO14]+、603.2372; found、603.2378.  
【 0 0 4 4 】

#### 実施例 2 7 化合物 2 8 の合成

化合物50とn-酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物3の合成と同一である。収率は56%になる。

1H-NMR (300MHz、D2O) 5.83-5.68 (m, 1H)、5.35 (d, 1H、J=17.5 Hz)、5.26 (d, 1H、J=10.5 Hz)、4.72 (d, 1H、J=3.6 Hz、anomeric H of GalN)、4.05-3.36 (m, 15H)、2.53 (dd, 1H、J1=4.5Hz、J2=12.5 Hz、siaH-3eq)、2.07 (t, 3H、J=7.2 Hz)、1.49 (t, 1H、J=12.3 Hz、siaH-3ax)、1.42 (hexad peaks, 4H、J=7.2 Hz)、0.71 (t, 6H、J=7.2 Hz); 13C-NMR(125 MHz、D2O) 178.89、178.41、174.141、134.32、118、98、101.12、97.

01、73.35、72.50、70.28、69.53、69.26、69.10、68.83、68.14、64.48、63.33、52.50、50.53、41.13、38.59、38.36、19.74、13.54、13.42; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 631.2685; found, 631.2675

【 0 0 4 5 】

実施例 2 8 化合物 2 9 の合成

化合物50とイソ酪酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物3の合成と同一である。収率は60%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.91 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>2</sub>=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.0 Hz, J<sub>3</sub>=10.5 Hz) 4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.22(dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.5 Hz, J<sub>2</sub>=13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=3.5 Hz, J<sub>2</sub>=11.0 Hz)、4.07(dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz)、4.04-4.00 (m, 2H)、3.94-3.86 (m, 5H)、3.73-3.62 (m, 4H)、3.52 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5Hz, J<sub>2</sub>=9.0 Hz)、2.74 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.56 (heptad peaks, 1H, J=7.0 Hz)、2.46 (heptad peaks, 1H, J=7.0 Hz)、1.68 (t, 1H, J=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.13-1.09 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 182.93、182.46、174.17、134.32、119.01、101.13、96.91、73.37、72.49、70.30、69.51、69.28、69.08、68.72、68.11、64.49、63.31、52.36、50.43、41.17、35.96、35.71、19.71、19.61、19.18 (2C); HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 631.2685; found, 631.2673

10

【 0 0 4 6 】

実施例 2 9 化合物 3 0 の合成

化合物 5 0 と n - カブロン酸無水物によって製造され、具体的な操作ステップは化合物3の合成と同一である。収率は77%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.01-5.91 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=17.0 Hz, J<sub>2</sub>=1.0 Hz)、5.26 (d, 1H, J<sub>1</sub>=10.5 Hz)、4.91 (d, 1H, J=3.5 Hz)、4.21 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.5 Hz, J<sub>2</sub>=13.0 Hz)、4.16 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.5 Hz, J<sub>2</sub>=13.0 Hz)、4.07 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.0 Hz, J<sub>2</sub>=8.0 Hz)、4.02-3.99 (m, 2H)、3.93-3.79 (m, 5H)、3.71-3.61 (m, 4H)、3.55 (d, 1H, J=7.0 Hz)、2.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.0 Hz, J<sub>2</sub>=13.0 Hz, siaH-3eq)、2.31-2.25 (m, 4H)、1.68 (t, 1H, J=12.5 Hz siaH-3ax)、1.62-1.57 (m, 4H)、1.36-1.24 (m, 8H)、0.86 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz, D<sub>2</sub>O) 178.94、178.48、173.36、134.11、118.81、100.51、96.85、73.28、72.10、70.08、69.38、69.10、68.98、68.40、67.96、64.35、63.31、52.27、50.34、40.68、36.46、36.26、31.08、30.96、25.66、22.25、13.78; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 665.3491; found, 665.3495

20

30

【 0 0 4 7 】

実施例 3 0 化合物 3 1 の合成

化合物 5 0 とモノフッ素酢酸メチルによって製造され、具体的な操作ステップは化合物7の合成と同一である。収率は67%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 5.90-5.85 (m, 1H)、5.27 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>2</sub>=17.0 Hz)、5.27 (d, 1H, J=10.5 Hz)、4.87 (d, 1H, J=3.0 Hz, anomeric H of GalN)、4.8(d, 2H, JF-H=46.0 Hz)、4.7(d, 2H, JF-H=46.0 Hz)、4.17 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.0 Hz, J<sub>2</sub>=10.5 Hz)、4.13 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.0 Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz)、4.00 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.0 Hz, J<sub>2</sub>=8.0 Hz)、3.96-3.72 (m, 8H)、3.65 (ddd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=10.0 Hz, J<sub>3</sub>=12.0 Hz)、3.57-3.49 (m, 2H)、3.50 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>2</sub>=9.0 Hz)、2.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.79 (t, 1H, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 175.36、171.5 (d, 1C, JF-C=18.12 Hz)、171.1 (d, 1C, JF-C=18.62 Hz)、133.65、118.22、100.44、96.19、80(d, 1C, JF-C=189.53 Hz)、79(d, 1C, JF-C=179.56 Hz)、72.21、71.87、69.62、68.79、68.51、68.149、68.08、67.40、63.77、62.66、51.50、49.58、40.27; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>、611.1870; found, 611.1872

40

【 0 0 4 8 】

実施例 3 1 化合物 3 2 の合成

50

化合物 50 と二フッ素酢酸メチルとによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 72% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.10 (t, 1H, JF-H=53.6Hz)、6.09 (dd, 1H, JF-H=53.6Hz)、5.92-5.86 (m, 1H)、5.30 (d, 1H, J = 17.5Hz)、5.18 (d, 1H, J = 10.5Hz)、4.91 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of Gal)、4.20-4.13 (m, 2H)、4.02(dd, 1H, J1=4.5 Hz, J3=8.0 Hz)、4.00-3.78 (m, 9H)、3.71-3.65 (m, 1H)、3.58-3.54 (m, 1H)、3.49(d, 1H, J=9.0 Hz)、2.67 (dd, 1H, J1=4.5Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.69 (dd, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz, D<sub>2</sub>O) 173.33、165.3(m, 2C)、133.61、118.26, 108.29 (t, 1C, JF-C=46.5 Hz)、108.17 (t, 1C, JF-C=5.6 Hz)、100.45、95.86、71.99、71.91、69.63、68.81、68.48、68.16、68.02、67.21、63.78、51.91、50.14、40.24; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 647.1682; found, 647.1669

10

【 0 0 4 9 】

実施例 3 2 化合物 3 3 の合成

化合物 50 と三フッ素酢酸メチルとによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 49% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J=1.5 Hz, 17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J3=10.5 Hz)、5.01 (d, 1H, J=4.0 Hz, anomeric H of GalN)、4.21-4.27 (m, 2H)、4.11(dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2=8.0 Hz)、4.07-3.86 (m, 8H)、3.76 (ddd, 1H, J1=4.5Hz, J2=9.5 Hz, J3 =12.0 Hz)、3.67-3.61 (m, 2H)、3.56 (dd, 1H, J1=1.5, J2=9.0 Hz)、2.76 (dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、1.72 (t, 1H, J=12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, D<sub>2</sub>O) 174.04、160.1(m, 2C)、134.28、119.01、116.51(dd, 2C, JF-H=285.12 Hz)、101.18、96.36、72.66、72.51、70.35、69.54、69.19、68.91、68.65、67.68、64.53、63.32、53.13、51.46、40.99; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 683.1493; found, 683.1501

20

【 0 0 5 0 】

実施例 3 3 化合物 3 4 の合成

化合物 50 とモノ塩素酢酸とによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 10 の合成と同一である。収率は 60% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.93 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J = 1.5Hz, 17.5Hz)、5.27 (dq, 1H, J = 1.5Hz, 10.5Hz)、4.97 (d, 1H, J=4.0 Hz, anomeric H of GalN)、4.21-4.18 (m, 2H)、4.19-4.17(m, 3H)、4.09(dd, 1H, J1=4.0 Hz, J3=8.5 Hz)、4.06-4.01(m, 2H)、3.93-3.86 (m, 5H)、3.78(ddd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=9.5 Hz, J3=12.0 Hz)、3.68(dd, 1H, J1=4.5 Hz, J3=10.5 Hz)、3.65(dd, 1H, J1=6.5 Hz, J3=12.0 Hz)、3.58(dd, 1H, J1=1.5 Hz, J3=9.0 Hz)、2.71 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.75 (t, J=12.0 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) 173.29、171.20、170.86、134.33、118.98、100.58、96.79、73.10、72.24、70.31、69.57、69.24、68.98、68.46、68.21、64.52、63.49、52.97、51.09、43.05、42.97、40.62; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 643.1279; found, 643.1306

30

【 0 0 5 1 】

実施例 3 4 化合物 3 5 の合成

化合物 50 と二塩素酢酸メチルとによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は 43% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 6.35 (s, 1H)、6.32 (s, 1H), 6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J =1.5 Hz, 17.5 Hz)、5.26 (dq, 1H, J =1.5 Hz, 10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.22 (ddt, 1H, J1= J2=1.5Hz, J3=5.5 Hz, J4=13.0 Hz)、4.18 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.0 Hz)、4.10 (dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2 =8.0 Hz)、4.08-3.84(m, 8H)、3.75(ddd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=9.0 Hz, J3=12.0 Hz)、3.66-3.61 (m, 2H)、3.57 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2 =9.5 Hz)、2.74 (dd, 1H, J1=5.0Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.69 (t, 1H, J=12.0 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 173.99、168.21、168.04、134.29、119.14、101.10、96.41、72.89、72.65、70.37、69.60、69.25

40

50



、69.08、68.67、68.03、66.96、66.76、64.52、63.36、53.32、51.64、41.04; HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 689.0680; found, 689.0671

【 0 0 5 2 】

実施例 3 5 化合物 3 6 の合成

化合物 5 0 とトリクロロ酢酸メチルとによって製造され、具体的な操作ステップは化合物 7 の合成と同一である。収率は64%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、D<sub>2</sub>O) 6.01-5.91 (m、1H)、5.35 (dq、1H、J =1.5 Hz、17.5 Hz)、5.26 (dd、1H、J<sub>1</sub> =1.5 Hz、J<sub>2</sub>=10.5 Hz)、5.01 (d、1H、J=3.5 Hz、anomeric H of GalN)、4.25 (ddt、1H、J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>=1.5Hz、J<sub>3</sub>=5.0 Hz、J<sub>4</sub>=13.0 Hz)、4.20(dd、1H、J<sub>1</sub> =3.5 Hz、J<sub>2</sub>=11.0 Hz)、4.14-3.80 (m、10H)、3.66(dd、1H、J<sub>1</sub> =4.0 Hz、J<sub>2</sub>=11.0 Hz)、3.63(dd、1H、J<sub>1</sub> =6.5 Hz、J<sub>2</sub>=11.5 Hz)、3.59(dd、1H、J<sub>1</sub> =1.5 Hz、J<sub>2</sub>=9.5 Hz)、2.76 (dd、1H、J<sub>1</sub> =4.5 Hz、J<sub>2</sub> =12.5 Hz、sialH-3eq)、1.72 (t、1H、J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz、sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz、D<sub>2</sub>O) 173.96、165.38、134.06、119.05、100.98、96.14、72.60、72.46、70.26、69.47、69.18、69.18、69.01、68.27、67.56、64.41、63.14、54.42、52.84、41.14; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 778.9720; found, 778.9698

10

【 0 0 5 3 】

実施例 3 6 化合物 3 7 の合成

化合物 3 9 (その製造方法について実施例38を参照) (18.0 mg、0.032 mmol) はメタノール5 mLに溶解し、50% のNH<sub>2</sub>OH 水溶液 (0.5 mL、7.57 mmol) と KCN (1.0 mg、0.016 mmol) を入れ、室温で20時間攪拌する。反応液が真空中で濃縮された後に、残物に先ずC18カラムを通過させ、さらにP2カラムを通過させ、水で溶出される。純粋製品が得られる。収率は50%になる。

20

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 6.01-5.93 (m、1H)、5.36 (d、1H、J<sub>1</sub> = 17.0 Hz)、5.26 (d、1H、J<sub>1</sub> = 10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.20 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.0 Hz、J<sub>2</sub> = 5.5 Hz、J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.15 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 3.5 Hz、J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、4.06 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.0 Hz、J<sub>2</sub> = 8.0 Hz)、4.04-3.98 (m、2H)、3.96-3.82 (m、5H)、3.79-3.72 (m、2H)、3.71-3.62 (m、3H)、2.73 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 13.5 Hz、sialH-3eq)、2.03 (s、6H)、1.83 (t、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz、sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、D<sub>2</sub>O) 175.64、175.22、166.20、134.26、118.61、100.03、96.91、74.23、71.78、70.02、69.34、69.08、68.28、68.14、67.62、63.76、63.44、52.16、50.41、39.13、22.64、22.52; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 590.2168; found, 590.2163.

30

【 0 0 5 4 】

実施例 3 7 化合物 3 8 の合成

化合物 3 9 (10.0 mg、0.0177 mmol) はメタノール2 mLに溶解し、三つのバッチでNaBH<sub>4</sub> (6.0 mg、0.158 mmol) を入れ、室温で一時間攪拌する。反応液が真空中で濃縮された後に、残物に先ずC18カラムを通過させ、水/メタノールで洗浄され、さらにP2カラムを通過させ、水で溶出される。純粋製品が得られる。収率は94%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 6.02-5.92 (m、1H)、5.34 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、5.25 (d、1H、J = 10.5 Hz)、4.94 (d、1H、J = 3.5 Hz、anomeric H of GalN)、4.21 (ddd、1H、J<sub>1</sub> = 1.0 Hz、J<sub>2</sub> = 5.5 Hz、J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.16 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 3.5 Hz、J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、4.08-4.00 (m、3H)、3.95-3.78 (m、8H)、3.74-3.68 (m、2H)、3.62 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 6.0 Hz、J<sub>2</sub> = 12.0 Hz)、3.52 (d、1H、J = 9.0 Hz)、2.30 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 5.5 Hz、J<sub>2</sub> = 13.5 Hz、sialH-3eq)、2.04 (s、3H)、2.03 (s、3H)、1.75 (t、1H、J = 13.0 Hz、sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、D<sub>2</sub>O) 177.44、177.09、136.14、120.44、102.79、98.77、74.09、73.07、72.25、71.21、71.04、70.80、70.25、70.08、65.59、63.56、62.79、54.69、52.33、38.67、24.54、24.38. HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>13</sub>]<sup>+</sup>, 561.2266; found, 561.2267

40

【 0 0 5 5 】

50

## 実施例 38 化合物 39 の合成

化合物 48 (その製造方法について、実施例 42 を参照) (100 mg、0.119 mmol) は、メタノール 10 mL に溶解し、NaOMe/MeOH 溶液 (30%、0.02 g、0.11 mmol) を入れ、室温で 4 時間攪拌する。反応体系に関して、1N HCl/MeOH で pH が 6 まで調整された後に、反応液は真空中で濃縮される。初産物に C18 カラムを通過させ、水/メタノールで溶出される。純粋製品が得られる。収率は 95% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J = 1.5 Hz, 17.5 Hz)、5.27 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.21-4.14 (m, 2H)、4.06-3.96 (m, 4H)、3.93-3.83 (m, 8H)、3.7 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz, J<sub>3</sub> = 12.0 Hz)、3.71-3.64 (m, 2H)、3.56 (d, 1H, J = 9.5 Hz)、2.71 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>3</sub> = 13.0 Hz, 、sialH-3eq)、2.04 (s, 6H)、1.83 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz, sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 175.70、175.36、170.58、134.36、118.79、99.64、97.06、73.62、71.30、70.10、69.51、69.25、69.01、68.31、67.89、64.55、63.85、54.16、52.44、50.53、39.83、22.82、22.64; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 589.2215; found, 589.2223.

【 0 0 5 6 】

## 実施例 39 化合物 40 の合成

化合物 61 (その製造方法について、実施例 47 を参照) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は 95% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.04-5.95 (m, 1H)、5.38 (dq, 1H, J = 1.5 Hz, 17.5 Hz)、5.28 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、4.97 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of Gal)、4.21 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, J<sub>2</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 3.5 Hz, J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、4.10-4.02 (m, 2H)、3.98 (d, 1H, J = 2.5 Hz)、3.96-3.60 (m, 9H)、3.58 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz)、2.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>3</sub> = 13.0 Hz, 、sialH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.74 (t, J = 12.5 Hz, sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 175.76、173.21、134.35、119.10、100.47、98.31、73.45、72.13、70.07、70.00、69.54、69.02、68.85、68.63、64.45、63.51、52.55、40.56、22.80; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 534.1793; found, 534.1789

【 0 0 5 7 】

## 実施例 40 化合物 41 の合成

化合物 63 (その製造について、実施例 48 を参照) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は 95% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J = 1.5 Hz, 17.0 Hz)、5.28 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、4.97 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GlcNAc)、4.21 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 5.0 Hz, J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、4.02 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 6.0 Hz, J<sub>3</sub> = 13.0 Hz)、3.98 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、3.93 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、3.91-3.79 (m, 4H)、3.78-3.61 (m, 5H)、3.59 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 9.0 Hz)、3.53 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz)、2.75 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 、sialH-3eq)、2.04 (s, 3H)、1.71 (t, J = 12.0 Hz, sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) 175.80、175.16、174.15、134.32、118.80、100.89、96.77、73.24、72.51、71.75、71.32、70.68、69.38、69.00、63.56、63.36、54.31、52.63、40.87、22.76、22.58; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 575.2059; found, 575.2067

【 0 0 5 8 】

## 実施例 41 化合物 42 の合成

化合物 49 (その合成について、実施例 42 を参照) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 3 の合成と同一である。収率は 95% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.94 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, )、5.26 (d, 1H, J<sub>1</sub> = 10.5 Hz)、4.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H on GalNAc)、4.21 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 13.0 Hz)、4.18 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz)、4.11-

4.02 (m, 4H)、3.93-3.83 (m, 5H)、2.75 (dd, 1H, J1 = 5.5 Hz, J2 = 10.0 Hz)、3.76 (dd, 1H, J1 = 5.5 Hz, J2 = 12.0 Hz)、3.56 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、3.47 (dd, 1H, J1 = 8.5 Hz, J2 = 10.0 Hz)、2.39 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.05 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、1.68 (dd, 1H, J1 = 12.5 Hz, J2 = 12.0 Hz, sialH-3ax); 13C-NMR (125 MHz, D2O) 177.45, 177.20, 174.52, 136.43, 120.45, 101.42, 99.08、73.28, 72.59, 72.01, 71.44, 71.27, 70.52, 70.24, 69.11, 65.92, 65.00, 54.50, 52.45, 41.92, 24.70, 24.53; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>, 575.2059; found, 575.2050.

【 0 0 5 9 】

実施例 4 2 化合物 4 8 と 4 9 の合成

化合物 4 6 (1.07 g, 2.93 mmol, 1.00 eq, United States Patent 6013779製造を参照)、化合物 47 (2.06 g, 3.38 mmol, 1.15 eq, J. Org. Chem. 2000, 65, 144-151製造を参照)及び分子篩を二つ口の100 mLのボトルに入れ、アルゴンガス保護でTHF40 mLを入れ、室温で半時間攪拌する。-72 °Cまで冷却し、15分間内に三つのバッチでTMSOTf (70 µL, 0.36 mmol, 0.11 eq)を反応体系に入れる。4時間後に、TLC監視によって、原料が完全に反応され、トリエチルアミン(1.0 mL)を入れ、珪藻土床で濾過され、濾過液が真空で濃縮された後に、シリコンゴムカラムによって分離されることによって純粋製品が得られる。収率は84 %になり、48/49 = 1/1.2となる。

化合物 48: 1H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08-8.05 (m, 2H)、7.60-7.50 (m, 1H)、7.50-7.40 (m, 2H)、5.97-5.87 (m, 1H)、5.75 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHAc)、5.42 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHAc)、5.40-5.31 (m, 3H)、5.29 (dd, 1H, J1 = 3.0 Hz, J2 = 11.0 Hz)、5.23 (ddd, 1H, J1 = 1.0 Hz, J2 = 3.0 Hz, J3 = 10.5 Hz)、4.96 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.92-4.85 (m, 2H)、4.36 (dd, 1H, J1 = 2.5 Hz, J2 = 12.5 Hz)、4.25-4.20 (m, 2H)、4.18-4.00 (m, 5H)、3.88 (dd, 1H, J1 = 5.5 Hz, J2 = 10.0 Hz)、3.80 (s, 3H)、3.75 (dd, 1H, J1 = 7.0 Hz, J2 = 10.0 Hz)、3.02 (d, 1H, J = 3.0 Hz, OH)、2.59 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.14 (s, 3H, OAc)、2.11 (s, 3H, OAc)、2.01 (s, 3H, OAc)、1.98 (t, 1H, J = 13.0 Hz, sialH-3ax)、1.97 (s, 3H, OAc)、1.88 (s, 3H, NAc)、1.87 (s, 3H, NAc); 13C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.93, 170.86, 170.25, 170.18, 170.15, 169.92, 168.03, 166.67, 133.53, 133.31, 129.92, 129.52, 128.46, 117.90, 98.70, 96.96, 72.78, 72.19, 69.10, 69.03、68.68, 68.36, 67.40, 66.89, 62.96, 62.54, 23.30, 23.13, 21.03, 20.82, 20.77, 20.63. HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>19</sub>]<sup>+</sup>, 861.2900; found, 861.2903

化合物 49: 1H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.12-8.08 (m, 2H)、7.60-7.52 (m, 1H)、7.47-7.40 (m, 2H)、5.96-5.84 (m, 2H)、5.62 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHAc)、5.44-5.28 (m, 5H)、5.23 (dd, 1H, J1 = 1.5 Hz, J2 = 10.5 Hz)、4.94 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.85 (ddd, 1H, J1 = 4.0 Hz, J2 = 10.0 Hz, J3 = 11.0 Hz)、4.78 (dd, 1H, J1 = 2.0 Hz, J2 = 12.5 Hz)、4.40-4.32 (m, 2H)、4.21 (ddt, 1H, J1 = J2 = 1.0 Hz, J3 = 5.0 Hz, J4 = 12.5 Hz)、4.16 (dd, 1H, J1 = 8.0 Hz, J2 = 12.5 Hz)、4.11 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 8.5 Hz)、4.02-3.96 (dd, 1H, J1 = 6.0 Hz, J2 = 12.0 Hz)、3.88 (t, 1H, J1 = J2 = 9.0 Hz)、3.82 (s, 3H)、3.82-3.72 (m, 1H)、3.57 (d, 1H, J = 4.0 Hz, OH)、3.50 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 9.0 Hz)、2.51 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.14 (s, 3H, OAc)、2.16-2.10 (1H, overlapped, sialH-3ax)、2.11 (s, 3H, OAc)、2.05 (s, 3H, OAc)、1.98 (s, 3H, OAc)、1.85 (s, 3H, NAc)、1.80 (s, 3H, NAc); 13C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.43, 170.77, 170.47、170.00, 167.13, 166.73, 133.54, 133.31, 129.97, 129.44, 128.40, 117.63, 98.29、97.08, 72.07, 71.59, 70.95, 68.88, 68.38, 68.23, 68.11, 66.46, 62.45, 61.57, 52.77, 49.90, 47.83, 37.41, 23.19, 23.14, 21.09, 20.85, 20.81, 20.75. HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>19</sub>]<sup>+</sup>, 861.2900; found, 861.2882

【 0 0 6 0 】

実施例 4 3 化合物 5 0 の合成

化合物 48 (100 mg, 0.119 mmol) はメタノール 10 mL に溶解し、NaOMe/MeOH 溶液 (30%、0.02 g, 0.11 mmol) を入れ、室温で 4 時間攪拌する。溶剤を蒸し乾かし、NaOH 水溶液 (2 N、3 mL) を入れ、90 °C まで加熱し 8 時間反応させる。1N HCl/MeOH で pH を 4-7 まで調整した後、反応液が真空で濃縮される。初産物に P-2 カラムを通過させ、水/メタノールで溶出される。純粋製品が得られる。収率は 88% になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.02-5.96 (m, 1H)、5.37 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3</sub> = 17.5 Hz)、5.29 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、5.11 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.26 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.5 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.09-4.05 (m, 2H)、3.99-3.96 (m, 2H)、3.93-3.88 (m, 3H)、3.80 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.0 Hz)、3.73-3.68 (m, 2H)、3.61 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、3.57-3.54 (m, 1H)、3.38-3.35 (m, 1H)、2.95-2.91 (m, 1H)、2.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz, sialH-3eq)、1.64 (t, 1H, J = 12.5 Hz, sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) 176.08, 135.91, 121.21, 102.96, 8.07, 76.19, 74.57, 72.38, 71.83, 71.58, 70.82, 70.60, 70.18, 66.26, 65.07, 54.99, 53.35, 42.87; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>12</sub>]<sup>+</sup>, 491.1847; found, 491.1852

10

【 0 0 6 1 】

実施例 44 化合物 52 と 55 の合成

化合物 51 (United States Patent 6013779 の方法を参照しながら製造する) と化合物 46 (United States Patent 6013779 を参照しながら製造する) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 48 の合成と同一である。収率は 81% になり、52/55 = 2.6/1 となる。

20

化合物 52: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08-8.04 (m, 2H)、7.60-7.52 (m, 1H)、7.50-7.39 (m, 2H)、7.10 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHTFA)、5.98-5.87 (m, 1H)、5.78 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHAc)、5.38-5.27 (m, 4H)、5.25 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz)、5.23 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz, J<sub>3</sub> = 12.0 Hz)、4.96 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.88 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz, J<sub>3</sub> = 11.0 Hz)、4.38 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.25-4.20 (m, 2H)、4.08 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.06-4.00 (m, 3H)、3.88 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.5 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz)、3.80 (s, 3H, COOMe)、3.78 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz)、3.08 (d, 1H, J = 3.0 Hz, OH)、2.63 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.14 (s, 3H, OAc)、2.11 (s, 3H, OAc)、2.12 (s, 3H, OAc)、1.97 (t, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz, sialH-3ax)、1.99 (s, 3H, OAc)、1.96 (s, 3H, OAc)、1.88 (s, 3H, NAc); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.90, 170.86, 170.42, 170.13, 169.94, 167.86, 166.86, 157.59 (q, 1C, J = 37.5 Hz, carbonyl in TFA) 133.51, 133.37, 129.89, 129.46, 128.46, 117.92, 115.05 (q, 1C, J = 286.2 Hz, CF<sub>3</sub>)、98.70, 96.96, 72.21, 71.99, 69.31, 68.71, 68.47, 68.38, 67.26, 66.84, 63.06, 62.38, 53.10, 49.91, 47.32, 37.10, 23.24, 21.00, 20.59, 20.57, 20.54; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>19</sub>]<sup>+</sup>, 915.2617; found, 915.2615.

30

化合物 55: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10-8.04 (m, 2H)、7.56 (t, 1H, J = 7.5 Hz)、7.43 (q, 2H, J = 8.0 Hz)、5.98-5.87 (m, 1H)、5.88 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHTFA)、5.42-5.28 (m, 4H)、5.25 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz)、4.96 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.84 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz, J<sub>3</sub> = 11.0 Hz)、4.78 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz)、4.46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、4.35 (br, 1H)、4.21 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.14 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz)、4.10 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz)、4.00 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.5 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、3.96-3.88 (m, 2H)、3.83 (s, 3H, COOMe)、3.58-3.50 (m, 2H)、3.45-3.87 (br, 1H)、2.54 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.26 (br, 1H)、2.13 (s, 3H, OAc)、2.07 (s, 3H, OAc)、2.05 (s, 3H, OAc)、1.99 (s, 3H, OAc)、1.96 (s, 3H, OAc)、1.86 (s, 3H, NAc)、1.86 (t, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz, overlapped, sialH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.56, 170.84, 170.64,

40

50

170.27、170.20、166.89、157.76 (q, 1C, J = 37.7 Hz, carbonyl in TFA)、133.48、129.95、129.29、128.51、117.87、115.40 (q, 1C, J = 285.7 Hz, CF<sub>3</sub>) 98.30、97.05、72.09、71.81、70.57、68.67、68.48、68.03、67.88、66.53、62.31、61.69、52.92、50.13、47.70、37.35、23.22、21.02、20.79、20.58; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>19</sub>]<sup>+</sup>, 915.2617; found, 915.2626

【 0 0 6 2 】

実施例 4 5 化合物 5 4 の合成

化合物 4 7 (Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6123-6126.) と化合物 5 3 (その製造方法について、実施例 4 6 を参照) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 4 8 の合成と同一である。収率は58%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.14-8.10 (m, 2H)、7.62-7.56 (m, 1H)、7.50-7.39 (t, 2H, J = 8.0 Hz)、6.00-5.91 (m, 1H)、5.49 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 3.5 Hz, J<sub>2</sub> = 11.0 Hz)、5.42-4.80 (m, 3H)、5.25 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、5.22 (d, 1H, J = 10.0 Hz, NHAc)、5.11 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.88 (ddd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz, J<sub>3</sub> = 12.0 Hz)、4.38 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.36-4.33 (m, 1H)、4.28 (ddt, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, J<sub>3</sub> = 5.0 Hz, J<sub>4</sub> = 13.0 Hz)、4.13-3.97 (m, 6H)、3.87 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.5 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz)、3.81 (s, 3H, COOMe)、3.78 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz)、3.20 (d, 1H, J = 4.5 Hz, OH)、2.57 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 13.0 Hz, sialH-3eq)、2.12 (s, 3H, OAc)、2.10 (s, 3H, OAc)、2.03 (s, 3H, OAc)、2.02 (t, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12.5 Hz sialH-3ax)、1.91 (s, 3H, OAc)、1.87 (s, 3H, NAc); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.00、170.86、170.45、170.29、170.11、167.96、165.66、133.29、133.15、129.89、129.46、128.35、117.85、98.54、97.13、72.76、71.55、69.36、68.91、68.55、68.45、67.32、66.78、62.77、62.54、57.60、52.98、49.07、36.70、23.00、20.97、20.73、20.66、20.48; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>18</sub>]<sup>+</sup>, 845.2699; found, 845.2690

【 0 0 6 3 】

実施例 4 6 化合物 6 0 と 5 3 の合成

化合物 5 6 (7.91 g, 21.2 mmol, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 8993-8995の製造を参照)は、ジクロロメタン66 mLに溶解し、AllylOH (7.0 ml, 102 mmol) とBF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O (25 ml, 197.5 mmol)を入れ、3時間加熱し還流した。BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O (10 mL, 79 mmol)を補充加入した後、3時間加熱還流し続く。溶剤を減圧蒸し乾かし、酢酸エチル (150 mL × 3)を抽出し、有機相を合併し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過・濃縮を行い、シリコンゴムで濾過されることによって5.68 gの分離不可のアノマー混合物 5 7 が得られる。

化合物57 (4.82 g, 13.0 mmol、製造方法は前記段落を参照)は、メタノールに溶解し、NaOMe/MeOH (30%、0.5 g、2.78 mmol)を入れ、室温で半時間攪拌する。強酸性樹脂で中和し、濾過し、真空で蒸しで溶剤を乾かすことによって、2.88 gの化合物58が得られ、収率は91%になる。

化合物58 (製造方法は前記段落参照)は、アセトニトリル10 mLに溶解し、PhCH(OMe)<sub>2</sub> (2.15 g, 14.13 mmol) と CSA (203 mg, 0.88 mmol)を入れ、室温で18時間攪拌する。トリエチルアミン(0.2 g, 2.0 mmol)を入れ、減圧蒸しで溶剤を乾かし、シリコンゴムカラムで精製され、2.78 gの化合物59が得られ、このステップで異性体を分離させることができるが、あまり安定ではないので、得たのは完全に分離精製のない異性体になる。

化合物59 (2.78 g, 8.35 mmol, その製造方法は前記段落参照)は、ピリジン10 mLに溶解し、DMAP (70 mg, 0.6 mmol)を入れ、冷水浴で冷却する。BzCl (1.8 mL, 15 mmol)を一滴ずつ入れ、終わった後に、室温で24時間攪拌する。溶剤を減圧蒸しで乾かし、KHCO<sub>3</sub>溶液で中和し、酢酸エチル (150 mL × 3)を抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムを乾燥させ、溶剤を減圧蒸しで乾かし、シリコンゴムで濃縮物を精製し、化合物60が得られた。収率は88%になる。

化合物60: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.14-8.07 (m, 2H)、7.63-7.55 (m, 1H)、7.48-7.43 (m, 4H)、7.37-7.33 (m, 3H)、6.02-5.95 (m, 1H)、5.60 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 3.6 Hz, J

10

20

30

40

50

2 = 11.1 Hz、H-3)、5.55 (s、1H)、5.37 (dq、1H、 $J_1 = 1.5$  Hz、17.1 Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.26 (dd、1H、 $J_1 = 1.5$  Hz、 $J_2 = 10.2$  Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.19 (d、1H、 $J = 3.0$  Hz、anomeric H)、4.63 (d、1H、 $J = 2.7$  Hz)、4.29 (dd、1H、 $J_1 = 2.5$  Hz、 $J_2 = 12.3$  Hz、H-6a)、4.28 (ddt、1H、 $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz、 $J_3 = 5.4$  Hz、 $J_4 = 13.0$  Hz、-OCH<sub>2</sub> in allyl)、4.16-4.08 (m、3H)、3.90-3.86 (br、1H)、13 C-NMR (75 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 171.89、165.95、137.44、133.68、133.44、133.04、130.13、129.90、129.29、128.89、128.74、128.44、128.08、125.96、118.20、100.48、97.50、73.51、70.05、69.07、68.83、62.67、57.53; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>、460.1479; found、460.1488.

化合物60 (688 mg、1.57 mmol、その製造方法について、前記二つの段落を参照)は、メタノール溶液10 mLに溶解し、強酸性樹脂(668 mg)を入れ、40 °Cで4時間反応させる。濾過を行い、濾過液は真空中で濃縮され、シリコンゴムで濃縮物を精製し、白い固体53 mgが得られた。収率は73%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.09-8.05 (m、2H)、7.60-7.55 (m、1H)、7.46-7.42 (m、2H)、5.97-5.88 (m、1H)、5.45 (dd、1H、 $J_1 = 3.0$  Hz、 $J_2 = 11.0$  Hz、H-3)、5.34 (dq、1H、 $J_1 = 1.5$  Hz、 $J_2 = 17.5$  Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.24 (dq、1H、 $J = 1.5$  Hz、 $J_2 = 10.0$  Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.08 (d、1H、 $J = 3.5$  Hz、anomeric H)、4.39 (d、1H、 $J = 2.5$  Hz、H-4)、4.22 (ddt、1H、 $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz、 $J_3 = 6.5$  Hz、 $J_4 = 13.0$  Hz、-OCH<sub>2</sub> in allyl)、4.05 (ddt、1H、 $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz、 $J_3 = 6.5$  Hz、 $J_4 = 13.0$  Hz、-OCH<sub>2</sub> in allyl)、4.00-3.94 (m、2H)、3.91-3.81 (m、2H)、3.55 (br、1H、OH)、2.93 (br、1H、OH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 165.74、133.55、133.04、129.81、129.10、128.49、118.03、97.28、71.61、69.14、68.73、62.85、57.45; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>、372.1166; found、372.1158

#### 【 0 0 6 4 】

#### 実施例 4 7 化合物 6 1 の合成

化合物 4 7 と化合物 6 2 (Carbohydr. Res. 1994、253、167-183.) によって製造され、具体的な操作ステップは、化合物 4 8 の合成と同一である。収率は51%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 8.05-7.98 (m、4H)、7.53-7.48 (m、2H)、7.40-7.35 (m、4H)、5.90-5.81 (m、1H)、5.73-5.67 (m、2H)、5.40-5.26 (m、5H)、5.16-5.12 (m、1H)、4.90 (ddd、1H、 $J_1 = 4.5$  Hz、 $J_2 = 9.5$  Hz、 $J_3 = 11.5$  Hz)、4.41-4.37 (m、2H)、4.25 (ddt、1H、 $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz、 $J_3 = 5.5$  Hz、 $J_4 = 13.5$  Hz)、4.18 (t、1H、 $J_1 = J_2 = 6.0$  Hz)、4.16-4.02 (m、4H)、3.92 (dd、1H、 $J_1 = 5.5$  Hz、 $J_2 = 9.5$  Hz)、3.82 (s、3H、COOMe、overlapped)、3.84-3.80 (m、1H、overlapped)、3.12 (b、1H、OH)、2.59 (dd、1H、 $J_1 = 5.0$  Hz、 $J_2 = 13.0$  Hz、sialH-3eq)、2.14 (s、3H、OAc)、2.11 (s、3H、OAc)、2.03 (s、3H、OAc)、2.02 (t、1H、 $J_1 = J_2 = 12.5$  Hz sialH-3ax)、1.94 (s、3H、OAc)、1.88 (s、3H、NAc); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 170.93、170.27、170.23、170.19、168.05、165.99、165.92、133.57、133.12、129.79、129.77、129.66、129.52、128.33、117.38、98.70、95.73、(77.25、77.00、76.74 CDCl<sub>3</sub>)、72.85、71.13、69.24、68.96、68.87、68.51、68.22、67.65、67.40、62.93、62.57、53.03、49.35、36.98、23.14、21.04、20.81、20.76、20.54; HRMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for [C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>NNaO<sub>20</sub>]<sup>+</sup>、924.2897; found、924.2905

#### 【 0 0 6 5 】

#### 実施例 4 8 化合物 6 3 の合成

化合物 4 7 と化合物 6 4 (Monatshesfte fuer Chemie. 2002、133、531-540.) によって製造され、具体的な操作ステップは化合物 4 8 の合成と同一である。収率は56%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D<sub>2</sub>O) 8.06-8.03 (m、2H)、7.58-7.53 (m、1H)、7.45-7.41 (m、2H)、5.94-5.85 (m、2H)、5.49-5.41 (m、2H)、5.35-5.21 (m、4H)、5.05-4.97 (m、1H)、4.92 (d、1H、 $J = 4.0$  Hz、anomeric H on GlcNAc)、4.45 (ddd、1H、 $J_1 = 4.0$  Hz、 $J_2 = 10.0$  Hz、 $J_3 = 11.0$  Hz)、4.29-4.22 (m、2H)、4.25 (ddt、1H、 $J_1 = J_2 = 1.5$  Hz、 $J_3 = 5.5$  Hz、 $J_4 = 12.5$  Hz)、4.14 (dd、1H、 $J_1 = 1.5$  Hz、 $J_2 = 10.5$  Hz)、4.10-3.96 (m、4H

)、3.81 (s、3H、COOMe)、3.83-3.78 (1H、overlapped)、3.76 (dd、1H、 $J_1 = 1.5$  Hz、 $J_2 = 11.2$  Hz)、3.44 (br.、1H、OH)、2.66 (dd、1H、 $J_1 = 5.0$  Hz、 $J_2 = 13.5$  Hz、sialH-3eq)、2.11 (s、3H、OAc)、1.90-1.80 (1H、sial H-3ax、overlapped)、2.06 (s、3H、OAc)、2.00 (s、3H、OAc)、1.90 (s、3H、OAc)、1.86 (s、3H、NAc)、1.84 (s、3H、NAc)；<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 170.99、170.60、170.34、170.05、169.98、169.56、168.24、167.34、133.34、133.22、129.80、129.58、128.36、118.00、97.86、96.74、73.80、72.22、71.16、68.85、68.49、68.37、68.01、67.11、62.76、62.18、52.87、51.86、49.59、37.77、23.13、23.09、21.02、20.87、20.65、20.27；HRMS (m/z)：[M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>19</sub>、861.2900；found、861.2872

【0066】

10

実施例 49 半抗原 2-14、16-24、29-34、42 とキャリアタンパク質 (ポリペプチド) の複合物を製造する

半抗原 (化合物 2、10ミリグラム) を無水メタノール 2 ミリリットルに溶解させ、-72 でオゾンを含む空気を入れ、体系が青色になると (約10-30分間必要)、オゾンを入れるのを停止させ、10分間後に体系が依然として青色である。余分なオゾン除去するように、反応体系へ窒素ガスを10分間入れる。ジメチルチオエーテル0.5ミリリットルを一滴ずつ入れ、それから、反応体系の温度を自然に室温まで上昇させ、2時間後に、反応体系に対して真空で溶剤を除去することによって、アルデヒド基を含む半抗原が得られる。後者がタンパク質 (ポリペプチド)、例えばBSA (牛の血清蛋白) またはKLH (10ミリグラム) とともにpH 7.2の緩衝液に溶解し、3ミリグラムのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加入し、室温で揺床上に24時間反応させる。透析後に、所望の糖蛋白複合物STn-KLHが得られる。

20

【0067】

上記製造方法に従って、本発明実施例3-47において製造された化合物3-14、16-24、29-34、42をキャリアタンパク質 (ポリペプチド) とカップリングさせることによって、それぞれの蛋白 (ポリペプチド) 複合物が得られ、即ち、3-KLH、4-KLH、5-KLH、6-KLH、7-KLH、8-KLH、9-KLH、10-KLH、11-KLH、12-KLH、14-KLH、16-KLH、17-KLH、18-KLH、19-KLH、20-KLH、21-KLH、22-KLH、23-KLH、24-KLH、29-KLH、30-KLH、31-KLH、32-KLH、33-KLH、34-KLH、42-KLHが得られる。

【0068】

30

注意すべきこととして、本発明の合成ルートにおいて、STnと糖蛋白 (ポリペプチド) 複合物に対し構造誘導した場合、比較的典型的なR1、R2、R3、R4、R5及びR6置換基を選んで使用した。当業者は、本明細書を読んだ後に、本実施例の操作方法に従って、その他のR1 (例えば、任意のアミド、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-OH)、R2 (例えば、任意のアミド、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-OH)、R3 (例えば、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>M、-C(O)NHOH、-H、Mは任意のアルキル基、アリール基や複素環、または陽イオン、R3の空間配向はエクアトリアル結合またはアキシアル結合)、R4 (様々な接合アーム)、R5 (空間配向が異なるOH) 及びR6(Hまたは -ガラクトース基) 置換の化合物を得やすく、これら物質は、当業者が何らかの創造性に富む作業を行わなくても、得られるものであり、このため、本発明の保護範囲は、絶対に本実施例によって公示された範囲に限定されることはない。

40

【0069】

実験例1 本発明の化合物の活性的活性テスト

一、テスト材料及び源

1、実験化合物：本発明の実施例 49 において製造された糖蛋白 (ポリペプチド) 複合物；

二、テスト方法

(一) マウスの免疫

組ごとに6匹のBalb/cメスのマウスで、6-8週間 (Number: SCXKjing2007-0001、SPF/VAF) になり、北京大学医学部動物科学部から購入され、且つ動物部で飼われる。STn-KLH及び誘導のSTnとKLHの複合物によって、マウスに免疫を行い、毎度の免疫の糖蛋白 (ポリペ

50

チド)に糖(PBSに溶解する)2 $\mu$ gを含み、2週間に一回免疫を行い、免疫の方式は腹腔内注射であり、全部で4回免疫を行った。免疫前、第二回の免疫後の13日目、第三回免疫後の13日目及び第四回免疫後の14日目にそれぞれ採血し、血清を分離し、-80度で冷蔵庫で保存し、測定を待つ。

(二)マウスの免疫前後の血清中における抗体の滴定濃度の測定

各組のマウスの混合血清の滴定濃度、及び20、31と21の複合物免疫組の各一匹のマウスの血清の滴定濃度は、いずれもELISA方法によって検出される。

1. エンベロープ抗原 : 酵素標示板にSTn-BSA (STn0.02gを含む) 100  $\mu$ Lを被覆し、4  
で夜を過ぎる。

2. 洗浄と閉塞 : 穴ごとに洗浄緩衝液PBS-Tween20 (0.05%) 200  $\mu$ lを入れて板を洗浄し、  
三回洗浄し、その後、穴ごとに閉塞液(3% BSA-PBS) 200  $\mu$ lを入れ、37 で1時間持続  
する。 10

3. 第一抗原(即ち、免疫血清)を入れる : 三回洗浄する(具体的な方法は、同上)。抗  
体希釈液(1% BSA-PBS)によってある希釈度から倍数比率で血清を希釈し、穴ごとに100  
 $\mu$ lを入れ、37 で一時間持続する。

4. 酵素標示第二抗原を入れる : 三回洗浄し、穴ごとに抗体希釈液によって5000倍で希釈  
された第二抗原二抗(西洋ワサビペルオキシダーゼによって表示された羊抗マウスIgG (  
-chain 特異)または IgM ( $\mu$ -chain 特異) 100  $\mu$ lを入れ、37 で一時間持続する。

5. 色表示 : 三回洗浄し、穴ごとにリアルタイムで製造された色表示生地である o ジア  
ミノベンゼン(OPD) 100  $\mu$ lを入れ、室温で光を避け15分間色表示し、穴ごとに2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
を入れ、色表示を終止させる。 20

6. 結果の判定 : 490 nmの波長になると酵素標示具によってOD値を読み取る。空白血清  
穴の表示値を減らした後のOD値が0.1になる時の血清希釈倍数を抗体滴定濃度とする。

三、テスト結果

1. 表1. 第二回免疫後の13日目にマウスの血清におけるSTn識別の抗体滴定濃度を測  
定する。



【表 1】

組	IgG	IgM
immunized with STn-KLH	910	<1000
immunized with 3-KLH	<1000	<1000
immunized with 4-KLH	<1000	<1000
immunized with 5-KLH	<1000	<1000
immunized with 6-KLH	<1000	<1000
immunized with 7-KLH	<1000	<1000
immunized with 8-KLH	7734	<1000
immunized with 9-KLH	<1000	<1000
immunized with 10-KLH	7933	<1000
immunized with 11-KLH	<1000	<1000
immunized with 12-KLH	<1000	<1000
immunized with 13-KLH	<1000	<1000
immunized with 14-KLH	<1000	<1000
immunized with 16-KLH	<1000	<1000
immunized with 17-KLH	<1000	<1000
immunized with 18-KLH	1381	<1000
immunized with 19-KLH	<1000	<1000
immunized with 20-KLH	11000	<1000
immunized with 21-KLH	1266	<1000
immunized with 22-KLH	<1000	<1000
immunized with 23-KLH	<1000	<1000
immunized with 24-KLH	6618	<1000
immunized with 29-KLH	<1000	<1000
immunized with 30-KLH	<1000	<1000
immunized with 31-KLH	20000	<1000
immunized with 32-KLH	<1000	<1000
immunized with 33-KLH	<1000	<1000
immunized with 34-KLH	<1000	<1000
immunized with 42-KLH	<1000	<1000

10

20

2. 表2. 第三回免疫後の13日目にマウスの血清におけるSTn識別の抗体滴定濃度を測定する

【表 2】

組	IgG	IgM
immunized with STn-KLH	50, 144	5763
immunized with 3-KLH	<2500	<1000
immunized with 4-KLH	17, 040	1604
immunized with 5-KLH	38, 878	1872
immunized with 6-KLH	<2500	<1000
immunized with 7-KLH	23, 279	4706
immunized with 8-KLH	43, 201	4963
immunized with 9-KLH	4714	2897
immunized with 10-KLH	55, 004	<1000
immunized with 11-KLH	4054	<1000
immunized with 12-KLH	11, 783	<1000
immunized with 13-KLH	24, 512	<1000
immunized with 14-KLH	<2500	<1000
immunized with 16-KLH	<2500	2571
immunized with 17-KLH	11, 329	2047
immunized with 18-KLH	56, 276	1842
immunized with 19-KLH	<2500	<1000
immunized with 20-KLH	185, 354	2581
immunized with 21-KLH	150, 504	9236
immunized with 22-KLH	24, 154	1586
immunized with 23-KLH	38, 173	2880
immunized with 24-KLH	93, 488	<1000
immunized with 29-KLH	<2500	1979
immunized with 30-KLH	<2500	<1000
immunized with 31-KLH	276, 162	1804
immunized with 32-KLH	<2500	<1000
immunized with 33-KLH	<2500	<1000
immunized with 34-KLH	6108	<1000
immunized with 42-KLH	<2500	<1000

10

20

表3 第三回免疫後に血清といういくつかの組における毎匹のマウスの血清の滴定濃度。

【表 3】

	STn-KLH	20-KLH	31-KLH	21-KLH
Mouse 1	5, 170	296, 647	179, 666	24, 235
Mouse 2	6, 385	79, 799	356, 282	182, 259
Mouse 3	65, 524	283, 403	291, 807	71, 044
Mouse 4	96, 812	63, 561	83, 396	85, 645
Mouse 5	6, 187	69, 508	104, 519	89, 172
Mouse 6	18, 663	68, 401	351, 977	472, 834

30

4、第三回免疫後の13日目にマウスの血清と腫瘍細胞の結合を測定する。

テスト結果は図 5 に示す。

5、結果の分析

40

SASソフトウェア (version 9.1)によって、実験の結果を統計し分析する。初期データに対して10を底とする対数を計算し、変換後のデータは分散分析の条件を満たし、分散分析の結果として、 $F = 7.55$ 、( $p = 0.0014$ )になり、組間に著しい差異が表明され、組間の比較に対して、Dunnett's t Testsが採用され、 $\alpha$ として0.05を利用する場合、20-KLH、31-KLH、21-KLHのそれぞれの組とSTn-KLHの組との間に著しい差異が存在する。これによって、本発明の合成の糖複合物に基づき得られた抗体滴定濃度はSTn-KLHの抗体滴定濃度よりも高いと明らかに分かった。

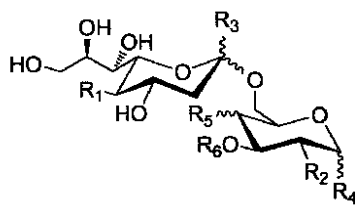
【 0 0 7 0 】

本発明において、動物腫瘍細胞の殺傷のインビボ実験が行われないのに、STn抗体 (Therapope、即ちSTn-KLH免疫によって得られる)は、確かに腫瘍の成長を抑制することができ

50

ることが裏付けられた文献 (British J. Cancer 2009, 100, 1746-1754.) ) ) ) があつた。本発明の実験において、STn-KLHよりも高い抗体滴定濃度が得られたため、本発明の化合物は、腫瘍成長の抑制の面での活性がSTn-KLH自体よりも良好になると合理的に予測することができる。

【 図 1 】



式 ( I )

図1

【 図 2 】

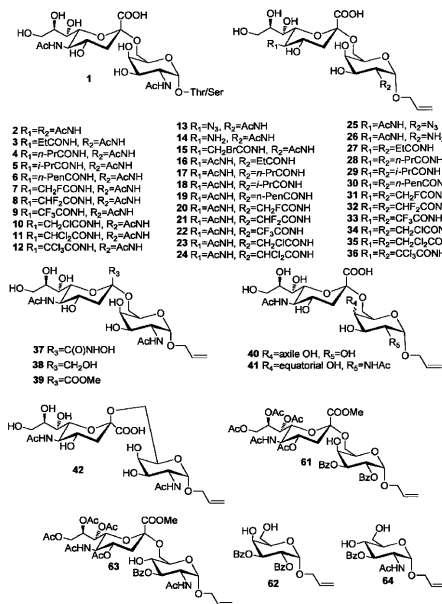


図2

【 図 3 】

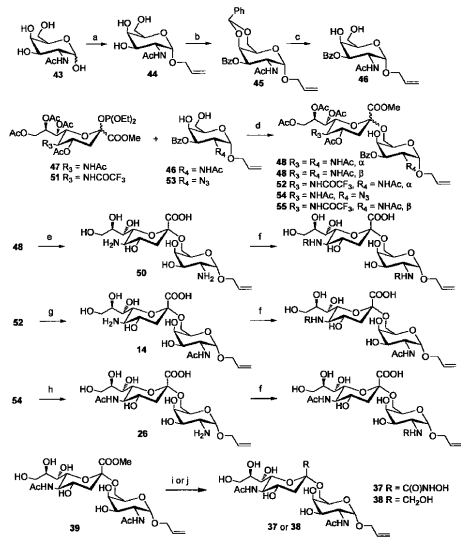


图 3

【 図 4 】

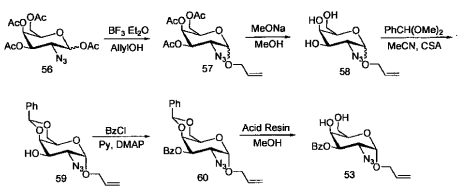
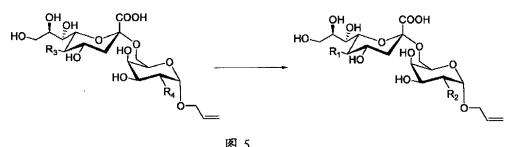
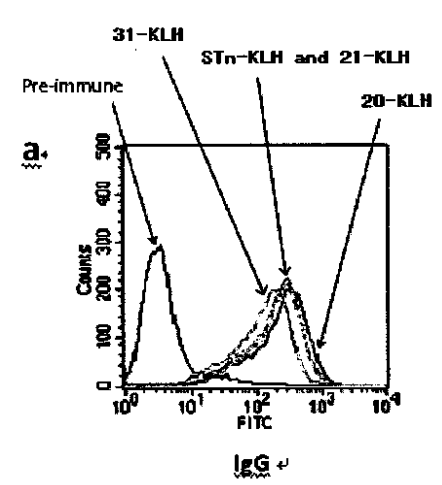


图 4

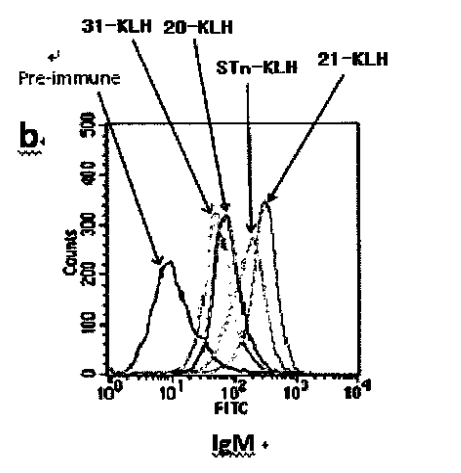
【 図 5 】



【 図 6 a 】



【 図 6 b 】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/CN2011/000610
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07H 5/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG CAPLUS, sialic w acid, sialylation, aminopyranose, pyranosamine, galactose, glucose, vaccine, antigen, Glycoconjugate, glycoprotein, glycopeptide, structure search according to formula ( I )		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	YANG FAN et al., Enhancement of the Immunogenicity of Synthetic Carbohydrate Vaccines by Chemical Modifications of STn Antigen, ACS Chemical Biology, 2011 Mar. 18, Vol. 6, No. 3, pages 252-259, Figures 1-3	1-10
PX	SAHABUDDIN SK et al., Synthesis of N-modified sTn analogs and evaluation of their immunogenicities by microarray-based immunoassay, 2010 Sep. 18, Vol. 66, No. 38, pages 7510-7519, compound 19	1-10
X	US20090324619 A1(ACAD SINICA) 31 Dec. 2009 (31.12.2009), see the whole document, especially example 2, Fig. 3	1-3, 8-10
A		4-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 04 Jul. 2011 (04.07.2011)		Date of mailing of the international search report <b>28 Jul. 2011 (28.07.2011)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer <b>SUN Yan</b> Telephone No. (86-10)62086332

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2011/000610

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1543350 A (BIOMIRA INC) 03 Nov. 2004 (03.11.2004), see the whole document, especially the part of Synthesis of Conjugates on pages 25-26 of the description	1-3, 7-10
X	WO9529927 A2 (BIOMIRA INC) 09 Nov. 1995 (09.11.1995), see the whole document, especially Figures 1-5	1-3, 7-10
A		4-6
X	REDDISH MARK A. et al., Specificities of anti-sialyl-Tn and anti-Tn monoclonal antibodies generated using novel clustered synthetic glycopeptide epitopes, Glycoconjugate Journal, 1997, Vol. 14, No. 5, pages 549-560, see compounds (4)-(8) on page 551	1-3, 8-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

PCT/CN2011/000610

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US20090324619 A1	31.12.2009	TW201006490 A	16.02.2010
CNI543350 A	03.11.2004	WO03015796 A1	27.02.2003
		EP1429785 A1	23.06.2004
		AU2002319755 A1	03.03.2003
		US2004247608 A1	09.12.2004
		JP2005526692 T	08.09.2005
		CA2454853 A	27.02.2003
WO9529927 A2	09.11.1995	US6013779 A	11.01.2000
		CA2189356 A	09.11.1995

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2011/000610

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

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

C07H 5/06(2006.01)i

C07H 15/04(2006.01)i

C07H 1/00(2006.01)i

C07K 2/00(2006.01)i

A61K 31/7008(2006.01)i

A61K 31/7028(2006.01)i

A61K 38/02(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

A61K 31/385(2006.01)i



国际检索报告		国际申请号 <b>PCT/CN2011/000610</b>
<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07H 5/06		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, 叶新山, 杨帆, 唾液酸, 氨基吡喃糖, 半乳糖, 葡萄糖, 免疫, 抗原, 糖缀合物, STn, sialic w acid, sialylation, aminopyranose, pyranosamine, galactose, glucose, vaccine, antigen, Glycoconjugate, glycoprotein, glycopeptides, 根据式(I)的结构式检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	YANG FAN等, Enhancement of the Immunogenicity of Synthetic Carbohydrate Vaccines by Chemical Modifications of STn Antigen, ACS Chemical Biology, 2011年3月18日, 第6卷, 第3期, 第252-259页, 图1—图3	1-10
PX	SAHABUDDIN SK 等, Synthesis of N-modified sTn analogs and evaluation of their immunogenicities by microarray-based immunoassay, 2010年9月18日, 第66卷, 第38期, 第7510-7519页, 化合物 19	1-10
X	US20090324619 A1(ACAD SINICA) 31.12月2009(31.12.2009), 参见全文, 尤其是实施例2, 图3	1-3, 8-10
A		4-6
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 04.7月2011(04.07.2011)		国际检索报告邮寄日期 28.7月2011(28.07.2011)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员  孙燕  电话号码: (86-10) 62086332

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2011/000610

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1543350 A (博奥米拉公司) 03.11 月 2004 (03.11.2004), 参见全文, 尤其是说明书第 25-26 页结合物的合成部分	1-3, 7-10
X	WO9529927 A2 (BIOMIRA INC) 09.11 月 1995 (09.11.1995), 参见全文, 尤其是图 1-图 5	1-3, 7-10
A		4-6
X	REDDISH MARK A.等, Specificities of anti-sialyl-Tn and anti-Tn monoclonal antibodies generated using novel clustered synthetic glycopeptide epitopes, Glycoconjugate Journal, 1997 年, 第 14 卷, 第 5 期, 第 549-560 页, 见第 551 页化合物(4)-(8)	1-3, 8-10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2011/000610**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US20090324619 A1	31.12.2009	TW201006490 A	16.02.2010
CN1543350 A	03.11.2004	WO03015796 A1	27.02.2003
		EP1429785 A1	23.06.2004
		AU2002319755 A1	03.03.2003
		US2004247608 A1	09.12.2004
		JP2005526692 T	08.09.2005
		CA2454853 A	27.02.2003
WO9529927 A2	09.11.1995	US6013779 A	11.01.2000
		CA2189356 A	09.11.1995

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2011/000610

**A. 主题的分类**

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07H 5/06(2006.01)i

C07H 15/04(2006.01)i

C07H 1/00(2006.01)i

C07K 2/00(2006.01)i

A61K 31/7008(2006.01)i

A61K 31/7028(2006.01)i

A61K 38/02(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

A61K 31/385(2006.01)i

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
**C 0 7 K 1/107 (2006.01) C 0 7 K 1/107**

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 楊 帆  
 中華人民共和国 ペキン 1 0 0 8 7 1、ハイディアン ディストリクト、5 ユイヒユアン ロード

(72) 発明者 鄭 秀静  
 中華人民共和国 ペキン 1 0 0 8 7 1、ハイディアン ディストリクト、5 ユイヒユアン ロード

F ターム (参考) 4C057 AA04 BB03 CC01  
 4C085 AA03 BA99 BB24 EE01  
 4C086 AA01 AA02 EA01 MA01 MA04 NA14 ZB26  
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA42 BA53 EA31 FA50