

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-215206

(P2009-215206A)

(43) 公開日 平成21年9月24日(2009.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 7/033 (2006.01)</b>	C07H 7/033 CSP	4C057
<b>A61K 31/702 (2006.01)</b>	A61K 31/702	4C086
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A61P 31/12	
<b>A61P 31/16 (2006.01)</b>	A61P 31/16	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 48 頁)

(21) 出願番号	特願2008-59624 (P2008-59624)	(71) 出願人	504190548 国立大学法人埼玉大学
(22) 出願日	平成20年3月10日 (2008.3.10)	(74) 代理人	100137512 埼玉県さいたま市桜区下大久保255 弁理士 奥原 康司
		(74) 代理人	100149294 弁理士 内田 直人
		(71) 出願人	500433225 学校法人中部大学 愛知県春日井市松本町1200
		(74) 代理人	100137512 弁理士 奥原 康司
		(72) 発明者	松岡 浩司 埼玉県さいたま市桜区下大久保255 国立大学法人埼玉大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアリル $\alpha$  (2→6) ラクトース含有化合物及びその使用

(57) 【要約】

【課題】本発明は、ウィルス特にインフルエンザの感染を効果的に阻害する化合物の提供を目的とする。

【解決手段】次式 (I)、

**B-A-B****(I)**

(式中、Aは、酸素、窒素、カルボニル又は硫黄を含んでもよい炭化水素鎖を示し、Bはシアリルラクトース誘導体を示す)で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物、及びこれらシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物を有効成分として含む抗ウィルス剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 ( I )

【化 1】

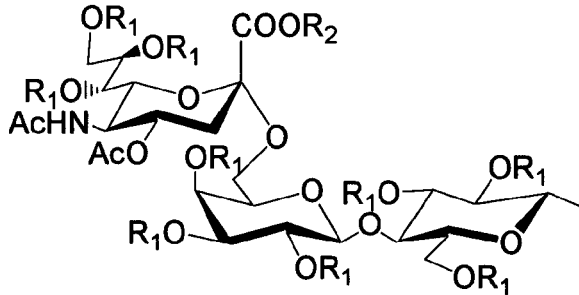
**B-A-B**

**( I )**

[ 式中、A は、酸素、窒素、カルボニル又は硫黄を含んでもよい炭化水素鎖を示し、B は下記の式 ( I I ) の置換基

10

【化 2】



**( II )**

20

(ただし、 $R_1$  は水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は水素、金属原子又はメチル基を表す) のいずれか] で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 2】

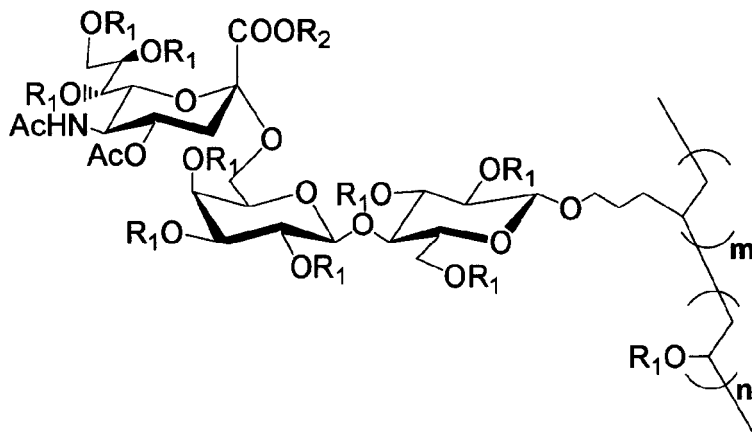
$R_1$  及び  $R_2$  が水素であり、A が  $-O-(CH_2)_5-S-S-(CH_2)_5-O-$  である請求項 1 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 3】

次式 ( I I I )

30

【化 3】



**( III )**

40

( 式中、 $R_1$  は水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は、水素、金属原子又はメチル基を示し、 $m$  及び  $n$  は 1 以上の整数であって、同一でも相違なくてもよい) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 4】

50

$R_1$  が水酸基であり、 $R_2$  が水素である請求項 3 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 5】

$m : n = 1 : 1 \sim 30$  である請求項 4 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 6】

次式 (VI)

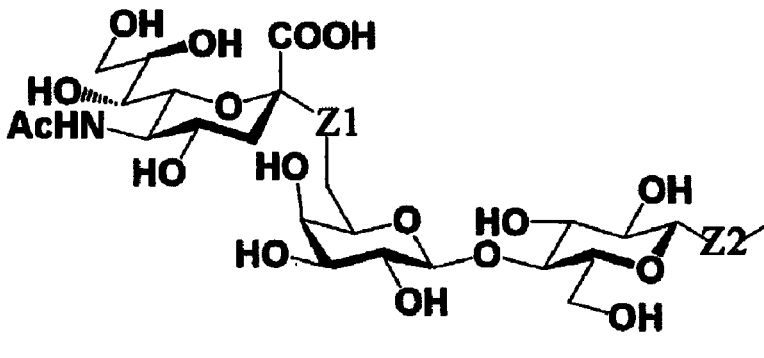
【化 4】



10

(式中、 $E_1$  及び  $E_2$  は、炭素、ケイ素、ゲルマニウムのいずれかであり、互いに同一でも異なってもよく、 $R_3$ 、 $R_4$  は、同一又は異なった炭化水素基を示し、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  は酸素、窒素又はカルボニル基を含んでもよい同一又は異なった炭化水素鎖を示し、 $Y$  は下記の式 (V) の置換基、

【化 5】



(V)

20

(ただし、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は酸素又は硫黄であって、同一又は異なってもよい) 若しくは他の官能基であって少なくとも 1 つは式 (V) の置換基を示し、 $k$  は 0 ~ 2 の整数であり、 $l$  は 0 ~ 2 の整数であり、 $j$  は 0 又は 1 の数を示し、 $j$  が 0 のときは  $3 - l$  は 1 である) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

30

【請求項 7】

$R_3$  及び  $R_4$  が同一又は異なる炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、フェニル基、ビニル基、又はアルケニル基である請求項 6 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 8】

$R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  が同一又は異なり、アミド結合を含んでもよく、炭素数 1 ~ 6 の直鎖アルキル基、アルキレン基、又はアルケニレン基、又はアルコキシレン基 (オキシアルキレン基) である請求項 6 又は請求項 7 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

40

【請求項 9】

$E_1$  及び  $E_2$  がケイ素である請求項 6 乃至請求項 8 のいずれかに記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 10】

$R_3$  がフェニル基、 $R_5$  が  $-C_3H_6-$ 、 $-C_3H_6-O-C_3H_6-$  又は  $-C_3H_6-NHCO-C_5H_{10}-$ 、 $R_6$  が  $-C_5H_{10}-$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  が酸素であり、 $j$  が 0、 $k$  が 1、 $l$  が 2 である請求項 9 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 11】

50

$R_5$  が  $-C_3H_6-$ 、 $-C_3H_6-O-C_3H_6-$  又は  $-C_3H_6-NHCOC_5H_{10}-$ 、 $R_6$  が  $-C_5H_{10}$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  が酸素であり、 $j$  が 0、 $k$  が 0、 $l$  が 2 である請求項 9 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 1 2】

$R_3$  がメチル基、 $R_5$  及び  $R_7$  が  $-C_3H_6-$ 、 $-C_3H_6-O-C_3H_6-$  又は  $-C_3H_6-NHCOC_5H_{10}-$ 、 $R_6$  が  $-C_5H_{10}$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  が酸素であり、 $j$  が 1、 $k$  が 2、 $l$  が 0 である請求項 9 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 1 3】

$R_5$  及び  $R_7$  が  $-C_3H_6-$ 、 $-C_3H_6-O-C_3H_6-$  又は  $-C_3H_6-NHCOC_5H_{10}-$ 、 $R_6$  が  $-C_5H_{10}$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  が酸素であり、 $j$  が 1、 $k$  が 2、 $l$  が 0 である請求項 9 に記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 1 4】

請求項 1 乃至請求項 1 3 のいずれかに記載のシアリルラクトース誘導体結合化合物、その薬理学上許容される塩及びそれらの水和物、並びに薬理学上許容される担体を含有することを特徴とする感染症の予防又は治療のための抗ウイルス剤。

【請求項 1 5】

前記感染症がインフルエンザウイルス感染症であることを特徴とする請求項 1 4 に記載の抗ウイルス剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シアリル (2 6) ラクトース含有化合物、及び該化合物を有効成分として含む医薬及び治療方法に関する。より詳細には、シアリル (2 6) ラクトースのダイマー、シアリル (2 6) ラクトース結合水溶性ポリマー及びシアリル (2 6) ラクトース結合デンドリマー及びこれらの化合物を有効成分として含む抗インフルエンザウイルス剤、並びに、これらの化合物を含むインフルエンザの予防及び / 又は治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インフルエンザウイルスは、その内部に存在する 8 本の一本鎖 RNA に変異が導入されやすく、その結果、従来効果を示していたワクチン等に対する耐性ウイルスが生じるやすい。このようなインフルエンザウイルスの性質から、毎年のようにインフルエンザウイルスによる感染症が流行し、これによる死者も少なからず生じている。インフルエンザウイルスによる感染には、宿主細胞に対する接着と脱離が重要であり、それには異なる 2 種類の糖タンパク (ヘマグルチニンとシアリダーゼ) が作用している。

このようなインフルエンザウイルスの性質に着目して、いくつかのインフルエンザ治療剤が製造されており、インフルエンザ感染症の流行を抑止する上で一定の効果を上げてきた。これらの製剤としては、例えば、インフルエンザ膜タンパク質のイオンチャンネル阻害剤 (シンメトレル<sup>R</sup> (アマンタジン)) やシアリダーゼの阻害剤 (タミフル<sup>R</sup> (リン酸オセルタミビル)) とリレンザ<sup>R</sup> (ザナミビル)) が、インフルエンザの特効薬として処方されている。しかしながら、これらの特効薬は何れも天然物とは異なるため、その耐性ウイルスの出現が危惧されており、近年、シンメトレル<sup>R</sup> やタミフル<sup>R</sup> に対する耐性ウイルスが出現した事例の報告もある。そのため、変異性の高いインフルエンザウイルスによる感染症に対して、効果を持続し得る医薬の開発が望まれている。

【0003】

インフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパク質のヘマグルチニンは、感染対象である細胞表面に存在する糖タンパク質のシアル酸残基を結合する性質を持っており、こ

10

20

30

40

50

の性質を利用して細胞へ感染することが知られている。ヒト由来のインフルエンザウィルスのヘマグルチニンは、シアル酸とガラクトースが (2 6) 結合したものを認識することが知られており、シアル酸とガラクトースが (2 6) 結合した糖鎖部分を利用すれば、インフルエンザの感染を効果的に阻害することができるとの予測のもとにインフルエンザ感染予防に関する研究が活発に行われている。これまでに、いくつかの予防手段となり得る化合物が報告されているが (特許文献3)、現段階では未だに実用段階に至ったものは少ない。

【0004】

これまでに、発明者らは、各種糖鎖含有カルボシラン dendrimer 化合物に関する知見に基づいて (非特許文献1)、インフルエンザウィルス等のウィルス表面に存在するヘマグルチニンを特異的に接着し、生体に対するウィルス感染を防止し得る物質として、シアリルラクトース含有 dendrimer を開示した (特許文献2)、生体内における適合性および安全性に優れたアミド結合を介して糖鎖を結合する dendrimer (特許文献3)、及びシアリルラクトサミン結合 dendrimer (特許文献4) の開示も行っている。

10

【0005】

【非特許文献1】Matsuo K a r a , B u l l . C h e m . S o c . J p n . , 7 1 : 2 7 0 9 - 2 7 1 3 1 9 9 8

【特許文献1】特開2008-31156

【特許文献2】国際公開公報W002/02588

【特許文献3】特開2003-212893

20

【特許文献4】特開2006-257028

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

以上のように、インフルエンザの感染を阻止すべく、多くの研究が精力的に行われてきたが、感染阻害効果が高く、また、コスト面においても安価に容易に提供できる化合物及び該化合物を含む製剤を提供するには至っていない。

従って、本発明は、ヒトインフルエンザウィルスの感染を有効に阻害し、安価かつ容易に製造することができる化合物の提供、及び該化合物を含有する抗インフルエンザ予防薬及び/又は治療薬、さらには、インフルエンザ感染の予防手段等の提供を目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記事情に鑑み、鋭意研究を行った結果、シアリル (2 6) ラクトース含有化合物、特に、シアリル (2 6) ラクトースのダイマーが効果的にインフルエンザの感染を予防し得ることを見出し、本発明を完成させるに至った。

インフルエンザウィルスのヘマグルチニンと結合し、その感染を阻害し得る化合物はこれまでもいくつか知られているが、通常は、これらの化合物をできるだけ高密度にクラスター化して、阻害効果を高める方向で検討が行われていたが、本発明においては、意外にも、比較的 low molecular weight であるシアリル (2 6) ラクトースのダイマーが効果的にインフルエンザによる感染を阻害し得ることが見出された。従って、本発明によって、インフルエンザ感染の阻害化合物の開発を、比較的 low cost かつ容易に行う手段が提供されることになる。

40

【0008】

すなわち、本発明は、一般式 (I)

【化6】

**B-A-B**

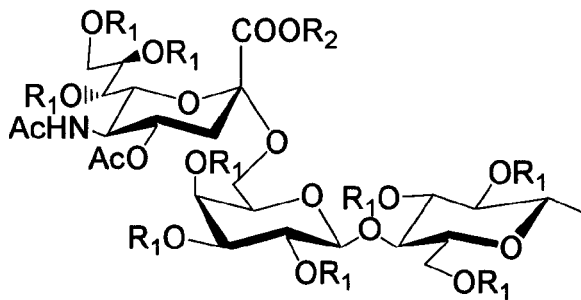
**(I)**

[式中、Aは、酸素、窒素、カルボニル又は硫黄を含んでもよい炭化水素鎖を示し、Bは

50

下記の式 ( I I ) の置換基

【化 7】



( II )

10

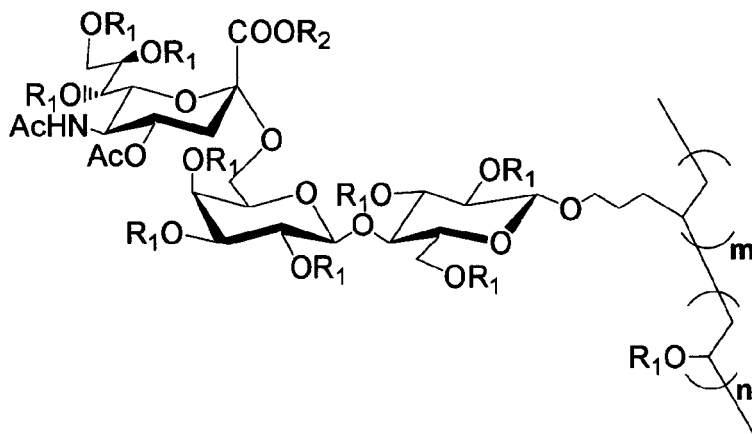
(ただし、 $R_1$  は水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は水素、金属原子又はメチル基を表す) のいずれか] で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物、並びに該化合物及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物に加えて薬理学上許容される担体を含むことを特徴とする感染症、特に、インフルエンザウイルスによる感染症の予防又は治療のための抗ウイルス剤、あるいは、予防又は治療のための用途を提供する。

【0009】

また、本発明は、次式 ( I I I )

20

【化 8】



( III )

30

(式中、 $R_1$  は、水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は、水素、金属原子又はメチル基を示し、 $m$  及び  $n$  は 1 以上の整数であって、同一でも相違なってもよい) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物、並びに該化合物及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物に加えて薬理学上許容される担体を含むことを特徴とする感染症、特に、インフルエンザウイルスによる感染症の予防又は治療のための抗ウイルス剤、あるいは、予防又は治療のための用途を提供する。

40

【0010】

さらに、本発明は、次式 ( V I )

【化 9】

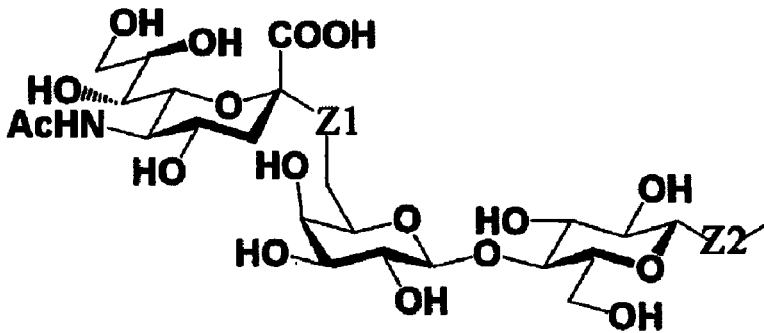


(式中、 $E_1$  及び  $E_2$  は、炭素、ケイ素、ゲルマニウムのもいずれかであり、互いに同一でも異なってもよく、 $R_3$ 、 $R_4$  は、同一又は異なった炭化水素基を示し、 $R_5$ 、 $R_6$

50

及び R<sub>7</sub> は酸素、窒素又はカルボニル基を含んでもよい同一又は異なった炭化水素鎖を示し、 Y は下記の式 (V) の置換基、

【化 10】



(V)

10

(ただし、 Z<sub>1</sub> 及び Z<sub>2</sub> は酸素又は硫黄であって、同一又は異なってもよい) 若しくは他の官能基であって少なくとも1つは式 (V) の置換基を示し、 k は 0 ~ 2 の整数であり、 l は 0 ~ 2 の整数であり、 j は 0 又は 1 の数を示し、 j が 0 のときは 3 - l は 1 である) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物、並びに該化合物及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物に加えて薬理学上許容される担体を含むことを特徴とする感染症、特に、インフルエンザウイルスによる感染症の予防又は治療のための抗ウイルス剤、あるいは、予防又は治療のための用途を提供する。

20

【発明の効果】

【0011】

本発明のシアリルラクトース誘導体結合化合物は、抗ウイルス活性、特に、抗インフルエンザ活性を有することから、有効な抗インフルエンザウイルス剤の有効成分として利用することができる。

【0012】

本発明のシアリルラクトース誘導体結合化合物のうち、シアリルラクトース誘導体ダイマーは製造が容易であり、かつ、安価に製造することができるため、抗インフルエンザ剤の安定な供給を行うことができる。

30

【0013】

本発明の抗ウイルス剤は、インフルエンザによる感染症の予防又は治療の用途に用いることができる。用途としては、例えば、医薬としての点鼻薬の他、インフルエンザ感染に対する衛生用品として口腔又は喉に塗布又はスプレーするための、塗布剤又はスプレーの有効成分として使用することができる。あるいは、空気清浄機のフィルター又はマスクのカーゼ等に、活性を保持するような形態で塗布又は充填することにより、空気中のウイルスを捕獲し、人体等への感染の事前予防に使用することができる。

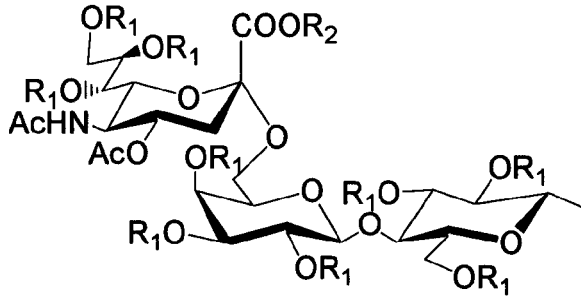
【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の実施形態の1つは、一般式 (I) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物である。一般式 (I) 中、 A は、酸素、窒素、カルボニル又は硫黄を含んでもよい炭化水素鎖を示し、 B は下記の式 (I I) の置換基

40

## 【化 1 1】



(II)

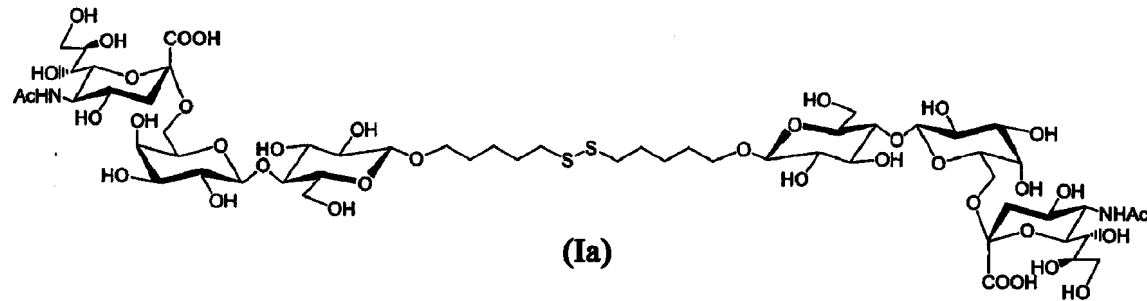
10

のいずれかであるが、ここで、 $R_1$  は水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は水素、金属原子又はメチル基を表すなどが好ましい。特に、 $R_1$  及び  $R_2$  が水素であり、 $A$  が  $-O-(CH_2)_5-S-S-(CH_2)_5-O-$  である場合が好ましい。

## 【0015】

式 (I) の化合物において、 $R_1$  アセチル基であり、 $R_2$  がメチル基であり、 $A$  が  $-O-(CH_2)_5-S-S-(CH_2)_5-O-$  で示される化合物 (Ia) は、例えば、以下のような過程により合成することができる。

## 【化 1 2】



(Ia)

20

## 【0016】

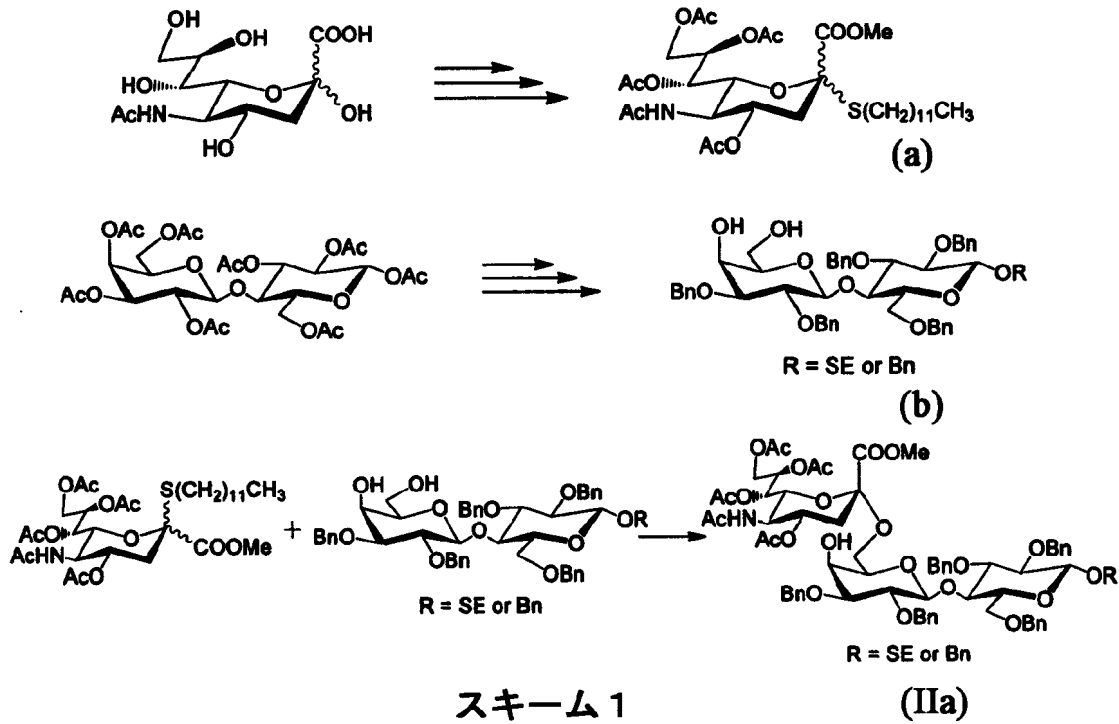
まず、遊離の N - アセチルノイラミン酸に対して、メチル化、O - アセチル化を行い、完全保護体とした後、1 - ドデカンチオールとグリコシル化を行い、シアル酸チオグリコシド誘導体とする (a)。一方、受容体となるラクトース - 4', 6' - ジオール誘導体は、完全アセチル体より、アノマー位にトリメチルシリルエチル基を有する OSE 体と、ベンジル基を有する OBn 体の 2 種類を合成する (b)。次に、シアル酸チオグリコシド誘導体 (a) とラクトース - 4', 6' - ジオール誘導体 (b) とを直接法 (例えば、Hasegawaら, J. Carbohydr. Chem., 9 (4) (1990) 393 - 414; Hasegawaら, Biosci. Biotech. Biochem., 56 (3) (1992) 535 - 536 などを参照のこと) によりシアリル化し、式 (Ia) の化合物を合成する (スキーム 1)。

30

40



## 【化13】



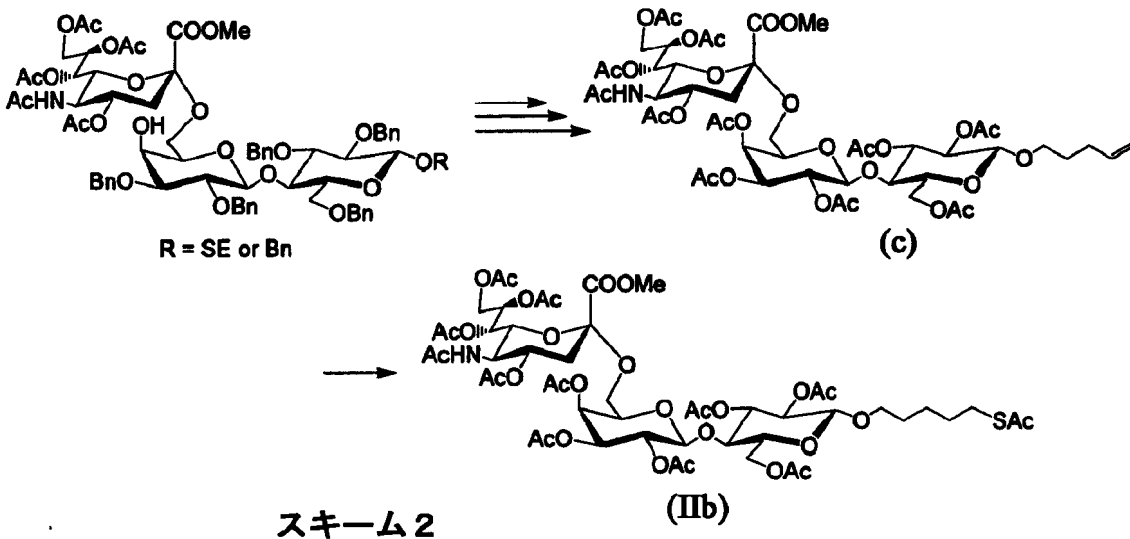
10

20

## 【0017】

次に、式 (II a) の化合物を、脱保護と保護を繰り返し行い、トリクロロアセトイミデート体へと変換し、4 - ペンテン - 1 - オールとのグリコシル化反応により、還元末端のアノマー位に2重結合を有するペンテニルグリコシド誘導体 (c) 及び、チオアセチル誘導体 (II b) を合成する (スキーム 2)。次いで、式 (II b) の化合物を脱アセチル条件下でダイマー化し、糖鎖部分の脱保護を Zemplen 法による脱アセチル化とけん化による脱メチル化により式 (I a) で示される化合物を合成することができる (スキーム 2)。

## 【化14】



30

40

## 【0018】

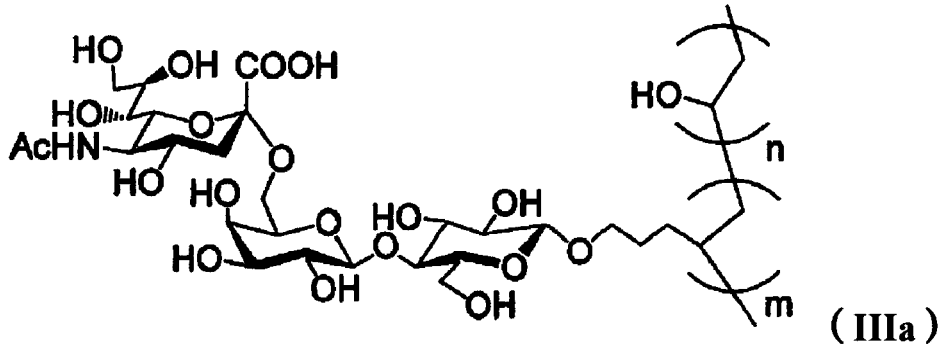
本発明の他の実施形態は、一般式 (III) で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物である。一般式 (III) 中、 $R_1$  は水素、ベンジル基又はアセチル基であり、 $R_2$  は、水素、金属原子又はメチル基を示し、 $m$  及び  $n$  は 1 以上の整数であって、同一でも相違なってもよい。 $m$  と  $n$  の比は、

50

合成条件により変動するため、如何なる比率であっても良いが、例えば、 $m : n = 1 : 1 \sim 50$ 、 $m : n = 1 : 1 \sim 30$ 、 $m : n = 1 : 5 \sim 30$ 、 $m : n = 1 : 10 \sim 30$ 、 $m : n = 1 : 15 \sim 30$ 、 $m : n = 1 : 15 \sim 20$ などが好ましい

式(III)の化合物において、 $R_1$ がアセチル基であり、 $R_2$ がメチル基である化合物(IIIa)は、例えば、以下のような過程により合成することができる。

【化15】



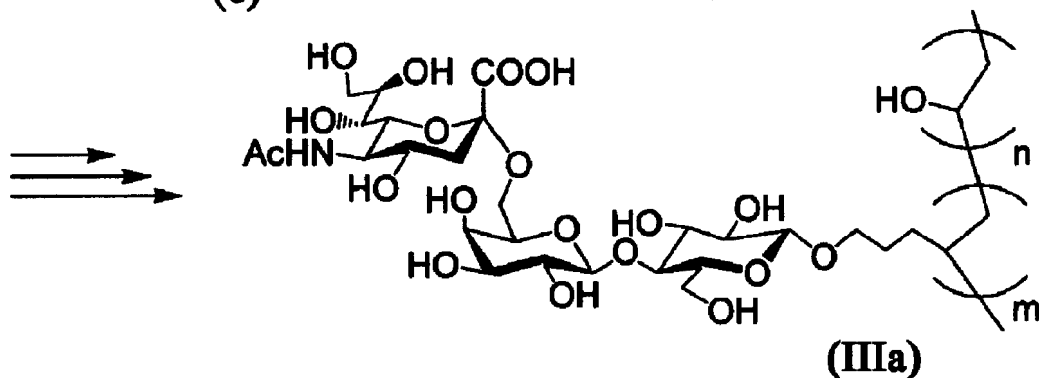
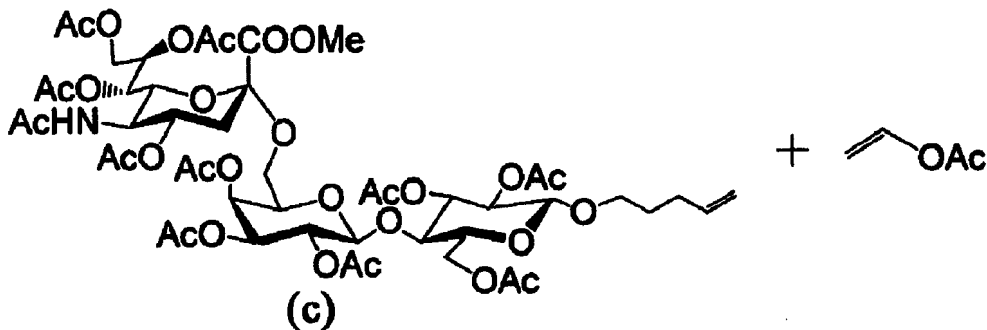
10

【0019】

ペンテニルグリコシド誘導体(スキーム2、c)のオレフィン部位の重合性を利用し、酢酸ビニルとのラジカル共重合により合成することができる(スキーム3)。

【化16】

20



### スキーム3

30

【0020】

本発明のさらなる実施形態は、一般式(IV)で表されるシアリルラクトース誘導体結合化合物、及びその薬理学上許容される塩又はそれらの水和物である。一般式(IV)中、 $E_1$ 及び $E_2$ は、炭素、ケイ素、ゲルマニウムのいずれかであり、互いに同一でも異なっていてもよく、 $R_3$ 、 $R_4$ は、同一又は異なった炭化水素基を示し、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ は酸素や窒素あるいはカルボニル基を含んでもよい同一又は異なった炭化水素鎖を示し、 $Y$ は式(V)の置換基(ただし、 $Z_1$ 及び $Z_2$ は酸素又は硫黄であって、同一又は異なっていてもよい)若しくは他の官能基であって少なくとも1つは式(V)の置換基を示し、 $k$ は0~2の整数であり、 $l$ は0~2の整数であり、 $j$ は0又は1の数を示し、 $j$ が0のときは3-lは1である。

50

また、本発明のデンドリマーにおいては、1分子中の全てのYの位置が上記置換基のいずれかであることが望ましいが、必ずしも、全てのYが上記置換基である必要はなく、例えば、水素、C=C二重結合、水酸基などであってもよく、当該技術分野における通常の合成方法により、チオシアロオリゴ糖以外にYの位置に結合し得ると当業者によって予測され得る置換基の如何なるものであってもよい。

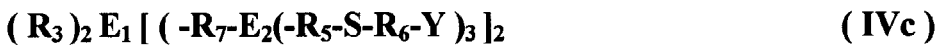
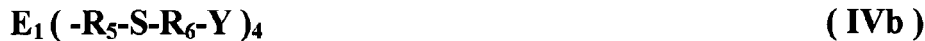
【0021】

式(IV)の化合物の構造は、k、l、mの組み合わせに応じて種々の構造を取り得るが代表的な化学式は下記ようになる。

【化17】



10



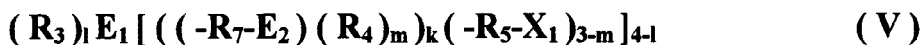
(式IVa、IVb、IVc及びIVd中、E<sub>1</sub>及びE<sub>2</sub>は、炭素、ケイ素、ゲルマニウムのいずれかであり、互いに同一でも異なっていてもよく、R<sub>3</sub>は、炭化水素基を示し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は酸素又は窒素あるいはカルボニル基を含んでもよい同一又は異なった炭化水素鎖を示し、Yは式(V)の置換基(ただし、Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は酸素又は硫黄であって、同一又は異なっていてもよい)若しくは他の官能基であって少なくとも1つは式(V)の置換基を示す)

20

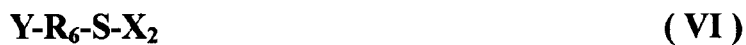
【0022】

本発明の式(IV)の化合物は、例えば、次の反応式に従って製造することができる。

【化18】



+



30



(上記式中、X<sub>1</sub>はハロゲン原子、X<sub>2</sub>は反応脱離性の保護基を示し、Yは、Yは式(V)の置換基(ただし、Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は酸素又は硫黄であって、同一又は異なっていてもよい)若しくは他の官能基であって少なくとも1つは式(V)の置換基)

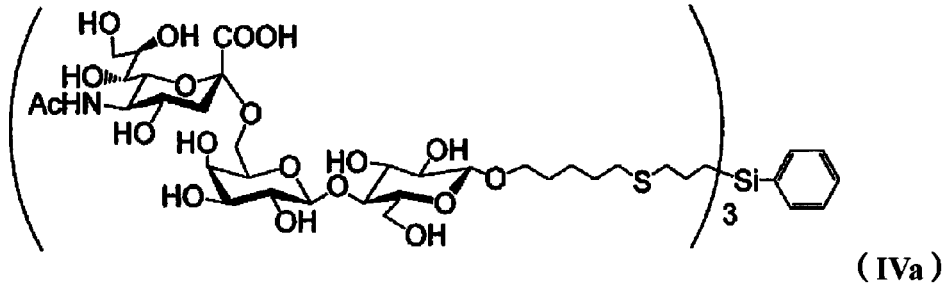
本発明の式(IV)の化合物は、式(V)で表されるハロゲン化デンドリマーと式(VI)で表されるスルフィド化合物とを反応させ、必要に応じて、スルフィド化合物中の保護基を脱離させることにより本発明の式(IV)の化合物を製造できる。

40

【0023】

また、式(IV)の化合物において、式(III)のR<sub>3</sub>がフェニル基、R<sub>5</sub>が-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-、R<sub>6</sub>が-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-、Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>が酸素であり、jが0、kが1、lが2である化合物(IVa)は、例えば、以下のような過程により合成することができる。

【化19】

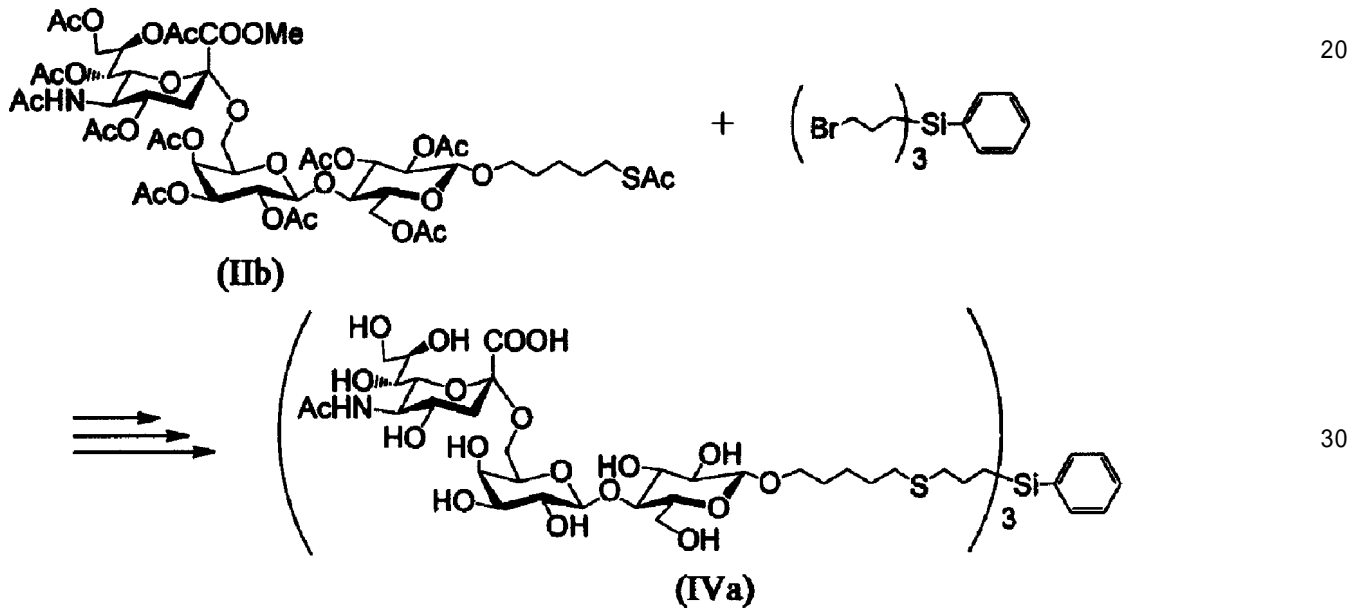


【0024】

10

チオアセチル誘導体（スキーム2、IIb）をカルボシラン dendリマー上へ導入するには、N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール混合溶液中、塩基としてナトリウムメトキドを用いる脱アセチル化条件下で行うことができる（例えば、Matsuoから、Carbohydr. Res., 329 (2000) 765-772を参照のこと）。最終的に、糖鎖部分の脱保護をZemplen法による脱アセチル化と、けん化による脱メチル化により目的とするシアリルラクトース担持カルボシラン dendリマーの合成を行うことができる（スキーム4）。

【化20】



### スキーム4

【0025】

本発明のその他の実施形態は、本発明の化合物を有効成分として含有する、ウイルス感染、特に、インフルエンザウイルス感染の予防及び治療のための抗ウイルス剤である。

上記薬剤は、本発明の化合物、その薬剤上許容される塩又はそれらの水和物のうち、1又は複数の種類を含有してもよい。また、本発明の化合物を製剤化する場合には、製剤中、通常、0.1~50質量%、好ましくは、0.5~20質量%となるように含有される。

【0026】

本発明の化合物は、生体に対して悪影響を及ぼさない医薬組成物の形態で特定の疾患の治療薬として使用することができる。通常、そのような組成物には、本発明の化合物の他、薬剤上許容される担体が含まれる。

「薬剤上許容される担体」は、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、アイソニックに作用して吸着を遅らせる薬剤及びその類似物を含み、薬剤的投与に適するものことである。該担体及び該担体を希釈するために好ましいものの例には、限定はし

50

ないが、水、生理食塩水、フィンガー溶液、デキストロース溶液、コラーゲン、ヒト血清アルブミン、有機溶剤、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、キサントガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース等が含まれる。また、リボソーム及び不揮発性油などの非水溶性媒体も用いられる。さらに、本発明の化合物の活性を保護又は促進するような特定の化合物が、該組成物中に含まれていてもよい。

#### 【0027】

本発明に係る薬剤は、皮内、皮下、経口（例えば、吸入なども含む）、経皮及び経粘膜への投与を含み、治療上適切な投与経路に適合するように製剤化される。非経口、皮内、又は皮下への適用に使用される溶液又は懸濁液には、限定はしないが、注射用の水などの滅菌的希釈液、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒、ベンジルアルコール又は他のメチルパラベンなどの保存剤、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなどの無痛化剤、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝剤、塩化ナトリウム又はデキストロースなど浸透圧調製のための薬剤を含んでもよい。

pHは塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調製することができる。非経口の標品はアンプル、ガラスもしくはプラスチック製の使い捨てシリンジ又は複数回投与用バイアル中に収納される。

#### 【0028】

点鼻用薬剤として使用する場合、液剤、ゲル状剤、エアゾール剤等として使用することができ、この場合、担体として、高級アルコール（例えば、オクチルドデカノール等）、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル）、懸濁化剤（例えば、ポリソルベート80）の他グリセリンプロパーノールなどの安定化剤などを使用することができる。

また、軟膏剤、クリーム剤として使用する場合には、担体として、ワセリン、流動パラフィン、スクワラン、セタノール、ステアリルアルコール等、当業者によって容易に選択可能な物質を使用することができる。

#### 【0029】

経口組成物には、不活性な希釈剤又は体内に取り込んでも害を及ぼさない担体が含まれる。経口組成物には、例えば、ゼラチンのカプセル剤に含まれるか、加圧されて錠剤化される。経口的治療のためには、活性化化合物は賦形剤と共に取り込まれ、錠剤、トローチ又はカプセル剤の形態で使用される。また、経口組成物は、流動性担体を用いて調製することも可能であり、流動性担体中の該組成物は経口的に適用される。さらに、薬剤的に適合する結合剤、及び/又はアジュバント物質などが含まれてもよい。

錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ及びその類似物は以下の成分又は類似の性質を持つ化合物の何れかを含み得る：微結晶性セルロースのような賦形剤、アラビアゴム、トラガント又はゼラチンなどの結合剤；スターチ又はラクトースなどの、アルギン酸、PRIMO GEL、又はコーンスターチなどの膨化剤；ステアリン酸マグネシウム又はSTRROT E Sなどの潤滑剤；コロイド性シリコン二酸化物などの滑剤；スクロース又はサッカリンなどの甘味剤；又はペパーミント、メチルサリチル酸又はオレンジフレーバーなどの香料添加剤。

#### 【0030】

本発明の化合物によるウィルス感染症の予防又は治療において、適切な投与量レベルは、投与される患者の状態、投与方法等に依存するが、当業者であれば、容易に最適化することが可能である。

注射投与の場合は、例えば、一日に患者の体重あたり約0.1 µg/kgから約500 mg/kgを投与するのが好ましく、一般に一回又は複数回に分けて投与され得るである

10

20

30

40

50

う。好ましくは、投与量レベルは、一日に約  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  から約  $250 \text{mg}/\text{kg}$  であり、より好ましくは一日に約  $0.5 \mu\text{g} \sim$  約  $100 \text{mg}/\text{kg}$  である。

経口投与の場合は、組成物は、好ましくは  $1.0$  から  $1000 \text{mg}$  の活性成分を含む錠剤の形態で提供され、好ましくは活性成分が  $1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0$  及び  $1000.0 \text{mg}$  である。化合物は一日に  $1 \sim 4$  回の投与計画で、好ましくは一日に一回又は二回投与される。

また、点鼻、粘膜への塗布の場合には、適宜、適量を点鼻又は塗布することで投与量を調節することができる。

#### 【0031】

さらに、本発明には、ウィルス感染、特に、インフルエンザウィルスに感染した、又は感染する危険性のある哺乳動物の該感染症に関する予防又は治療方法も含まれる。

ここで「治療」とは、ウィルスに感染するおそれがあるか又は感染した哺乳動物において、該感染症の病態の進行を阻止又は緩和することを意味し、治療的処置のみならず予防的処置をも含む広い意味として使用される。

#### 【0032】

さらに、本発明の抗ウィルス剤をウィルスによる感染症の予防又は治療の用途に用いる場合において、例えば、衛生用品としてのスプレー剤としての用途に関しては、医薬製剤として、点鼻薬、軟膏等の製剤化に準じて製造することができる。また、本発明の抗ウィルス剤を空気清浄機のフィルター又はマスクへの充填に利用する場合には、本発明の化合物の活性を損なうことなく、シート又は繊維等に塗布又は担持させることで使用することができる。

#### 【0033】

以下に実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0034】

〔合成例1〕シアリル (26) ラクトース誘導体の合成

メチル 5 - アセトアミド - 2, 4, 7, 8, 9 - ペンタ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニュロピラノシロネート (2) の合成

N - アセチルノイラミン酸 (1) ( $20.0 \text{g}, 64.7 \text{mmol}$ ) にメタノール ( $300.0 \text{mL}$ ) と Dowex - 50 ( $20.0 \text{g}$ ) を加え、窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。TLC {  $R_f = 0.28 [65:25:4 (v/v/v) \text{CHCl}_3 - \text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}]$  } にて反応終了を確認後、反応液を綿濾過し濃縮した。得られた残渣に、氷冷下ピリジン ( $200.0 \text{mL}$ ) と無水酢酸 ( $153.0 \text{mL}$ )、ジメチルアミノピリジン ( $0.8 \text{g}, 6.47 \text{mmol}$ ) を加え、室温に戻した後12時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣にクロロホルムと水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [AcOEt] により精製し完全保護体 (2) ( $30.0 \text{g}, 87\%$ ) を得た。

#### 【表1】

$R_f 0.53 [5:4:1 (v/v/v), \text{CHCl}_3 - \text{AcOEt} - \text{MeOH}]$ .

N.M.R. data:  $^1\text{H} (200 \text{MHz}, \text{CDCl}_3), 5.50 (\text{d}, 1 \text{H}, J_{5\text{NH}} = 9.3 \text{Hz}, \text{NH}), 5.39 (\text{dd}, 1 \text{H}, \text{H-7}), 5.25 (\text{ddd}, 1 \text{H}, \text{H-8}),$

$5.07 (\text{ddd}, 1 \text{H}, \text{H-4}), 4.73 (\text{dd}, 1 \text{H}, \text{H-6}), 4.52 (\text{dd}, 1 \text{H}, \text{H-9a}), 4.17-4.09 (\text{m}, 2 \text{H}, \text{H-5}, \text{H-9b}), 3.80 (\text{s}, 3 \text{H},$

$\text{COOMe}), 2.56 (\text{dd}, 1 \text{H}, \text{H-3}_{\text{eq}}), 2.14, 2.11, 2.06, 2.04(2) (5 \text{s}, 15 \text{H}, 5 \text{AcO}), 1.89 (\text{s}, 3 \text{H}, \text{AcN}).$

#### 【0035】

ドデシル (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3,

10

20

30

40

50

5 - ジデオキシ - 2 - チオ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニョロピラノシド) オネート (3) の合成

シアル酸アセテート体 (2) (22 g, 41.2 mmol) をジクロロメタン (220 mL) に溶解し、1 - ドデカンチオール (39.5 mL, 165 mmol) を加え攪拌した。アルゴン雰囲気下、氷浴中にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (15.5 mL, 123 mmol) を滴下し室温にて5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [1 : 2 (v/v), Hexane - AcOEt] により精製し、(3) (28 g, 100%) を得た。

【表 2】

R<sub>f</sub>0.40 [1:3 (v/v), Toluene-AcOEt].

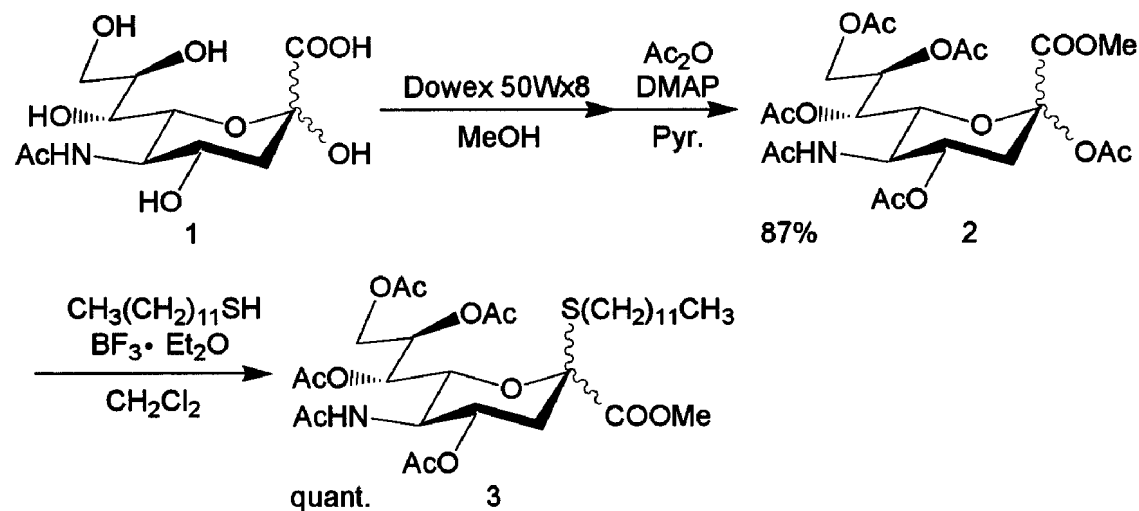
N.M.R. data: <sup>1</sup>H(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.50 (d, 1 H, J<sub>5,NH</sub> = 9.3 Hz, NH), 5.39 (dd, 1 H, H-7), 5.25 (ddd, 1 H, H-8),

5.11 (ddd, 1 H, H-4), 4.82 (dd, 1 H, H-9a), 4.34 (dd, 1 H, H-6), 4.23-4.01 (m, 2 H, H-5, H-9b), 3.81 (s, 3 H,

COOMe), 2.56 (m, 3 H, H-3<sub>eq</sub>, SCH<sub>2</sub>), 2.13, 2.08, 2.04, 2.03 (4 s, 12 H, 4 AcO), 1.88 (s, 3 H, AcN), 1.50 (m, 2 H,

SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.25 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【化 2 1】



【0036】

4 - O - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) - 1, 2, 3, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノース (5) の合成

酢酸ナトリウム (60 g, 0.73 mol) に無水酢酸 (717 mL, 7.59 mol) を加え 110 に加温した。次に、ラクトース (4) (200 g, 0.58 mol) を少量ずつ加え 1.5 時間攪拌した。反応液を氷蒸留水の中に入れ攪拌し、一晩放置した。蒸留水で酢酸臭を洗い流しながら吸引濾過し、乾燥させた。残渣をエタノールにより再結晶を行い (5) (352 g, 89%) を得た。

## 【表 3】

$R_f$  0.40 [1:1 (v/v), Toluene-AcOEt].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 5.69 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, H-1), 5.36 (d, 1 H,  $J_{3,4}$  = 3 Hz, H-4'), 5.25 (t, 1 H,  $J_{2,3}$  =  $J_{3,4}$  = 9.1 Hz, H-3), 5.16-5.05 (m, 2 H, H-2, H-2'), 4.98 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  = 7.8 Hz,  $J_{3,4}$  = 3.2 Hz, H-3'), 4.49 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  = 7.6 Hz, H-1'), 4.46 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}$  = 7.7 Hz,  $J_{6a,6b}$  = 1.2 Hz, H-6b), 4.20-4.08 (m, 3 H, H-4, H-5, H-6b'), 3.91-3.67 (m, 3 H, H-5', H-6a, H-6a'), 2.16-1.97 (8 s, 24 H, 8 AcO).

## 【0037】

10

4 - O - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - 2 , 3 , 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル プロマイド ( 6 ) の合成  
 - アセテート体 ( 5 ) ( 40 g , 59 mmol ) に酢酸 ( 80 mL ) 、 無水酢酸 ( 1 mL ) を加え攪拌後、30%臭化水素 - 酢酸溶液 ( 24 mL , 120 mmol ) を滴下し、密栓、遮光し室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をジエチルエーテルにより結晶化を行い、( 6 ) ( 34 g , 82% ) を得た。

## 【表 4】

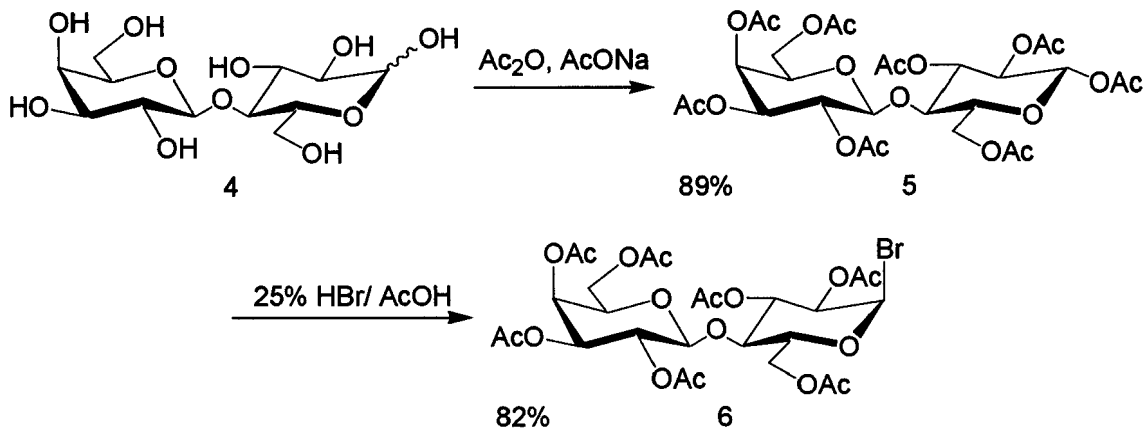
20

$R_f$  0.50 [1:1 (v/v), Toluene-AcOEt].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 6.54 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  = 4 Hz, H-1), 5.56 (t, 1 H,  $J_{2,3}$  =  $J_{3,4}$  = 9.6 Hz, H-3), 5.37 (d, 1 H,  $J_{3,4}$  = 3 Hz, H-4'), 5.13 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  = 7.8 Hz, H-2), 4.99 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  = 3.4 Hz, H-3'), 4.53 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  = 7.8 Hz, H-1'), 4.48 (m, 1 H), 4.23-4.07 (m, 4 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 2.17-1.97 (7 s, 21 H, 7 AcO).

## 【化 2 2】

30



## 【0038】

40

2 - ( トリメチルシリル ) エチル 4 - O - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - 2 , 3 , 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 7 ) の合成

( i ) アセトプロモラクトース ( 6 ) ( 21.4 g , 30.6 mmol ) をジクロロメタン ( 150 mL ) に溶解し、MS - 4 A ( 10.0 g ) を加えアルゴン雰囲気下、遮光し室温で3時間攪拌した。( ii ) ジクロロメタン ( 75 mL ) に炭酸銀 ( 8.4 g , 30.6 mmol ) 、過塩素酸銀 ( 6.4 g , 30.6 mmol ) 、トリメチルエタノール ( 11 mL , 76.5 mmol ) 、MS 4 A ( 15.0 g ) を加えアルゴン雰囲気下、遮光し室温で3時間攪拌した。( ii ) を氷冷し、( i ) を( ii ) に遮光した滴下漏斗を用いて滴下し、室温に戻し1時間攪拌した。TLCにて反応終了を確認後、反応液を濾過し

50



、濾液をクロロホルムで希釈して飽和食塩水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 5 : 2 ( v / v ) , T o l u e n e - A c O E t ] により精製し、( 7 ) ( 1 6 . 2 g , 7 2 % ) を得た。

【表 5】

$R_f$ 0.55 [1:1 (v/v), Toluene-AcOEt].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 5.35 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=2.4$  Hz, H-4'), 5.19 (t, 1 H,  $J_{2,3}=J_{3,4}=9.1$  Hz, H-3), 5.16-5.07 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=7.6$ , H-2'), 4.98 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=3.2$  Hz, H-3'), 4.92 (dd, 1 H,  $J_{2,3}=8.0$  Hz, H-2) 4.49(d, 1 H, H-1'), 4.45 (d, 1 H, H-1), 4.51-4.45, 4.15-4.06 (2m, 4 H, H-6, H-6'), 4.03-3.92 (m, 1 H, one of  $\text{OCH}_2$ ), 3.87 (t, 1 H, H-5'), 3.79 (t, 1 H,  $J_{3,4}=9$  Hz, H-4), 3.64-3.48 (m, 2 H, H-5, one of  $\text{OCH}_2$ ), 2.15-1.97 (7 s, 21 H, 7 Ac), 0.91 (m, 2 H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ).

10

【 0 0 3 9 】

2 - ( トリメチルシリル ) エチル 2 , 3 , 6 - トリ - O - ベンジル - 4 - O - ( 2 , 3 - ジ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノシル ) - D - グルコピラノシド ( 1 1 ) の合成

トリメチルシリルエチルグリコシド誘導体 ( 7 ) ( 2 . 7 6 g , 3 . 7 3 m m o l ) をメタノール ( 2 8 m L ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 0 . 1 4 g , 2 . 6 1 m m o l ) を加え窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 ( I R 1 2 0 - B N A ) で中和し、イオン交換樹脂を濾取した後、濾液を濃縮した。残渣をエタノールによる再結晶化を行い、化合物 ( 8 ) ( 1 . 5 4 g , 9 3 . 3 % ) を得た。( 8 ) ( 2 . 8 0 g , 6 . 3 3 m m o l ) を D M F ( 1 4 m L ) に溶解し、ベンズアルデヒドジメチルアセタール ( 1 . 4 4 m L , 9 . 5 0 m m o l ) とカンファスルホン酸 ( 0 . 2 9 g , 1 . 2 6 m m o l ) を加え、60 に加温し、減圧下において攪拌した。T L C にて反応終了を確認後、トリエチルアミン ( 0 . 2 m L ) により中和し、反応液を濃縮して化合物 ( 9 ) を得た。得られた ( 9 ) をそのまま D M F ( 3 0 m L ) に溶解させ、氷冷した水素化ナトリウム D M F 溶液中 ( 水素化ナトリウム : 1 . 8 2 g , 3 7 . 9 m m o l , D M F : 1 0 m L ) に滴下した。次に臭化ベンジル ( 4 . 5 m L , 3 7 . 9 m m o l ) を滴下し攪拌した。T L C にて反応終了を確認後、少量のメタノール ( 2 m L ) により余剰量の水素化ナトリウムを処理し、反応液をトルエンで希釈して飽和食塩水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、化合物 ( 1 0 ) を得た。得られた ( 1 0 ) を 8 0 % 酢酸水溶液 ( 1 0 0 m L ) に溶解し、45 に加温して一晩攪拌した。T L C にて反応終了を確認後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 2 : 1 ( v / v ) , H e x a n e - A c O E t ] により精製し、化合物 ( 1 1 ) ( 2 . 2 6 g , 4 0 % ) を得た。

20

30

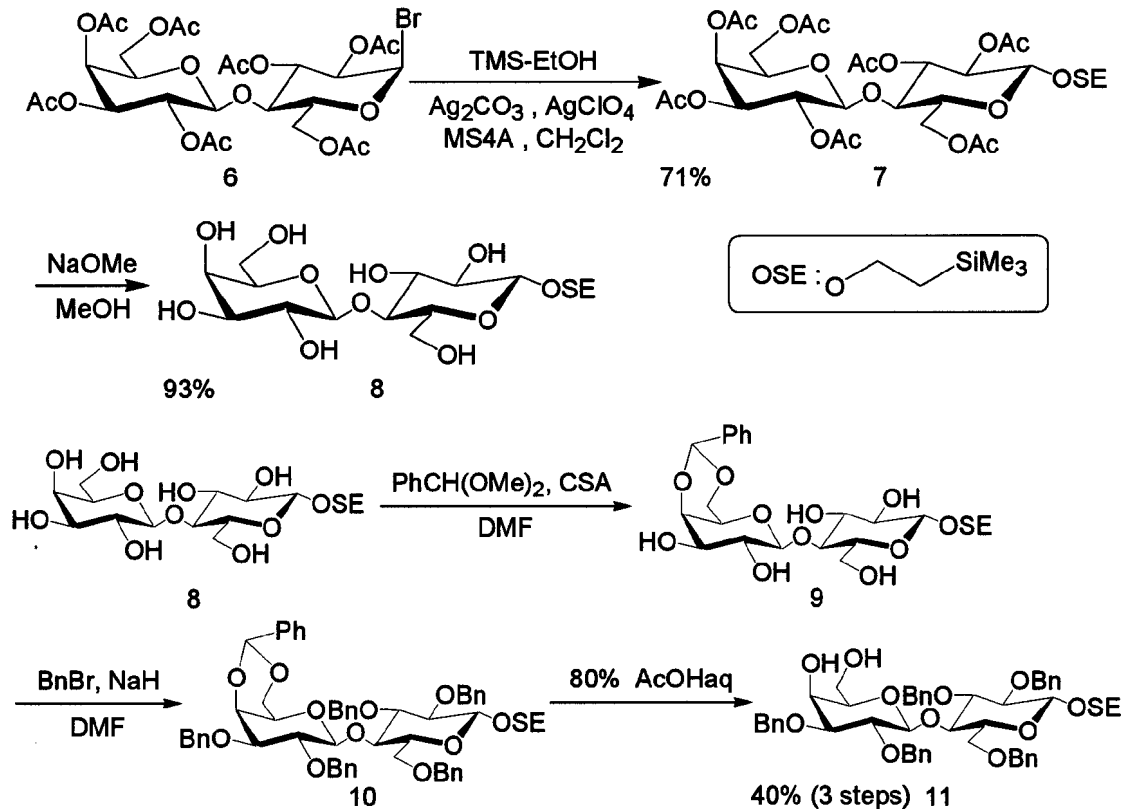
【表 6】

$R_f$ 0.58 [1:1 (v/v), Toluene-AcOEt].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 7.41-7.18 (m, 25 H, 5Ph), 5.04-4.90 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.89 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=11.1$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.78-4.73 (m, 4 H), 4.70 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=11.0$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J=11.7$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.8$  Hz, H-1'), 4.38 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=12.2$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.37 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.8$  Hz, H-1), 4.13-3.96 (m, 2 H, H-4, one of  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 3.88 (t, 1 H, H-4'), 3.77-3.70 (m, 2 H), 3.62-3.54 (m, 4 H), 3.42-3.35 (m, 3 H), 3.28-3.24 (m, 1 H, H-5'), 2.63 (br s, 1 H, 4'-OH), 1.11 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ).

40

## 【化23】



10

20

## 【0040】

ベンジル O - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - ( 1 4 ) - 2 , 3 , 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド ( 1 2 ) の合成

- アセテート体 ( 5 ) ( 100 g , 0.147 mol ) をジクロロメタン ( 220.0 mL ) に溶解し、ベンジルアルコール ( 30.5 mL , 0.295 mol ) を加え攪拌した。アルゴン雰囲気下、氷浴中にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ( 55.5 mL , 0.442 mol ) を滴下し室温にて5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を少し粘性が出てくるまで濃縮後、ヘキサンを加え激しく振った。白い個体になるまでこの操作を繰り返し、ヘキサンをデカンテーションにより除去後、メタノールによる再結晶化を行い ( 1 2 ) ( 40 g , 37% ) を得た。

30

## 【表7】

$R_f$  0.50 [1:1 (v/v), Toluene-AcOEt].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.26–7.34 (m, 5 H, Ph), 5.34 (d, 1 H,  $J_{3,4}=3.3$  Hz, H-4'), 5.16 (t, 1 H,  $J_{2,3}=J_{3,4}=9.4$  Hz, H-3), 5.10 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=7.9$  Hz,  $J_{2,3}=10.4$  Hz, H-2'), 4.97 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=7.9$  Hz,  $J_{2,3}=9.4$  Hz, H-2), 4.95 (dd, 1 H,  $J_{2,3}=10.1$  Hz,  $J_{3,4}=3.4$  Hz, H-3'), 4.86 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_b$ ), 4.60 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}}=12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_a$ ), 4.50–4.54 (m, 2 H, H-1, H-6b), 4.47 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.9$  Hz, H-1'), 4.05–4.15 (m, 3 H, H-6a, H-6'ab), 3.87 (t, 1 H,  $J=7.3$  Hz, H-5'), 3.82 (t, 1 H,  $J_{3,4}=J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 3.56–3.60 (m, 1 H, H-5), 2.15, 2.14, 2.05, 2.04, 2.03, 2.01, 1.96 (7×s, 21 H, 7×OAc).

40

## 【0041】

ベンジル O - ( 2 , 3 - ジ - O - ベンジル - D - ガラクトピラノシル ) ( 1 4 ) - 2 , 3 , 6 - トリ - O - ベンジル - D - グルコピラノシド ( 1 6 ) の合成

50

化合物(12)(39.80g, 54.80mmol)にメタノール(370.0mL) - DMF(100.0mL)混合溶液を加え攪拌した。1Mナトリウムメトキシド - メタノール溶液(38.3mL, 38.30mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。陽イオン交換樹脂IR-120B(H<sup>+</sup>)を加え、反応溶液を中和した。樹脂を除き、濃縮乾燥することでベンジルグリコシド体(13)(24.65g)を得た。ここで13の精製は行わずに、(13)(10.00g, 23.14mmol)をDMF(100mL)に溶解させ、ベンズアルデヒドジメチルアセタール(5.3mL, 34.71mmol)とp-トルエンスルホン酸・一水和物(0.44g, 2.31mmol)を加え室温で5時間攪拌した後に、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、トリエチルアミン(0.7mL)を加え中和した後濃縮した。得られた残渣をDMF(100mL)に溶解させ、ヘキサン洗浄した水素化ナトリウム(6.66g)のDMF溶液(100mL)に氷冷下加えた。臭化ベンジル(16.5mL, 138.80mmol)を20分かけ滴下した後、2.5時間攪拌した。メタノール(11.3mL)を加えた後、反応溶液を濃縮し、残渣にトルエンと水を加えた。水層をトルエンで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣に80%酢酸メタノール水溶液(100mL)を加え、50℃で20時間攪拌し、その後濃縮した。残渣にクロロホルムと水を加え、水層をクロロホルムで抽出した後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[2:5(v/v), AcOEt-Toluene]で精製することでジオール体(16)(12.41g)を4段階通算収率61%で得た。

【表8】

R<sub>f</sub>0.49 [1:1 (v/v) AcOEt-Toluene].

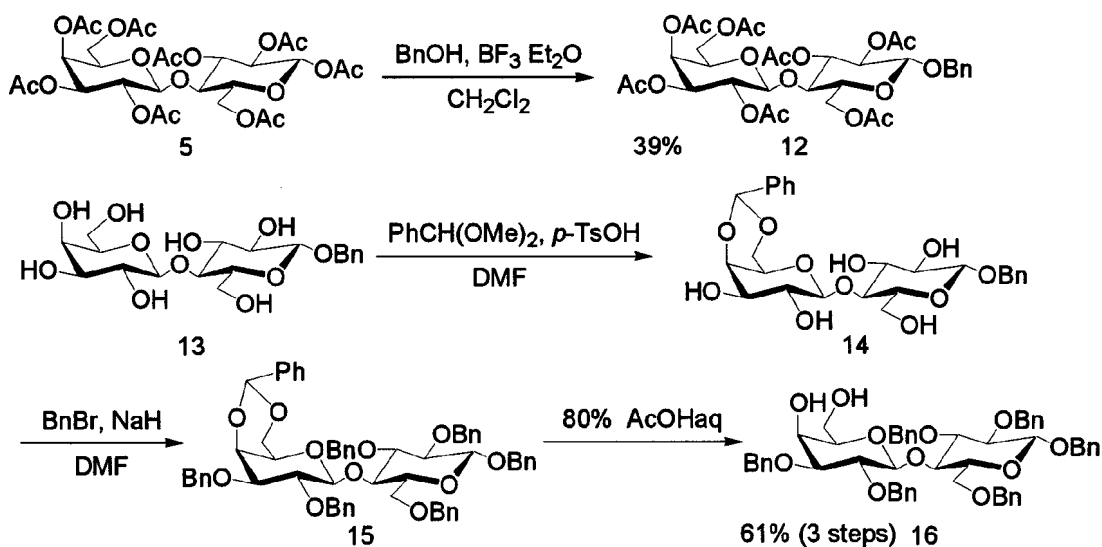
[α]<sub>D</sub><sup>28</sup>=+10.6°, m.p.=142.8-143.5°C (文献 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+13°, m.p.=146-147°C).

O-アセチル化した16

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.39-7.25 (m, 30 H, Ph), 5.40 (d, 1 H, H-4'), 2.09 and 2.02 (2×s, 6 H,

OAc).

【化24】



【0042】

2 - (トリメチルシリル)エチル O - (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - - D - ガラクト - 2 - ニュロピラノシロネート) - (2, 6) - O - (2, 3 - ジ - O - ベンジル - - D - ガ

10

20

30

40

50

ラクト - ピラノシル) - ( 1 4 ) - 2 , 3 , 6 - トリ - O - ベンジル - - D - グルコ  
 ピラノシド ( 1 7 ) の合成

シアル酸チオウリルグリコシド誘導体 ( 3 ) ( 7 4 0 m g , 1 . 1 0 m m o l ) と 4  
 ' , 6 ' - ジオール誘導体 ( 1 1 ) ( 5 1 0 m g , 0 . 5 7 m m o l ) をアセトニトリル  
 ( 9 m L ) に溶解し、MS 4 A ( 1 . 5 g ) を加えアルゴン雰囲気下、室温で 6 時間攪拌  
 した。反応液を - 4 0 に冷却後、N - ヨードコハク酸イミド ( 5 1 0 m g , 2 . 2 7 m  
 m o l ) 、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 ( 4 0 μ L , 0 . 2 3 m m o l )  
 の順に加え、3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液をクロロホルムで希釈して、飽  
 和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出  
 を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー [ 2 : 1 ( v / v ) , T o l u e n e - A c O E t ]  
 により精製し、化合物 ( 1 7 ) ( 7 8 % ; : 4 9 % , : 2 2 % , m i x : 7  
 % ) を得た。

【表 9】

α体 R<sub>f</sub>0.31 [1:2 (v/v), Toluene-AcOEt].

β体 R<sub>f</sub>0.41 [1:2 (v/v), Toluene-AcOEt].

α体

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3566-3390 (O-H stretch, N-H stretch), 2980-2930 (C-H stretch), 1747 (C=O stretch),  
 1680 (C=O amide I), 1540 (N-H amide II), 1371 (CH<sub>3</sub>), 1232 (asymmetric C-O-C stretch), 1091-1037  
 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.18 (m, 25 H, 5Ph), 5.34 (ddd, 1 H, J<sub>8'a,9'a</sub>= 2.5 Hz, J<sub>8'a,9'b</sub>=5.0 Hz,  
 H-8"), 5.31 (dd, 1 H, J<sub>7,8</sub>=7.6 Hz, H-7"), 5.15 (d, 1 H, J<sub>5,NH</sub>=9.3 Hz, NH), 4.95 (d, 1 H, J<sub>gem</sub>= 10.9 Hz, one of  
 OCH<sub>2</sub>Ph) 4.89 (d, 1 H, J<sub>gem</sub>= 11.1 Hz, one of OCH<sub>2</sub>Ph), 4.85 (ddd, 1 H, J<sub>3a',4'</sub>= 12.1 Hz, J<sub>3b',4'</sub>= 4.6 Hz, J<sub>4',5'</sub>=  
 9.8 Hz H-4"), 4.78-4.73 (m, 4 H), 4.70 (d, 1 H, J<sub>gem</sub>= 11.0 Hz, one of OCH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, 1 H, J<sub>gem</sub>= 11.7 Hz,  
 one of OCH<sub>2</sub>Ph), 4.49 (d, 1 H, J<sub>gem</sub>= 12.2 Hz, one of OCH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>= 7.8 Hz, H-1'), 4.38 (d, 1 H,  
 J<sub>gem</sub>=12.2 Hz, one of OCH<sub>2</sub>Ph), 4.37(d, 1 H, J<sub>1,2</sub>= 7.8 Hz, H-1), 4.34 (dd, 1 H, J<sub>9'a,9'b</sub>= 12.7 Hz, J<sub>8'a,9'a</sub>= 2.5 Hz,  
 H-9"a), 4.13-3.96 (m, 5 H), 3.88 (t, 1 H, H-4'), 3.75 (s, 3 H, COOMe), 3.77-3.70 (m, 3 H), 3.62-3.54 (m, 4 H),  
 3.42-3.35 (m, 3 H), 3.28-3.24 (m, 1 H), 2.63 (d, 1 H, OH), 2.43 (dd, 1 H, J<sub>3'eq,4'</sub>= 4.6 Hz, J<sub>3'ax,3'eq</sub>= 12.8 Hz,  
 H-3"eq), 2.10, 2.08, 2.02, 1.93 (4 s, 12 H, 4 AcO), 1.87 (s, 3 H, AcN), 1.87 (t, 1 H, J<sub>3'ax,4'</sub>= 12.1 Hz, H-3"ax), 1.11  
 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>).

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 170.7, 170.2, 170.1, 170.0, 167.9 (6C=O), 139.2, 138.8, 138.7,  
 138.4, 138.2 (5ispo Ar), 128.2-127.5 (Ph), 102.6 (C-1'), 98.9 (C-1), 82.7, 81.9, 81.2, 79.3, 75.1, 72.8, 72.0, 71.6,  
 69.1, 67.5, 61.8, 52.9, 49.3, 20.8, 18.5.

FABMS Anal. Calcd for C<sub>72</sub>H<sub>91</sub>NO<sub>23</sub>Si[M+Na]<sup>+</sup> 1388.6. Found: [M+Na]<sup>+</sup> 1389.0.

10

20

30

40

## 【表 10】

β体(H-D 交換済み)

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.18 (m, 25 H, 5*Ph*), 6.01 (brds, 1 H, *NH*), 5.41 (dd, 1 H,  $J_{7,8}=2.3$  Hz, H-7"), 5.34 (ddd, 1 H,  $J_{8,9a}=2.2$  Hz,  $J_{8,9b}=8.4$  Hz, H-8"), 5.31 (ddd, 1 H,  $J_{3a,4}=11.8$  Hz,  $J_{3b,4}=4.9$  Hz,  $J_{4,5}=11.0$  Hz H-4"), 4.91 (d, 1 H,  $J_{gem}=11.2$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.89 (d, 1 H,  $J_{gem}=11.0$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.81 (d, 1 H,  $J=11.6$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.76 (d, 1 H,  $J=11.5$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.74-4.70 (m, 1 H), 4.71 (d, 1 H,  $J_{gem}=11.0$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d, 1 H,  $J_{gem}=11.0$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d, 1 H,  $J_{gem}=12.2$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.8$  Hz, H-1'), 4.41 (d, 1 H,  $J_{gem}=12.2$  Hz, one of  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.38-4.34 (m, 1 H), 4.36 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.7$  Hz, H-1), 4.28 (dd, 1 H, H-9"a), 4.11 (d, 1 H, *OH*), 3.98 (m, 1 H, one of  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.76 (s, 3 H, *COOMe*), 3.70-3.68 (m, 1 H), 3.64-3.54 (m, 3 H), 3.44-3.36 (m, 4 H), 3.28-3.24 (m, 1 H), 2.47 (dd, 1 H, H-3"eq), 2.12, 2.01, 1.99, 1.83, 1.75 (5 s, 15 H, 5 *AcO*), 1.80 (t, 1 H, H-3"ax), 1.00 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.02 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ).

10

## 【0043】

ベンジル 3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ニュロピラノシロネート (26) - O-(2,3-ジ-O-ベンジル-D-ガラクト-ピラノシル)-(14)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシド(18)の合成

20

シアル酸チオラウリルグリコシド誘導体(3) ( $1.52$  g,  $1.92 \times 10^{-3}$  mol) と 4',6'-ジオール誘導体(16) ( $0.99$  mg,  $9.63 \times 10^{-4}$  mol) をプロピオニトリル ( $25$  mL) に溶解し、MS 4 A ( $1.76$  g) を加えアルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌した。NIS ( $1.02$  g,  $4.53 \times 10^{-3}$  mol) を加え、反応液を  $-40$  に冷却後、TMSOTf ( $82$   $\mu\text{L}$ ,  $4.53 \times 10^{-4}$  mol) を滴化し、3.5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液にクロロホルムと水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [1:2:3:1:1 (v/v), *AcOEt-Toluene*] により精製し、化合物(18) ( $80\%$ ; :  $60\%$ , :  $20\%$ ) を得た。

30

## 【表 11】

α体 R<sub>f</sub>0.31 [1:2 (v/v/v), Toluene-AcOEt].β体 R<sub>f</sub>0.41 [1:2 (v/v/v), Toluene-AcOEt].

α体

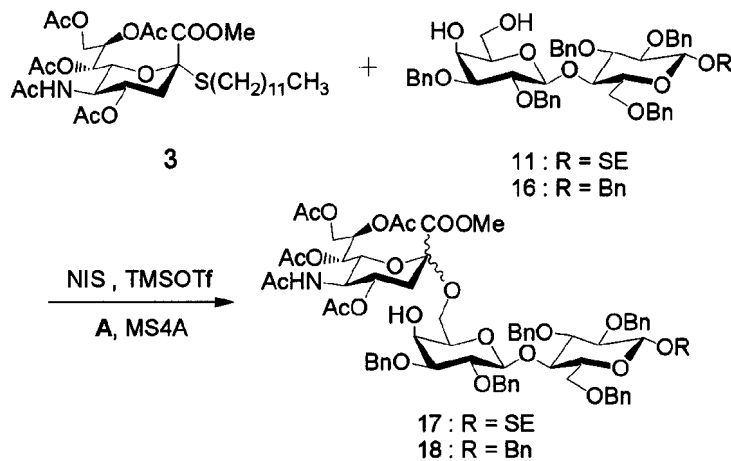
N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.16 (m, 30 H, 6*Ph*), 5.35 (m, 2 H, H-7", H-8"), 5.16 (d, 1 H,  $J_{5,\text{NH}}=8.4$  Hz, *NH*), 4.98-4.84 (m, 4 H), 4.45 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.8$  Hz, H-1'), 4.80-4.64 (m, 5 H), 4.55-4.41 (m, 4 H), 4.35 (dd, 1 H,  $J_{9a,9b}=10.1$  Hz,  $J_{8,9a}=2.5$  Hz, H-9"a), 4.15-4.05 (m, 4 H), 3.95 (t, 1 H,  $J=9.3$  Hz, H-4'), 3.77-3.70 (m, 5 H, *COOMe*), 3.63-3.57 (m, 3 H), 3.48 (t 1 H), 3.40-3.37 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.66 (d, 1 H,  $J=3.2$  Hz *OH*), 2.45 (dd, 1 H,  $J_{3'eq,4'}=4.6$  Hz,  $J_{5'ax,3'eq}=12.8$  Hz, H-3"eq), 2.12, 2.10, 2.04, 1.95 (4 s, 12 H, 4 *AcO*), 1.89 (s, 3 H, *AcN*), 1.89 (t, 1 H,  $J_{3'ax,4'}=12.1$  Hz, H-3"ax).

40

FABMS Anal. Calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{85}\text{NO}_{23}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1378.6. Found:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1379.4.

50

## 【化 2 5】



10

## 【0044】

2 - (トリメチルシリル)エチル O - (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニウロピラノシロネート) - (2 6) - O - (2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) - (1 4) - 2, 3, 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (19) の合成

20

3 糖誘導体 (17) (175 mg, 0.13 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、20% 水酸化パラジウム / 活性炭 (130 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で数時間攪拌した。TLC により反応終了を確認後、反応液を活性炭濾過し、濾液を濃縮した。残渣をピリジン (6 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷浴中にて無水酢酸 (3 mL) を滴下した後、室温に戻し一晩攪拌した。TLC により反応終了を確認後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [4:1 (v/v), AcOEt - Toluene] により精製し、3 糖完全アセチル化体 (19) (149 mg, 100%) を得た。

30

## 【表 1 2】

R<sub>f</sub>0.50 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.34 (d, 1 H, J = 3.2 Hz, H-4'), 5.23-5.16 (m, 2 H, H-7'', H-8''), 5.13-5.09 (m, 1 H, H-3), 5.12 (d, 1 H, J<sub>5,NH</sub> = 9.7 Hz, NH), 5.01 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, J = 10.3 Hz, H-2'), 4.91 (dd, 1 H, J = 3.3 Hz, H-3'), 4.83-4.75 (m, 2 H, H-2, H-4''), 4.49 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 7.8 Hz, H-1'), 4.42, (m, 1 H, H-6b), 4.41 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 8.0 Hz, H-1), 4.22 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, J = 10.7 Hz, H-9'a), 4.07 (dd, 1 H, J = 5.8 Hz, J = 6.1 Hz, H-6a), 4.02-4.00 (m, 2 H, H-6'', H-9'b), 3.96-3.75 (m, 4 H, H-5'', H-5', H-4, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, COOMe), 3.67 (dd, 1 H, J = 4.8 Hz, H-6'), 3.56 (m, 1 H, H-5), 3.48 (m, 1 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.31 (dd, 1 H, H-6''), 2.46 (dd, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 2.11, 2.07, 2.05, 2.03, 1.98, 1.97(2), 1.96, 1.95, 1.88 (10 s, 30 H, 10 AcO), 1.82 (s, 3 H, AcN), 1.82 (m, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 0.85 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), -0.07 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>).

40

## 【0045】

アセチル - O - (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニウロピラノシロネート) - (2 6) - O - (2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) - (1 4) - 2, 3, 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (20) の合成

50

3糖誘導体(18)(3.54g, 2.61 mol)をメタノール(35mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム/活性炭(3.54g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。TLC{ $R_f$  0.71 [65:25:4 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O]}により反応終了を確認後、反応液を活性炭濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をピリジン(20mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷浴中にて無水酢酸(10mL)を滴下した後、室温に戻し一晩攪拌した。TLCにより反応終了を確認後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[70:1 (v/v), CHCl<sub>3</sub>-MeOH]により精製し、3糖完全アセチル体(20)(2.89g, 100%)を得た。

## 【表13】

10

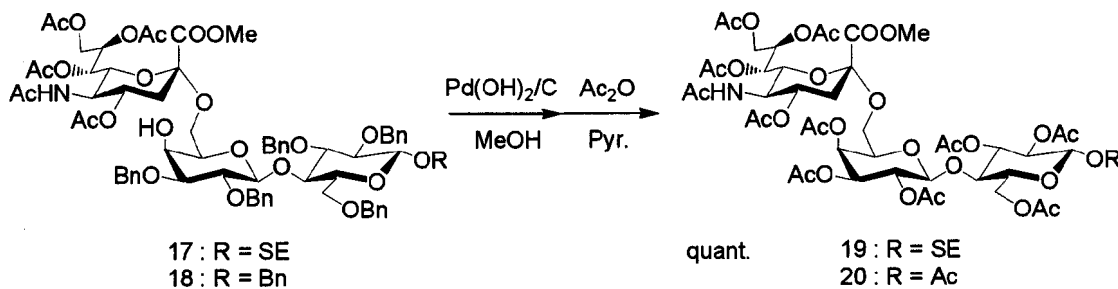
$R_f$  0.51 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.34 (d, 1 H,  $J$ = 3.2 Hz, H-4'), 5.23-5.16 (m, 2 H, H-7'', H-8''), 5.13-5.09 (m, 1 H, H-3), 5.12 (d, 1 H,  $J_{5,NH}$ = 9.7 Hz, NH), 5.01 (dd, 1 H,  $J$ = 7.8 Hz,  $J$ = 10.3 Hz, H-2), 4.91 (dd, 1 H,  $J$ = 3.3 Hz, H-3'), 4.83-4.75 (m, 2 H, H-2, H-4''), 4.49 (d, 1 H,  $J_{1,2}$ = 7.8 Hz, H-1'), 4.42, (m, 1 H, H-6b), 4.41 (d, 1 H,  $J_{1,2}$ = 8.0 Hz, H-1), 4.22 (dd, 1 H,  $J$ = 2.0 Hz,  $J$ = 10.7 Hz, H-9''a), 4.07 (dd, 1 H,  $J$ = 5.8 Hz,  $J$ = 6.1 Hz, H-6a), 4.02-4.00 (m, 2 H, H-6'', H-9''b), 3.96-3.75 (m, 4 H, H-5'', H-5', H-4, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, COOMe), 3.67 (dd, 1 H,  $J$ = 4.8 Hz, H-6'), 3.56 (m, 1 H, H-5), 3.48 (m, 1 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.31 (dd, 1 H, H-6'), 2.46 (dd, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 2.11, 2.07, 2.05, 2.03, 1.98, 1.97(2), 1.96, 1.95, 1.88 (10 s, 30 H, 10 AcO), 1.82 (s, 3 H, AcN), 1.82 (m, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 0.85 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), -0.07 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>).

20

FABMS Anal. Calcd for C<sub>46</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>30</sub>[M+H]<sup>+</sup> 1110.3; [M+Na]<sup>+</sup> 1132.3. Found: [M+H]<sup>+</sup> 1110.4; [M+Na]<sup>+</sup> 1132.3.

## 【化26】



30

## 【0046】

O - (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - a - D - ガラクト - 2 - ノニョピラノシロネート) - (26) - O - (2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) - (14) - 2, 3, 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (21) の合成

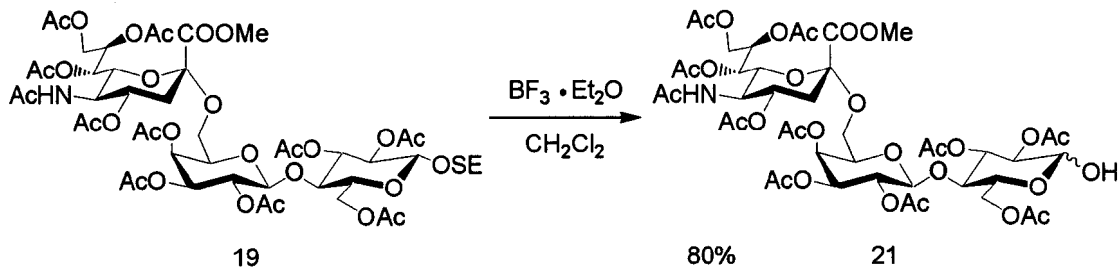
40

3糖完全アセチル化体(19)(286mg, 2.45 × 10<sup>-4</sup> mol)をジクロロメタンに溶解し、アルゴン雰囲気下、氷浴中にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.3mL 2.08 × 10<sup>-3</sup> mol)を滴下し、3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[4:1 (v/v), AcOEt-Toluene]により精製し、還元性3糖誘導体(21)(226mg, 87%)を得た。

## 【表 1 4】

R<sub>y</sub>0.41 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

## 【化 2 7】



10

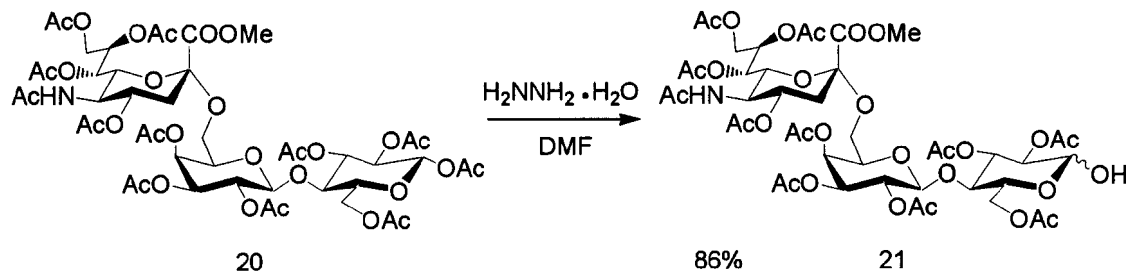
3糖完全アセチル化体(20)(3.54g, 2.61mmol)をDMF(58.0mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、ヒドラジン・一水和物(64%) (濃度が64%なので、1.6倍すると約1.0等量分となる。0.2mL, 2.61mmol)を滴下し、50にて20分間攪拌した後に、室温に戻しさらに10分間攪拌させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させ、有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[60:1(v/v), CHCl<sub>3</sub>-MeOH]により精製し、還元性3糖誘導体(21)(2.46g, 88%)を得た。

20

## 【表 1 5】

R<sub>y</sub>0.41 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

## 【化 2 8】



30

## 【0047】

O-(メチル 5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ニュロピラノシロネート)-(26)-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシル)-(14)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノシル トリクロロアセチミデート(22)の合成

40

還元性3糖(21)(2.46g, 2.30×10<sup>-3</sup>mol)をジクロロメタン(49.20mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、-5にて冷却した後トリクロロアセトニトリル(6.93mL, 69.0×10<sup>-3</sup>mol)、DBU(1.8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン)(0.14mL, 9.22×10<sup>-4</sup>mol)を滴下し数分間攪拌した。その後、0にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[50:1(v/v), CHCl<sub>3</sub>-MeOH]により精製し、トリクロロアセトイミデート体(22)(2.79g, 100%)を得た。

。



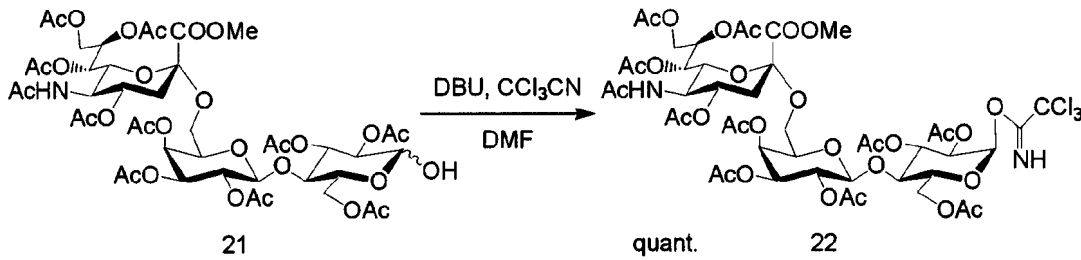
## 【表 16】

R<sub>y</sub>0.60 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 8.65 (s, 1 H, C=NH), 6.50 (d, 1 H, *J*= 3.7 Hz, H-1), 5.55 (t, 1 H, *J*= 10.0 Hz, H-3), 5.40 (d, 1 H, *J*= 3.2 Hz, H-4'), 5.34-5.27 (m, 2 H, H-7', H-8''), 5.17 (d, 1 H, *J*<sub>5,NH</sub>= 9.1 Hz, NH), 5.11 (dd, 1 H, *J*= 8.0 Hz, *J*= 10.2 Hz, H-2), 5.06 (dd, 1 H, H-2), 4.97 (dd, 1 H, *J*<sub>3',4'</sub>= 3.3 Hz, *J*<sub>2',3'</sub>= 7.0 Hz, H-3'), 4.85 (ddd, 1 H, *J*<sub>4',5'</sub>= 10.2 Hz, H-4''), 4.56 (d, 1 H, *J*<sub>1',2'</sub>= 8.0 Hz, H-1'), 4.49 (m, 1 H, *J*= 10.1 Hz, H-6b), 4.28 (dd, 1 H, *J*<sub>8',9'</sub>= 2.1 Hz, *J*<sub>9'a,9'b</sub>= 12.8 Hz, H-9'a), 4.16 (dd, 1 H, *J*= 4.8 Hz, *J*= 12.3 Hz, H-6a), 4.13-3.99 (m, 3 H, H-6'', H-9'b, H-5''), 3.94-3.88 (m, 2 H, H-5', H-4), 3.80 (s, 3 H, COOMe), 3.35 (dd, 1 H, *J*= 3.2 Hz, *J*= 7.5 Hz, *J*= 10.7 Hz, H-6), 2.54 (dd, 1 H, *J*<sub>3''eq,4''</sub>= 4.8 Hz, *J*<sub>3''ax,3''eq</sub>= 12.8 Hz, H-3''<sub>eq</sub>), 2.17, 2.15, 2.12, 2.09(2), 2.04(2), 2.02, 1.95 (9 s, 27H, 9 AcO), 1.91 (t, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 1.88 (s, 3 H, AcN), 1.82 (m, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>).

10

## 【化 29】



20

## 【0048】

ペンテニル - O - (メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニュロピラノシロネート) - (2 6) - O - (2, 3, 4 - トリ i - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) - (1 4) - 2, 3, 6 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシド (2 3) の合成

30

- トリクロロアセトイミデート体 (22) (100 mg,  $8.25 \times 10^{-5}$  mol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、4 - ペンテン - 1 - オール ( $43 \mu\text{L}$ ,  $4.12 \times 10^{-4}$  mol)、MS 4 A を加えアルゴン雰囲気下、室温で攪拌した。反応液を - 5 に冷却した後、TMSOTf ( $30 \mu\text{L}$ ,  $1.65 \times 10^{-4}$  mol) を滴下し 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液をクロロホルムで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [2 : 1 (v/v), AcOEt - Toluene] により精製し、3 糖ペンテニルグリコシド誘導体 (23) (67 mg, 72%) を得た。

## 【表 17】

R<sub>f</sub>0.60 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].

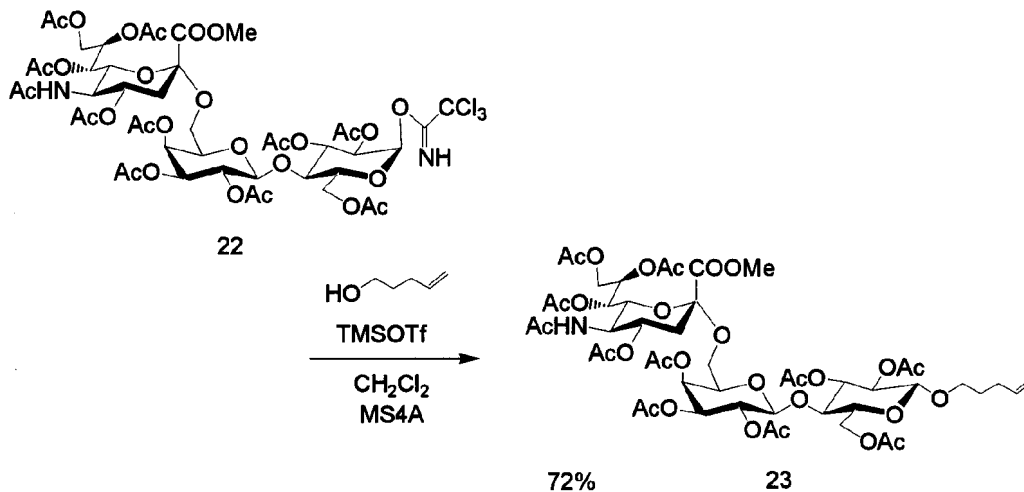
I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2945 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1687 (C=O amide I), 1548 (N-H amide II), 1371 (CH<sub>3</sub>), 1224 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.77 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.41 (near dd, 1 H, *J* = 2.8 Hz, H-4'), 5.34-5.27 (m, 2 H, H-7'', H-8''), 5.20 (t, 1 H, *J* = 10.3 Hz, H-3), 5.13 (d, 1 H, *J*<sub>5,NH</sub> = 9.7 Hz, NH), 5.08 (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-2'), 5.03-4.95 (m, 3H, H-3', OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.90 (dd, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 4.85 (ddd, 1 H, *J*<sub>3a',4''</sub> = 12.3 Hz, *J*<sub>3b',4''</sub> = 4.6 Hz, *J*<sub>4',5'</sub> = 10.0 Hz, H-4''), 4.56 (d, 1 H, *J*<sub>1,2'</sub> = 7.8 Hz, H-1'), 4.48 (dd, 1 H, H-6b), 4.45 (d, 1 H, *J*<sub>1,2'</sub> = 7.9 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1 H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 10.4 Hz, H-9''a), 4.14 (dd, 1 H, H-6a), 4.10-4.06 (m, 2 H, H-6'', H-9''b), 4.00 (m, 1 H, H-5''), 3.92-3.83 (m, 3 H, H-4, H-5', one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, COOMe), 3.74 (dd, 1 H, H-6'), 3.62 (m, 1 H, H-5), 3.48 (m, 1 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.37 (dd, 1 H, H-6'), 2.53 (dd, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 2.18, 2.14, 2.12, 2.10, 2.05(2), 2.04(2), 2.02, 1.94 (10 s, 30 H, 10 AcO), 2.15-2.00 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.89 (s, 3 H, AcN), 1.89 (m, 1 H, H-3''<sub>ax</sub>), 1.63 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 170.90, 170.66, 170.45, 170.33, 170.14, 170.11, 169.99, 169.87, 169.59, 169.18, 167.74 (OC=O), 137.82 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 115.02 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 100.71 (C-1'), 100.59 (C-1), 99.10 (C-2''), 76.35 (C-4), 72.76 (C-5), 72.54 (C-6''), 72.48 (C-3), 71.74 (C-2), 71.68 (C-5'), 71.19 (C-3'), 69.33 (C-2'), 69.23 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 68.57 (C-4''), 67.74 (C-8''), 66.97 (C-4', C-7''), 62.94 (C-6'), 62.45 (C-9''), 67.74 (C-8''), 62.23 (C-6), 49.40 (C-5''), 37.93 (C-3''), 29.66 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 28.56 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 23.19 (NC(O)CH<sub>3</sub>), 21.00, 20.87, 20.81, 20.73, 20.70, 20.65, 20.51 (OC(O)CH<sub>3</sub>).

FABMS Anal. Calcd for C<sub>49</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>29</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1158.4. Found: [M+Na]<sup>+</sup> 1158.3.

## 【化 30】



## 【0049】

ペンテニル - O - ( 5 - アセトアミド - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - - D -

10

20

30

40

50

ガラクト-2-ノニョロピラノシル酸)-(26)-O-D-ガラクトピラノシル-(14)-D-ガラクトピラノシド(24)の合成

ペンテニルグリコシド誘導体(100mg,  $8.80 \times 10^{-5}$  mol)に、メタノール(1mL)と1Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液(90 $\mu$ L,  $8.80 \times 10^{-5}$  mol)を加え、13時間攪拌した。反応終了{ $R_f$  0.31 [65:25:4 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O]}を確認後、0.1M水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、一晩攪拌した。陽イオン交換樹脂IR120B(H<sup>+</sup>)により中和後、濃縮した。ゲル濾過による精製後、凍結乾燥することで、白色粉体の(24)(60mg, 100%)を得た。

【表18】

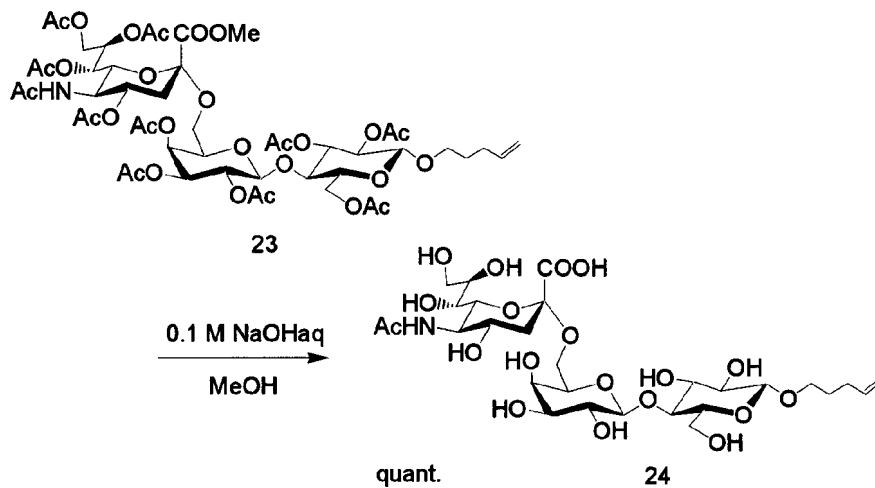
$R_f$ 0.31 [65:25:4 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O]

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500-2500 (O-H stretch, C-H stretch and N-H stretch), 1637 (C=O amide I), 1548 (N-H amide II), 1072 (C-O).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.89 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>),

FABMS Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>19</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 724.3. Found: [M+Na]<sup>+</sup> 724.4.

【化31】



【0050】

5-アセチルチオペンチル [メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニョロピラノシル)オネート]-(26)-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシル)-(14)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(25)の合成

ペンテニルグリコシド誘導体(23)(1.18g, 1.04mmol)を1,4-ジオキササン(2.51mL)に溶解し、チオ酢酸(2.51mL, 35.30mmol)を加え50に加熱した。10分後AIBN(0.34g, 2.08mmol)を加え80で加熱攪拌した。3時間後、反応液を冷却しシクロヘキサン(7.16mL, 70.60mmol)を加え数分攪拌した。反応液にトルエンを加え共沸濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[0:11:1(v/v), AcOEt-Toluene]により精製し、化合物(25)(1.25g)を定量的に得た。

10

20

30

40

## 【表 19】

R<sub>f</sub>0.60 [5:4:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH].I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1751 (C=O stretch), 1690 (C=O amide I), 1223 (asymmetric C-O-C stretch), 1051 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.40 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=2.9 Hz, H-4'), 5.30 (m, 2 H, H-7'', H-8''), 5.19 (m, 2 H, J=9.5 Hz, H-3, NH), 5.08 (dd, 1 H, J<sub>1,2</sub>=7.8 Hz, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, H-2'), 4.98 (dd, 1 H, J<sub>2,3</sub>=10.3 Hz, J<sub>3,4</sub>=3.3 Hz, H-3'), 4.91-4.83 (m, 2 H, H-2, H-4''), 4.55 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=7.8 Hz, H-1'), 4.48 (near dd, 1 H, J<sub>6a,6b</sub>=11.96 Hz, H-6b), 4.45 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=8.0 Hz, H-1), 4.29 (near dd, 1 H, J<sub>9a,9b</sub>=11.6 Hz, H-9'a), 4.14 (dd, 1 H, J<sub>6a,6b</sub>=11.9 Hz, H-6a), 4.10-4.07 (m, 2 H, H-6'', H-9''b), 4.00 (t, 1 H, J<sub>5'',6a</sub>=10.0 Hz, H-5''), 3.95-3.82 (m, 3 H, H-4, H-5', one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Sac), 3.81 (s, 3 H, COOMe), 3.74 (dd, 1 H, J<sub>5,6a</sub>=5.8 Hz, J<sub>6a,6b</sub>=5.8 Hz, H-6'b), 3.63 (m, 1 H, H-5), 3.45 (m, 1 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Sac), 3.37 (dd, 1 H, J<sub>5,6b</sub>=7.9 Hz, J<sub>6a,6b</sub>=10.4 Hz, H-6'a), 2.85 (t, 2 H, J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>Sac), 2.53 (dd, 1 H, J<sub>3''eq,4</sub>=4.4 Hz, J<sub>3''ax,3''eq</sub>=12.8 Hz, H-3''eq), 2.32 (s, 3 H, Sac), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.05(4), 2.03, 1.95 (10 s, 30 H, 10 AcO), 1.89 (s, 3 H, AcNH), 1.89 (m, 1 H, H-3''ax), 1.59-1.53 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45-1.37 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

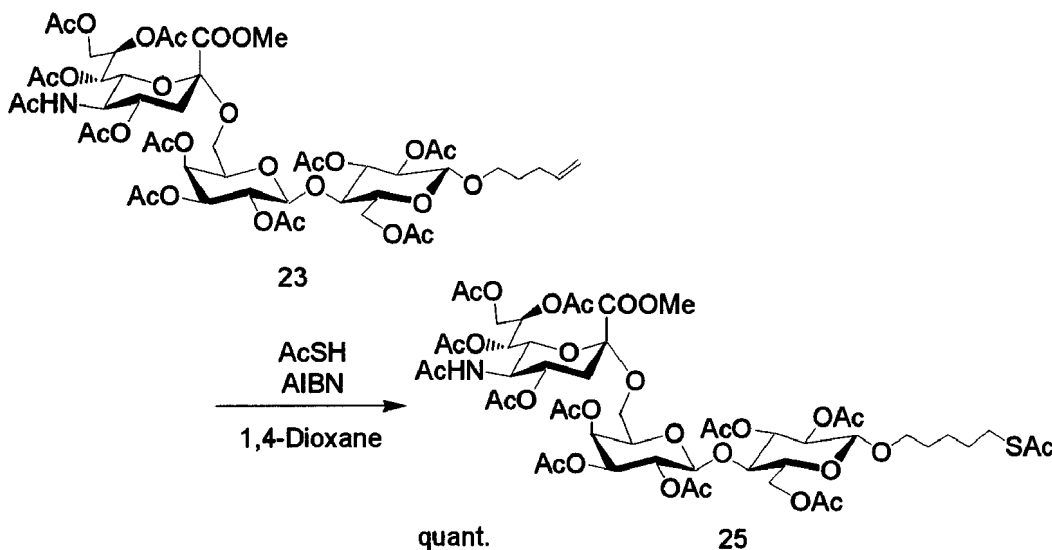
10

20

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.8, 170.83, 170.62, 170.41, 170.30, 170.10, 169.95, 169.84, 169.57, 169.15 (OC=O), 100.69 (C-1'), 100.49 (C-1), 99.05, 77.20, 76.35, 72.74, 72.51, 72.44, 71.65, 71.15, 69.62, 69.28, 68.55, 67.73, 66.94, 62.89, 62.42, 62.18, 52.94, 49.33, 37.89, 30.56, 29.11, 28.86, 28.81, 24.97, 23.14, 20.96, 20.84, 20.79, 20.77, 20.70, 20.67, 20.62, 20.47.

FABMS Anal. Calcd for C<sub>51</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>30</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 1212.4. Found: [M+H]<sup>+</sup> 1212.4.

## 【化 3 2】



30

40

## 【0051】

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 - クロロ - 2 , 3 , 5 - トリデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノニロピラノソネート ( 26 ) の合成

N - アセチルノイラミン酸 ( 1 ) ( 20.0 g , 64.7 mmol ) にメタノール ( 300.0 mL ) と Dowex - 50w x 8 ( 20.0 g ) を加え、窒素雰囲気下、室温

50

で18時間攪拌した。TLC {  $R_f$  0.28 [65:25:4 (v/v/v)  $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ] }にて反応終了を確認後、反応液を綿濾過し濃縮した。得られた残渣をメタノールによる再結晶を行い、粒上のメチル体(16.8g, 80%)を得た。メチル体(3.1g, 9.6mmol)に氷冷下、塩化アセチル(31mL)を加え遮光し一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、濃縮し白色粉末の(26)(4.9g, 100%)を得た。

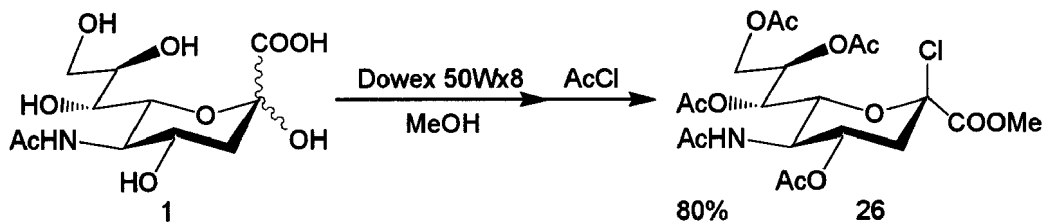
【表20】

$R_f$ 0.51 [5:4:1 (v/v/v),  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt-MeOH].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.81 (d, 1 H,  $J_{5,\text{NH}}=10.1$  Hz, NH), 5.49 (dd, 1 H, H-7), 5.24 (ddd, 1 H,  $J_{3a,4}=11.9$  Hz,  $J_{3b,4}=4.8$  Hz,  $J_{4,5}=9.9$  Hz, H-4), 5.18 (ddd, 1 H, H-8), 4.45 (dd, 1 H,  $J_{9a,9b}=12.0$  Hz, H-9a), 4.38 (dd, 1 H, H-6), 4.21 (q, 1 H, H-5), 4.08 (dd, a H, H-9b), 3.85 (s, 3 H, COOMe), 2.79 (dd, 1 H,  $J_{3\text{eq},4}=4.6$  Hz,  $J_{3\text{ax},3\text{eq}}=12.8$  Hz, H-3<sub>eq</sub>), 2.27 (near t, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 2.12, 2.08, 2.06(2) and 1.93 (5×s, 15 H, 4×OAc and NHAc).

10

【化33】



20

【0052】

ペンテニル O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシル)-(1,4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(27) の合成

-セテート体(5)(30.0g, 44.2mmol)をジクロロメタン(150.0mL)に溶解し、4-ペンテン-1-オール(5.9mL, 57.5mmol)を加え攪拌した。アルゴン雰囲気下、氷浴中にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(7.3mL, 57.5mmol)を30分間かけて滴下し、室温戻したのち6時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加えた。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[1:2 (v/v), AcOEt-Toluene]で精製し、(27)(12.2g, 39%)を得た。

30

【表21】

$R_f$ 0.44 [1:1 (v/v) AcOEt-Toluene].

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.89-5.67 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.35 (near dd, 1 H,  $J=2.8$  Hz, H-4'), 5.20 (t, 1 H,  $J=10.3$  Hz, H-3), 5.08 (dd, 1 H,  $J=7.8$  Hz, H-2'), 5.03-4.84 (m, 4H, H-2, H-3',  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.52-4.53 (m, 3 H, H-1', H-6b, H-1), 4.19-4.03 (m, 1 H, H-6a), 3.92-3.83 (m, 3 H, H-4, H-5', one of  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.74 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.62 (m, 1 H, H-5), 3.48 (m, 1 H, one of  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.15, 2.12, 2.06, 2.05(2), 2.04, 1.97 (7 s, 21 H, 7 AcO), 2.15-2.00 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

40

【0053】

ペンテニル O-(2,3-ジ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシル)-(1,4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノシド(31) の合成

50

(27) (12.0 g, 17.1 mmol) をメタノール (120 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.64 g, 11.9 mmol) を加え窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 IR120B (H<sup>+</sup>) で中和し、濾液を濃縮し乾燥させることで (28) を得た。28 を DMF (60 mL) に溶解し、氷冷下 2-メトキシプロペン (3.01 mL, 32.2 mmol) と CSA (0.30 g, 1.6 mmol) を加え3時間攪拌した。TLC { R<sub>f</sub> 0.63 [65:25:4 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub> - MeOH - H<sub>2</sub>O] } にて反応終了を確認後、ピリジン (50 mL) と無水酢酸 (50 mL) を加え、室温で一晩攪拌させた。反応液に水と酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N 硫酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。この有機層を濾過し、濾液を濃縮後、(30) を得た。(30) を 80% 酢酸水溶液 (100 mL) に溶解し、50 に加温して一晩攪拌した。TLC にて反応終了を確認後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [2:1 (v/v), AcOEt - Toluene] により精製し、(31) (6.13 g, 40%) を4段階収率 59% で得た。

10

20

30

40

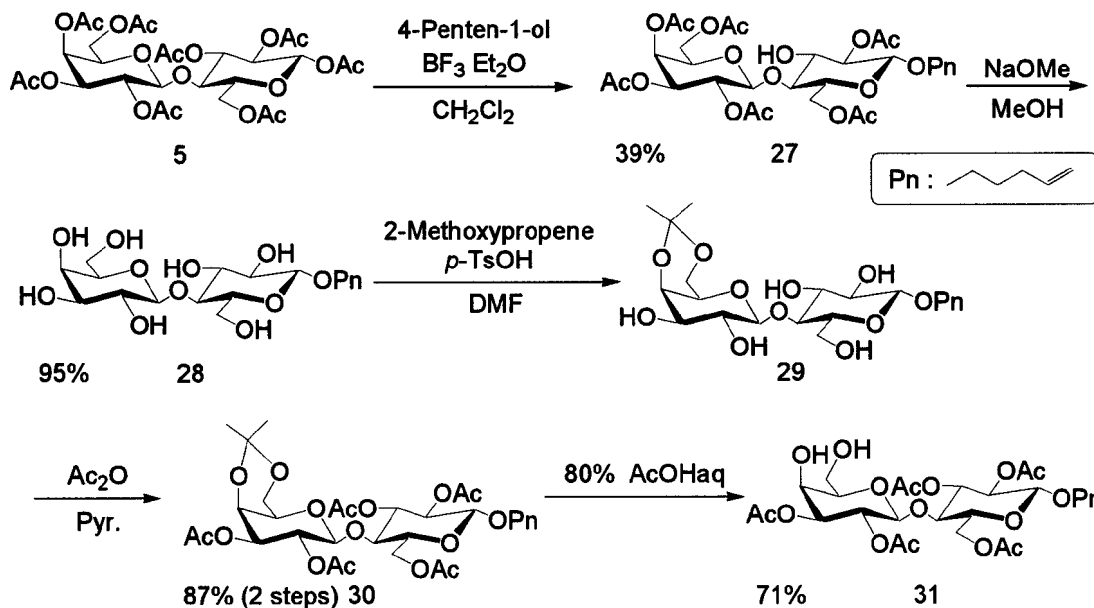
50

【表 2 2】

R<sub>f</sub>0.25 [2:1 (v/v) AcOEt-Toluene].

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.89-5.67 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.20 (t, 2 H), 5.08-4.84 (m, 5 H, H-2, H-3, H-3', OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.52-4.43 (m, 3 H, H-1', H-6b, H-1), 4.19-4.03 (m, 2 H), 3.92-3.83 (m, 3 H, H-4, H-5', one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.74-3.62 (m, 3 H), 3.48 (m, 1 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.20, 2.75 (2 br s, 2 H, 4'-or 6'-OH), 2.11, 2.08, 2.07, 2.05, 2.04 (5 s, 15 H, 5 AcO), 2.15-2.00 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.63 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

【化 3 4】



【0054】

〔合成例 2〕シアリルラクトース担持カルボシラン dendrimer の合成

Fan(0)3-6'SL-Ac(34) の合成

窒素雰囲気下、Fan(0)3-Br dendrimer (33) (8.63 mg, 1.83 × 10<sup>-5</sup> mol) と 3 糖 (5) (100 mg, 8.25 × 10<sup>-5</sup> mol) を DMF (0.2 mL) とメタノール (0.2 mL) に均一系になるまで溶解する。溶解後、1

N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (90  $\mu$ L,  $9.07 \times 10^{-5}$  mol) を加え 16 時間攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン (2 mL)、無水酢酸 (2 mL) を加え 29 時間攪拌する。反応液を濃縮し、冷 1 N 硫酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にクロロホルムで抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層をろ過し、ろ液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 5 : 0.5 10 : 5 : 1 (v/v/v),  $\text{CHCl}_3$  - AcOEt - MeOH) で精製し、Fan(0)3-6'SL-OAc(34) (44 mg, 64%) を得た。

【表 23】

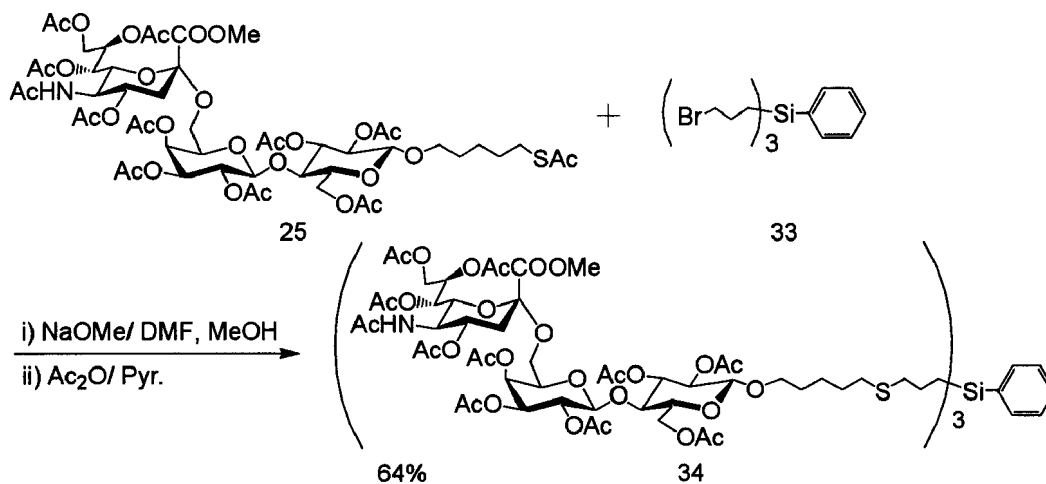
$R_f$  0.47 [10:1 (v/v)  $\text{CHCl}_3$ -MeOH].

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1687 (C=O amide I), 1537 (N-H amide II), 1435 (m), 1371 ( $\text{CH}_3$ ), 1223 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.32 (m, 5 H, SiPh), 5.41 (d, 3 H, H-4'), 5.30 (m, 6 H, H-7', H-8'), 5.21-5.17 (m, 6 H, H-3, NH), 5.08 (dd, 3 H, H-2'), 4.98 (dd, 3 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, 6 H, H-2, H-4"), 4.55 (d, 3 H, H-1'), 4.50-4.43 (m, 6 H, H-6, H-1), 4.29 (dd, 3 H, H-9"a), 4.16-4.07 (m, 9 H, H-6, H-6", H-9"b), 4.00 (t, 3 H, H-5"), 3.92-3.82 (m, 9 H, H-4, H-5', one of O- $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 9 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.74 (dd, 3 H, H-6'), 3.64-3.60 (m, 3 H, H-5), 3.47-3.35 (m, 6 H, H-6', one of O- $\text{CH}_2$ ), 2.53-2.41 (m, 15 H, H-3"eq,  $\text{CH}_2$ -S- $\text{CH}_2$ ), 2.18, 2.15, 2.13, 2.10, 2.05, 2.05, 2.04, 2.03, 2.02, 1.95, 1.89 (11xs, 99 H, 30 OAc, 3 NAc), 1.89 (m, 3 H, H-3"ax), 1.61-1.50 (m, 18 H,  $\text{OCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.39-1.36 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 0.99-0.88 (m, 6 H, Si $\text{CH}_2$ ).

N.M.R. data:  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.91, 170.67, 170.46, 170.34, 170.15, 170.00, 169.88, 169.62, 169.20, 167.74 (OC=O), 100.75, 100.57, 99.10, 77.21, 76.35, 72.79, 72.53, 71.68, 71.18, 69.85, 69.32, 68.58, 67.76, 66.98, 62.94, 62.45, 62.22, 52.99, 49.37, 37.92, 36.95, 35.89, 32.00, 29.35, 29.04, 25.12, 24.02, 23.18, 21.01, 20.88, 20.84, 20.81, 20.74, 20.70, 20.66, 20.51, 11.89.

【化 35】



【0055】

Fan(0)3-6'SL-OH(46)の合成

Fan(0)3-6'SL-OAc(34) (44 mg,  $1.17 \times 10^{-5}$  mol) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下 1 M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (35  $\mu$

L,  $3.53 \times 10^{-5}$  mol) を加え室温で 23 時間攪拌した。その後、0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 IR-120B (H<sup>+</sup>) で中和後、イオン交換樹脂をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣を Sephadex G-25 (5% AcOH aq) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として Fan (0) 3-6' SL-OH (46) (27 mg, 100%) を得た。

【表 24】

R<sub>f</sub>0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3410 (OH stretch), 2927 (C-H stretch), 1740 (C=O stretch), 1635 (C=O amide I), 1558 (N-H amide II), 1070 (C-O-C).

10

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.46-7.31 (m, 5 H, SiPh), 4.41 (br, 6 H, H-1, H-1'), 4.04-3.53 (m, 60 H, O-CH<sub>2</sub>, H-3, H-4, H-5 H-6a,b, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a,b, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'', H-9''a,b), 3.32 (br, 3 H, H-2), 2.69 (near d, 3 H, H-3''eq), 2.46 (br, 12 H, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.02 (s, 9 H, NAc), 1.83 (m, 3 H, H-3''ax), 1.54, 1.39 (2×br s, 24 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.89 (br s, 6 H, SiCH<sub>2</sub>).

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 177.00, 175.00, 172.00, 134.36, 128.42, 103.66, 102.49, 99.53, 79.98, 75.30, 74.83, 73.75, 73.12, 72.81, 71.37, 71.07, 70.51, 68.73, 67.95, 63.48, 63.30, 60.72, 52.10, 39.45, 35.68, 21.01, 31.87, 29.54, 29.13, 25.20, 24.23, 22.50, 20.69, 11.86.

20

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>99</sub>H<sub>167</sub>N<sub>3</sub>O<sub>57</sub>S<sub>3</sub>Si: [C<sub>99</sub>H<sub>166</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>57</sub>S<sub>3</sub>Si+2K+Na]<sup>3+</sup> 2556.818. Found: [C<sub>99</sub>H<sub>166</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>57</sub>S<sub>3</sub>Si+2K+Na]<sup>3+</sup> 2556.743.

【0056】

B a l l ( 0 ) 4 - 6 ' S L - O A c ( 3 8 ) の 合 成

窒素雰囲気下、Ball (0) 4-Br デンドリマー (36) (14.0 mg,  $2.75 \times 10^{-5}$  mol) と 3 糖 (25) (200 mg,  $1.65 \times 10^{-4}$  mol) を DMF (0.2 mL) と メタノール (0.2 mL) に均一系になるまで溶解する。溶解後、1 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (181 μL,  $1.82 \times 10^{-4}$  mol) を加え 3 時間攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン (2 mL)、無水酢酸 (2 mL)、ジメチルアミノピリジン (少量) を加え攪拌する。反応液を濃縮し、冷 1 N 硫酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にクロロホルムで抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層をろ過し、ろ液を濃縮後、メタノールとジエチルエーテルに溶解し、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。反応液に気泡が出なくなるまで酢酸を加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:5:0.7 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH) で精製し、Ball (0) 4-6' SL-OAc (38) (8 mg, 61%) を得た。

30



## 【表 2 5】

R<sub>f</sub>0.47 [10:1 (v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2933 (C-H stretch), 1747 (C=O stretch), 1670 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1437 (m), 1371 (CH<sub>3</sub>), 1225 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.40 (d, 4 H, H-4'), 5.30 (m, 8 H, H-7'', H-8''), 5.21-5.17 (m, 8 H, H-3, NH), 5.07 (dd, 4 H, H-2'), 4.98 (dd, 4 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, 8 H, H-2, H-4''), 4.55 (d, 4 H, H-1'), 4.50-4.43 (m, 8 H, H-6, H-1), 4.29 (dd, 4 H, H-9''a), 4.14 (dd, 4 H, H-6), 4.08 (m, 8 H, H-6'', H-9''b), 4.00 (t, 4 H, H-5''), 3.95-3.82 (m, 12 H, H-4, H-5', one of O-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 12 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (dd, 4 H, H-6'), 3.64-3.58 (m, 4 H, H-5), 3.47-3.42 (m, 4 H, one of O-CH<sub>2</sub>), 3.38 (dd, 4 H, H-6'), 2.56-2.45 (m, 20 H, H-3''eq, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.05, 2.04, 2.02, 1.95, 1.89 (9×s and m, 136 H, 40 OAc, 4 NAc, H-3''ax), 1.58-1.40 (m, 32 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.62 (m, 8 H, SiCH<sub>2</sub>).

10

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.91, 170.67, 170.46, 170.34, 170.15, 170.00, 169.88, 169.62, 169.20, 167.74 (OC=O), 100.91, 100.50, 100.32, 98.85, 77.21, 76.35, 72.54, 72.27, 71.43, 69.61, 69.07, 68.33, 66.71, 52.73, 49.11, 40.24, 37.67, 35.80, 31.88, 29.13, 28.82, 24.88, 23.94, 22.93, 20.76, 20.63, 20.59, 20.56, 20.49, 20.26, 11.73.

20

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>208</sub>H<sub>304</sub>N<sub>4</sub>O<sub>116</sub>S<sub>4</sub>Si[M+H]<sup>+</sup> 4870.7. Found: [M+H]<sup>+</sup> 4860.3.

## 【 0 0 5 7 】

## B a l l ( 0 ) 4 - 6 ' S L - O H ( 4 8 ) の 合 成

B a l l ( 0 ) 4 - 6 ' S L ( O A c ) ( 3 8 ) ( 5 1 m g , 1 . 0 5 × 1 0 <sup>-5</sup> m o l ) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下 1 M ナトリウムメトキシド ( 4 1 μ L , 4 . 1 8 × 1 0 <sup>-5</sup> m o l ) を加え室温で 3 時間攪拌した。その後、0 . 0 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m L ) を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 I R - 1 2 0 B ( H <sup>+</sup> ) で中和後、イオン交換樹脂をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣を S e p h a d e x G - 2 5 ( 5 % A c O H a q ) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として B a l l ( 0 ) 4 - 6 ' S L - O H ( 4 8 ) ( 3 3 m g , 1 0 0 % ) を得た。

30

## 【表 2 6】

R<sub>f</sub>0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3410 (OH stretch), 2926 (C-H stretch), 1641 (C=O amide), 1070 (C-O-C).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 4.42 (br s, 8 H, H-1, H-1'), 4.04-3.54 (m, 80 H, O-CH<sub>2</sub>, H-3, H-4, H-5 H-6a,b, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a,b, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'', H-9''a,b), 3.31 (near s, 4 H, H-2), 2.70-2.57 (m, 20 H, H-3''eq, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.02 (s, 12 H, NAc), 1.86 (m, 4 H, H-3''ax), 1.63, 1.46 (2×br s, 32 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.72 (br s, 8 H, SiCH<sub>2</sub>).

40

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 177.26, 175.16, 170.34, 103.93, 102.76, 99.53, 80.32, 75.23, 75.13, 73.93, 73.4, 73.06, 71.71, 71.27, 71.14, 70.83, 68.95, 68.32, 67.8, 63.76, 63.5, 60.96, 54.04, 52.33, 39.87, 39.36, 36.18, 32.23, 29.85, 29.41, 25.5, 24.67, 22.76, 20.96, 12.25.

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>124</sub>H<sub>216</sub>N<sub>4</sub>O<sub>76</sub>S<sub>4</sub>Si: [C<sub>124</sub>H<sub>212</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>76</sub>S<sub>4</sub>Si-2H]<sup>2+</sup> 3214.093. Found: [C<sub>124</sub>H<sub>212</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>76</sub>S<sub>4</sub>Si-2H]<sup>2+</sup> 3213.173.

## 【 0 0 5 8 】

50

Dumbbell (1) 6-6' SL-OAc (39) の合成

窒素雰囲気下、Dumbbell (1) 6-Br デンドリマー (37) (12.8 mg,  $1.37 \times 10^{-5}$  mol) と 3 糖 (25) (20 mg,  $1.65 \times 10^{-4}$  mol) を DMF (0.2 mL) と メタノール (0.2 mL) に 均一系になるまで溶解する。溶解後、1 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (181  $\mu$ L,  $1.82 \times 10^{-4}$  mol) を加え 8 時間攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン (8 mL)、無水酢酸 (15 mL) を加え 13 時間攪拌する。反応液を濃縮し、メタノールとジエチルエーテルに溶解し、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。反応液に気泡が出なくなるまで酢酸を加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 : 5 : 0.5 : 10 : 5 : 0.7 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub> - AcOEt - MeOH) で精製し、Dumbbell (1) 6-6' SL-OAc (39) (51 mg, 50%) を得た。

10

【表 27】

R<sub>f</sub>0.47 [10:1 (v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2937 (C-H stretch), 1747 (C=O stretch), 1668 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1435 (m), 1371 (CH<sub>3</sub>), 1224 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.40 (d, H-4'), 5.30 (m, 12 H, H-7", H-8"), 5.21-5.17 (m, H-3, NH), 5.07 (dd, 6 H, H-2'), 4.98 (dd, 6 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, 12 H, H-2, H-4"), 4.56 (d, 6 H, H-1'), 4.50-4.44 (m, 12 H, H-6, H-1), 4.29 (br d, 4 H, H-9"a), 4.14 (dd, H-6), 4.08 (m, H-6", H-9"b), 4.00 (t, 6 H, H-5"), 3.95-3.82 (m, H-4, H-5', one of O-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (m, H-6'), 3.63 (m, H-5), 3.46 (m, one of O-CH<sub>2</sub>), 3.38 (dd, 6 H, H-6'), 2.51 (m, 30 H, H-3"eq, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.05, 2.04, 2.02, 1.95, 1.89 (9xs and m, 60 OAc, 6 NAc, H-3"ax), 1.56 (m, 36 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.40 (m, 12 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.26 (m, SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Si), 0.62 (m, 20 H, SiCH<sub>2</sub>), -0.07 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

20

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>320</sub>H<sub>474</sub>N<sub>6</sub>O<sub>174</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>[M] 7460.6. Found: [M] 7453.1.

【 0 0 5 9 】

Dumbbell (1) 6-6' SL-OH (49) の合成

Dumbbell (1) 6-6' SL-OAc (39) (50 g,  $6.69 \times 10^{-6}$  mol) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下 1 M ナトリウムメトキシド (40  $\mu$ L,  $4.02 \times 10^{-5}$  mol) を加え室温で 4 時間攪拌した。その後、0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 IR-120B (H<sup>+</sup>) で中和後、イオン交換樹脂をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣を Sephadex G-25 (5% AcOH aq) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として Dumbbell (1) 6-6' SL-OH (49) (32 mg, 100%) を得た。

30

## 【表 2 8】

R<sub>v</sub>0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3410 (OH stretch), 2930 (C-H stretch), 1645 (C=O amide I), 1558 (N-H amide II), 1072(C-O-C).N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 4.46 (br s, 12 H, H-1, H-1'), 3.90, 3.67, 3.58 (3×br s, 120 H, O-CH<sub>2</sub>, H-3, H-4, H-5 H-6a,b, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a,b, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8'', H-9''a,b), 3.36 (near s, 6 H, H-2), 2.72-2.60 (m, 30 H, H-3''eq, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.06 (m), 1.68 (br s), 1.51 (br s), 0.74 (br s, 20 H, SiCH<sub>2</sub>), 0.04 (br s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 104.07, 103.69, 102.96, 99.92, 99.66, 96.00, 80.38m 79.18, 76.00, 75.34, 75.21, 74.00, 73.48, 71.38, 71.23, 71.04, 70.80, 69.03, 68.89, 68.33, 67.90, 67.38, 63.81, 63.65, 61.69, 61.08, 54.16, 52.71, 52.42, 39.51, 36.40, 32.44, 30.04, 29.61, 25.68, 24.87, 22.89, 22.71, 21.02, 19.30, 12.51.TOFMS Anal. Calcd for C<sub>194</sub>H<sub>342</sub>N<sub>6</sub>O<sub>114</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>: [C<sub>194</sub>H<sub>337</sub>N<sub>6</sub>Na<sub>5</sub>O<sub>114</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>] 4965.787. Found: [C<sub>194</sub>H<sub>337</sub>N<sub>6</sub>Na<sub>5</sub>O<sub>114</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>] 4965.660.

## 【 0 0 6 0】

## Fan(0)3-amide-6'SL-OAc(43)の合成

窒素雰囲気下、Fan(0)3-amide-Br dendrimer(40)(29.7 mg,  $3.67 \times 10^{-5}$  mol)と3糖(200 mg,  $1.65 \times 10^{-4}$  mol)をDMF(0.4 mL)とメタノール(0.4 mL)に均一系になるまで溶解する。溶解後、1 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液(181 μL,  $1.82 \times 10^{-4}$  mol)を加え3時間攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン(2 mL)、無水酢酸(2 mL)、ジメチルアミノピリジン(少量)を加え攪拌する。反応液を濃縮し、冷1 N 硫酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にクロロホルムで抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層をろ過し、ろ液を濃縮後、メタノールとジエチルエーテルに溶解し、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。反応液に気泡が出なくなるまで酢酸を加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20:5:1 10:1:1 (v/v/v), CHCl<sub>3</sub>-AcOEt-MeOH)で精製し、Fan(0)3-amide-6'SL-OAc(43)(40 mg, 27%)を得た。

10

20

30

## 【表 29】

$R_f$ 0.47 [10:1 (v/v)  $\text{CHCl}_3$ -MeOH].

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1653 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1436 (m), 1371 ( $\text{CH}_3$ ), 1224 (asymmetric C-O-C stretch), 1051 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.31(m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.86 (near t, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$ ), 5.40 (d, 3 H, H-4'), 5.30 (m, H-7", H-8", NHAc), 5.19 (t, 3 H, H-3), 5.07 (dd, 3 H, H-2'), 4.98 (dd, 3 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, H-2, H-4"), 4.56 (d, 3 H, H-1'), 4.50-4.44 (m, H-6, H-1), 4.29 (br d, 3 H, H-9"a), 4.14 (dd, H-6), 4.11-4.06 (m, H-6", H-9"b), 4.00 (t, H-5"), 3.95-3.82 (m, H-4, H-5', one of O- $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.74 (dd, 3 H, H-6'), 3.63 (m, 3 H, H-5), 3.44 (m, 3 H, one of O- $\text{CH}_2$ ), 3.37 (dd, 3 H, H-6"), 3.18 (m, 6 H, NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 2.56-2.45 (m, H-3"eq,  $\text{CH}_2$ -S- $\text{CH}_2$ ), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.05, 2.05, 2.02, 1.95, 1.89 (9xs and m, OAc, NAc, H-3"ax), 1.66-1.36 (m,  $\text{OCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{SiCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.80 (m, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

TOFMS Anal. Calcd for  $\text{C}_{180}\text{H}_{266}\text{N}_6\text{O}_{96}\text{S}_3\text{Si}[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]^{3+}$  4100.5. Found:  $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]^{3+}$  4102.8.

## 【0061】

## F a n ( 0 ) 3 - a m i d e - 6 ' S L - O H ( 5 0 ) の合成

F a n ( 0 ) 3 - a m i d e - 6 ' S L - O A c ( 4 3 ) ( 5 0 m g , 6 . 6 9 \times 1 0^{-6} m o l ) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下 1 M ナトリウムメトキシド ( 4 0 \mu L , 4 . 0 2 \times 1 0^{-5} m o l ) を加え室温で 4 時間攪拌した。その後、0 . 0 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m L ) を加え、室温で 2 4 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 I R - 1 2 0 B ( H ^ + ) で中和後、イオン交換樹脂をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣を S e p h a d e x G - 2 5 ( 5 % A c O H a q ) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として F a n ( 0 ) 3 - a m i d e - 6 ' S L - O H ( 5 0 ) ( 3 2 m g , 1 0 0 % ) を得た。

## 【表 30】

$R_f$ 0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v)  $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ].

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 (OH stretch), 2918 (C-H stretch), 1647 (C=O amide I), 1558 (N-H amide II), 1039.

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): HDO  $\delta$  4.78,  $\delta$  4.33 (br, 8 H, H-1, H-1'), 3.81 (br), 3.72 (br), 3.54 (br), 3.45 (br), 3.21 (br), 3.06 (br), 2.59 (near d, H-3"eq), 2.45 (s,  $\text{CH}_2$ -S- $\text{CH}_2$ ), 2.14 (br), 1.99 (s), 1.92 (s, NDAc), 1.81-1.69 (m, H-3"ax), 1.52 (br), 1.34 (br), 0.40 (br, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ).

N.M.R. data:  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  169.68, 133.97, 128.05, 103.27, 102.04, 99.15, 98.85, 79.69, 74.64, 73.41, 72.74, 72.38, 71.00, 70.65, 70.49, 70.30, 70.11, 68.34, 67.58, 67.14, 63.10, 62.87, 60.26, 53.36, 51.96, 51.67, 42.26, 39.15, 38.74, 35.52, 31.35, 28.96, 28.61, 27.87, 25.31, 24.70, 23.36, 22.08, 21.96, 20.29, 8.97.

TOFMS Anal. Calcd for  $\text{C}_{117}\text{H}_{260}\text{N}_6\text{O}_{60}\text{S}_3\text{Si}$ :  $[\text{C}_{117}\text{H}_{198}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{60}\text{S}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$  2840.125. Found:  $[\text{C}_{117}\text{H}_{198}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{60}\text{S}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$  2840.141.

## 【0062】

## B a l l ( 0 ) 4 - a m i d e - 6 ' S L - O A c ( 4 4 ) の合成

窒素雰囲気下、B a l l ( 0 ) 4 - a m i d e - B r デンドリマー ( 4 1 ) ( 2 6 . 6 m g , 2 . 7 5 \times 1 0^{-5} m o l ) と 3 糖 ( 2 0 0 m g , 1 . 6 5 \times 1 0^{-4} m o l ) を D M F ( 0 . 4 m L ) とメタノール ( 0 . 4 m L ) に均一系になるまで溶解する。溶解後

、1 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (181  $\mu$ L,  $1.82 \times 10^{-4}$  mol) を加え6時間攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン (2 mL)、無水酢酸 (2 mL)、ジメチルアミノピリジン (少量) を加え攪拌する。反応液を濃縮し、冷1 N 硫酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にクロロホルムで抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層をろ過し、ろ液を濃縮後、メタノールとジエチルエーテルに溶解し、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。反応液に気泡が出なくなるまで酢酸を加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 5 : 1 5 : 4 : 1 (v/v/v),  $\text{CHCl}_3$  - AcOEt - MeOH) で精製し、Ball (0) 4 - amide - 6' SL - OAc (44) (50 mg, 34%) を得た。

10

## 【表31】

$R_f$  0.47 [10:1 (v/v)  $\text{CHCl}_3$ -MeOH].

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1653 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1436 (m), 1371 ( $\text{CH}_3$ ), 1224 (asymmetric C-O-C stretch), 1051 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.95 (near t, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$ ), 5.40 (d, 4 H, H-4'), 5.30-5.25 (m, H-7", H-8", NHAc), 5.19 (t, 4 H, H-3), 5.07 (dd, 4 H, H-2'), 4.98 (dd, 4 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, 8 H, H-2, H-4"), 4.56 (d, 4 H, H-1'), 4.50-4.44 (m, 8 H, H-6, H-1), 4.28 (br d, 4 H, H-9"a), 4.16-4.07 (m, H-6, H-6", H-9"b), 4.00 (t, 4 H, H-5"), 3.95-3.82 (m, 12 H, H-4, H-5', one of O- $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 12 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.74 (dd, 4 H, H-6'), 3.62 (m, 4 H, H-5), 3.45 (m, 4 H, one of O- $\text{CH}_2$ ), 3.37 (dd, 4 H, H-6'), 3.18 (m, 8 H, NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Si), 2.56-2.46 (m, 20 H, H-3"eq,  $\text{CH}_2$ -S- $\text{CH}_2$ ), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.06, 2.05, 2.02, 1.95, 1.89 (9xs and m, 136 H, OAc, NAc, H-3"ax), 1.66-1.53 (m, 32 H,  $\text{OCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.47-1.37 (m, 24 H,  $\text{OCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 0.51 (m, 8 H,  $\text{SiCH}_2$ ).

20

TOFMS Anal. Calcd for  $\text{C}_{232}\text{H}_{348}\text{N}_8\text{O}_{120}\text{S}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  5323.0. Found:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  5323.0.

## 【0063】

30

Ball (0) 4 - amide - 6' SL - OH (51) の合成

Ball (0) 4 - amide - 6' SL - OAc (44) (40 mg,  $7.51 \times 10^{-6}$  mol) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下1 M ナトリウムメトキシド (23  $\mu$ L,  $2.25 \times 10^{-5}$  mol) を加え室温で6時間攪拌した。その後、0.05 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 IR - 120 B ( $\text{H}^+$ ) で中和後、イオン交換樹脂をろ取し、ろ液を濃縮した。残渣を Sephadex G - 25 (5% AcOH aq) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として Ball (0) 4 - amide - 6' SL - OH (51) (23 mg, 85%) を得た。

## 【表 3 2】

R<sub>y</sub>0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3423 (OH stretch), 2922 (C-H stretch), 1647 (C=O amide), 1560, 1030 (C-O-C).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): HDO δ 4.78, δ 4.33 (br, 8 H, H-1, H-1'), 3.81 (br), 3.72 (br), 3.54 (br), 3.45 (br), 3.21 (br), 3.06 (br), 2.59 (near d, H-3''eq), 2.45 (s, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.14 (br), 1.99 (s), 1.92 (s, NDAc), 1.81-1.69 (m, H-3''ax), 1.52 (br), 1.34 (br), 0.40 (br, 8 H, SiCH<sub>2</sub>).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 175.55, 170.47, 104.02, 103.66, 102.78, 99.94, 99.61, 95.98, 80.53, 79.18, 76.03, 75.36, 75.23, 74.21, 74.08, 73.53, 73.13, 71.80, 71.64, 71.37, 71.26, 71.08, 70.95, 70.81, 69.07, 68.91, 68.38, 67.91, 67.38, 63.85, 63.62, 61.70, 61.0132.13, 29.65, 29.53, 29.32, 28.50, 26.03, 25.42, 24.03, 22.83, 22.74, 21.07, 9.57.

10

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>148</sub>H<sub>260</sub>N<sub>8</sub>O<sub>80</sub>S<sub>4</sub>Si: [C<sub>148</sub>H<sub>256</sub>K<sub>1</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>80</sub>S<sub>4</sub>Si-H] 3666.429. Found:

[C<sub>148</sub>H<sub>256</sub>K<sub>1</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>80</sub>S<sub>4</sub>Si-H] 3666.575.

【 0 0 6 4 】

D u m b b e l l ( 1 ) 6 - a m i d e - 6 ' S L - O A c ( 4 5 ) の 合 成

窒素雰囲気下、D u m b b e l l ( 1 ) 6 - B r デンドリマー ( 4 2 ) ( 2 9 . 5 m g , 1 . 8 3 × 1 0 <sup>-5</sup> m o l ) と 3 糖 ( 2 0 0 m g , 1 . 6 5 × 1 0 <sup>-4</sup> m o l ) を D M F ( 0 . 2 m L ) と メタノール ( 0 . 2 m L ) に 均一系になるまで溶解する。溶解後、1 N ナトリウムメトキシドメタノール溶液 ( 1 8 1 μ L , 1 . 8 2 × 1 0 <sup>-4</sup> m o l ) を 加え 1 9 時間 攪拌する。酢酸を加え中和し、濃縮する。濃縮後、ピリジン ( 2 m L ) 、無水酢酸 ( 2 m L ) を加え攪拌する。反応液を濃縮し、メタノールとジエチルエーテルに溶解させ、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。反応液に気泡が出なくなるまで酢酸を加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 1 0 0 : 1 1 0 : 1 ( v / v ) , C H C l <sub>3</sub> - M e O H ] で 精製し、D u m b b e l l ( 1 ) 6 - a m i d e - 6 ' S L - O A c ( 4 5 ) ( 8 0 m g , 5 3 % ) を 得た。

20

## 【表 3 3】

R<sub>f</sub>0.50 [10:1 (v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2940 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1651 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1435 (m), 1371 (CH<sub>3</sub>), 1224 (asymmetric C-O-C stretch), 1051 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.16 (t, 6 H, CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>), 5.40 (d, 6 H, H-4'), 5.30 (m, 18 H, H-7", H-8"), 5.19 (t, 6 H, H-3), 5.07 (dd, 6 H, H-2'), 4.98 (dd, 6 H, H-3'), 4.91-4.83 (m, 12 H, H-2, H-4"), 4.56 (d, 6 H, H-1'), 4.50-4.44 (m, 12 H, H-6, H-1), 4.29 (br d, 6 H, H-9"a), 4.14 (dd, 6 H, H-6), 4.10-4.06 (m, 12 H, H-6", H-9"b), 4.00 (t, 6 H, H-5"), 3.95-3.82 (m, 18 H, H-4, H-5', one of O-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 18 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (dd, 6 H, H-6'), 3.63 (m, 6 H, H-5), 3.46 (m, 6 H, one of O-CH<sub>2</sub>), 3.38 (dd, 6 H, H-6'), 3.18 (m, 12 H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2.56-2.46 (m, 30 H, H-3"eq, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.06, 2.05, 2.02, 1.95, 1.89 (9xs and m, 60 OAc, 6 NAc, H-3"ax), 1.56 (m, 48 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),

1.40 (m, 36 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.26 (m, SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Si), 0.62 (m, 20 H, SiCH<sub>2</sub>), -0.07(s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.10, 170.85, 170.65, 170.45, 170.30, 170.15, 170.10, 169.96, 169.84, 169.59, 169.17, 167.71, 77.20, 76.28, 72.75, 72.50, 72.43, 71.68, 71.64, 71.15, 69.80, 69.30, 68.59, 67.74, 66.97, 62.86, 62.45, 62.19, 29.34, 29.28, 29.01, 28.55, 25.36, 25.13, 23.95, 23.13, 20.98, 20.84, 20.82, 20.78, 20.71, 20.66, 20.63, 20.48, 20.11, 9.23.

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>356</sub>H<sub>540</sub>N<sub>12</sub>O<sub>180</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>[M+Na]<sup>+</sup> 8162.1. Found: [M+Na]<sup>+</sup> 8159.9.

## 【 0 0 6 5 】

D u m b b e l l ( 1 ) 6 - a m i d e - 6 ' S L - O H ( 5 2 ) 合成

D u m b b e l l ( 1 ) 6 - a m i d e - 6 ' S L - O A c ( 4 5 ) ( 8 0 m g , 9 . 8 2 × 1 0 <sup>-6</sup> m o l ) をメタノールに溶解し、窒素雰囲気下 1 M ナトリウムメトキシド ( 5 9 μ L , 5 . 8 9 × 1 0 <sup>-5</sup> m o l ) を加え室温で 4 時間攪拌した。その後、0 . 0 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m L ) を加え、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を陽イオン交換樹脂 I R - 1 2 0 B ( H <sup>+</sup> ) で中和後、イオン交換樹脂をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣を S e p h a d e x G - 2 5 ( 5 % A c O H a q ) によるゲルろ過精製を行い、凍結乾燥粉として D u m b b e l l ( 1 ) 6 - a m i d e - 6 ' S L - O H ( 5 2 ) ( 3 6 m g , 6 7 % ) を得た。

10

20

30

## 【表 3 4】

R<sub>y</sub>0.40 (br) [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3410 (OH stretch), 2922 (C-H stretch), 1647 (C=O amide I), 1560 (N-H amide II), 1070 (C-O-C).N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): HDO δ 4.78, δ 4.33 (br, 12 H, H-1, H-1'), 3.81 (br), 3.72 (br), 3.54 (br), 3.45 (br), 3.21 (br), 3.06 (br), 2.59 (near d, H-3''eq), 2.45 (s, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 2.14 (br), 1.99 (s), 1.92 (s, NDAc), 1.81-1.69 (m, H-3''ax), 1.52 (br), 1.34 (br), 0.46 (br, 20 H, SiCH<sub>2</sub>), -0.12 (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>).

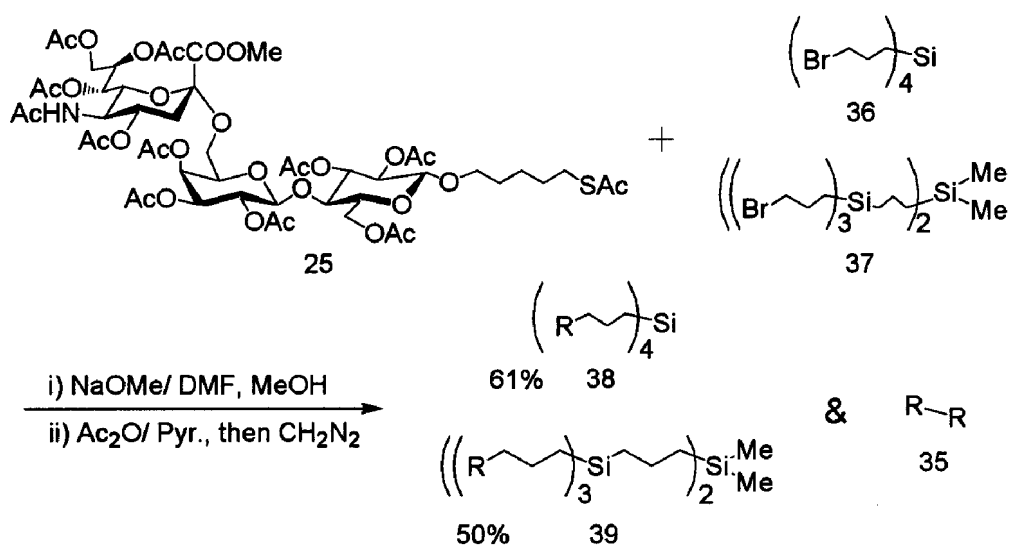
10

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 177.85, 175.77, 170.35, 102.97, 102.77, 99.53, 80.45, 80.32, 75.28, 75.17, 74.25, 73.99, 73.46, 73.08, 72.27, 71.44, 71.22, 70.78, 69.00, 67.85, 63.84, 63.23, 60.99, 54.07, 52.48, 52.34, 43.10, 40.90, 39.44, 36.56, 32.17, 29.73, 29.37, 28.66, 26.12, 25.46, 24.22, 22.91, 21.53, 20.78, 19.05, 17.50, 9.86.TOFMS Anal. Calcd for C<sub>230</sub>H<sub>408</sub>N<sub>12</sub>O<sub>120</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>: [C<sub>230</sub>H<sub>404</sub>N<sub>12</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>120</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup> 5645.300. Found: [C<sub>230</sub>H<sub>404</sub>N<sub>12</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>120</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup> 5645.405.

20

【 0 0 6 6 】

【 化 3 6 】

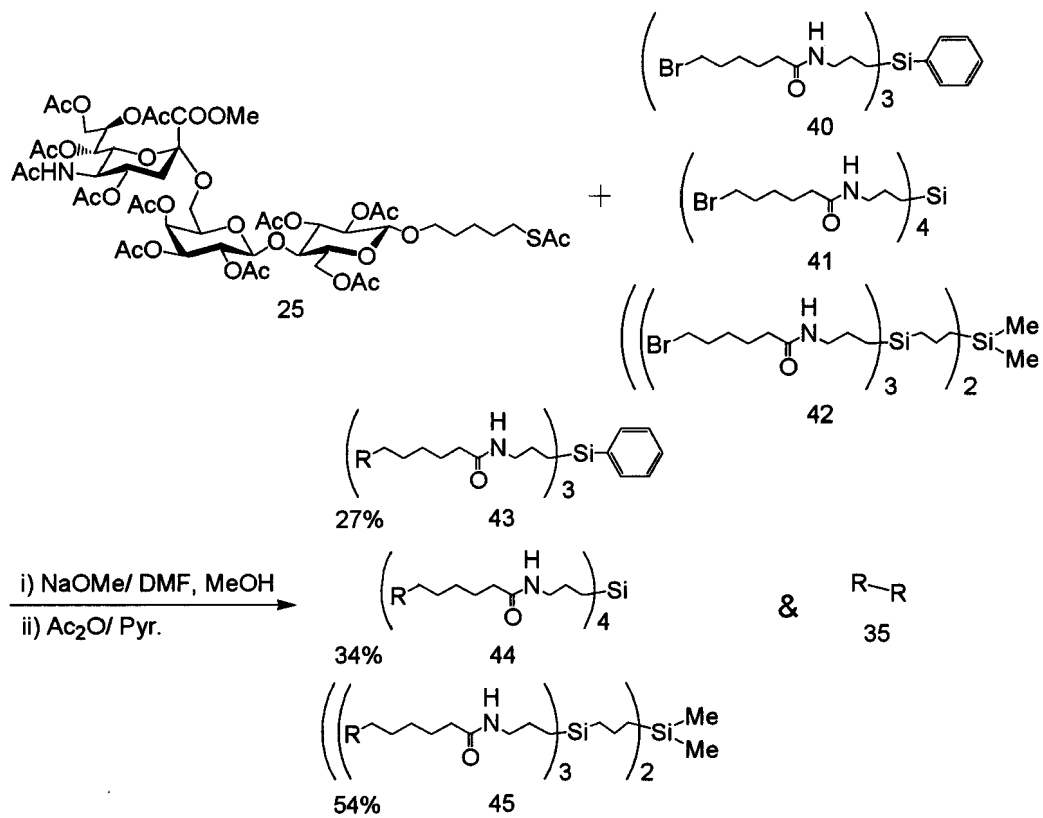


30

40



【化 3 7】

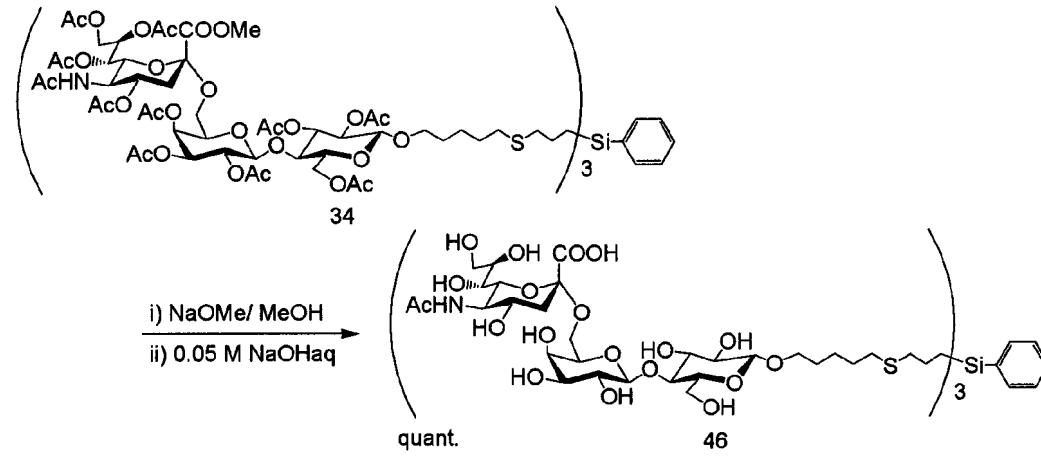


10

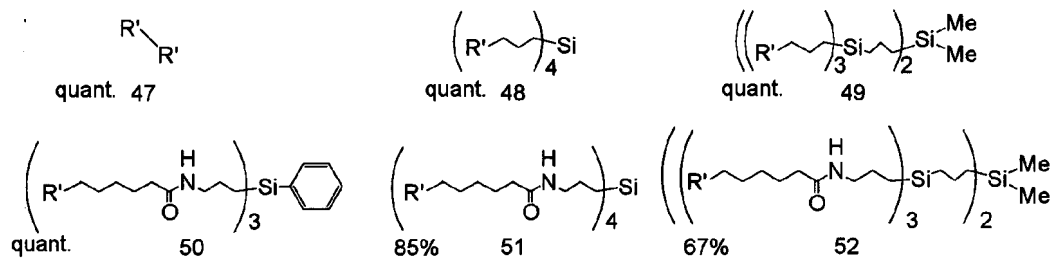
20

30

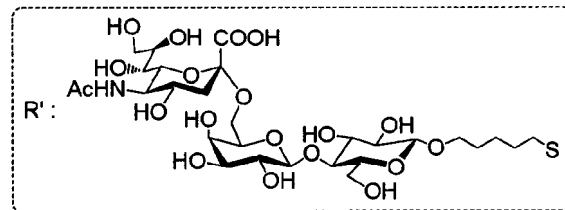
## 【化 3 8】



10



20



## 【 0 0 6 7】

30

〔合成例 3〕シアリルラクトースダイマーの合成

シアリルラクトースダイマー (47) は、Ball (0) 4 - Br デンドリマー (36) 又は Dumbbell (1) 6 - Br デンドリマー (37) と 3 糖 (25) と デンドリマー (36、37、40、41、42) との反応の際に合成されたもの (35) を脱保護し (47)、実験に使用した。

6' S L - d i m m e r - O A c ( 3 5 ) に関するデータ

## 【表 3 5】

R<sub>f</sub>0.53 [10:1 (v/v), CHCl<sub>3</sub>-MeOH]

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2941 (C-H stretch), 1751 (C=O stretch), 1683 (C=O amide I), 1437, 1371 (CH<sub>3</sub>), 1223 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.40 (d, 2 H, J<sub>3,4</sub>=2.9 Hz, H-4'), 5.30 (m, 4 H, H-7'', H-8''), 5.19 (m, 4 H, J=9.5 Hz, H-3, NH), 5.08 (dd, 2 H, J<sub>1,2</sub>=7.8 Hz, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, H-2'), 4.98 (dd, 2 H, J<sub>2,3</sub>=10.3 Hz, J<sub>3,4</sub>=3.3 Hz, H-3'), 4.91-4.83 (m, 4 H, H-2, H-4''), 4.55 (d, 2 H, J<sub>1,2</sub>=7.8 Hz, H-1'), 4.48 (near dd, 2 H, J<sub>6a,6b</sub>=11.96 Hz, H-6b), 4.45 (d, 2 H, J<sub>1,2</sub>=8.0 Hz, H-1), 4.29 (near dd, 2 H, J<sub>9a,9b</sub>=11.6 Hz, H-9'a), 4.14 (dd, 2 H, J<sub>6a,6b</sub>=11.9 Hz, H-6a), 4.10-4.07 (m, 4 H, H-6'', H-9''b), 4.00 (t, 2 H, J<sub>5',6a</sub>=10.0 Hz, H-5'), 3.95-3.82 (m, 6 H, H-4, H-5', one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.81 (s, 6 H, COOMe), 3.74 (dd, 2 H, J<sub>5',6a</sub>=5.8 Hz, J<sub>6a,6b</sub>=5.8 Hz, H-6'b), 3.63 (m, 2 H, H-5), 3.45 (m, 2 H, one of OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.37 (dd, 2 H, J<sub>5',6b</sub>=7.9 Hz, J<sub>6a,6b</sub>=10.4 Hz, H-6'a), 2.65 (t, 4 H, J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>S), 2.53 (dd, 2 H, J<sub>3''eq,4</sub>=4.4 Hz, J<sub>3''ax,3''eq</sub>=12.8 Hz, H-3''eq), 2.18, 2.15, 2.13, 2.11, 2.06, 2.05, 2.04(2), 2.02, 1.95 (10 s, 60 H, 20 AcO), 1.89 (s, 6 H, AcNH), 1.89 (m, 2 H, H-3''ax), 1.69-1.53 (m, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45-1.37 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

10

20

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.91, 170.67, 170.46, 170.15, 170.00, 169.88, 169.60, 169.20, 167.74 (OC=O), 100.73 (C-1'), 100.57 (C-1), 99.10, 76.34, 72.80, 72.53, 71.68, 71.18, 69.77, 69.33, 68.57, 67.75, 66.97, 62.92, 62.45, 62.21, 52.99, 49.39, 38.68, 37.92, 29.03, 28.78, 24.74, 23.18, 21.07, 20.87, 20.84, 20.81, 20.74, 20.66, 20.51.

FABMS Anal. Calcd for C<sub>98</sub>H<sub>140</sub>N<sub>2</sub>O<sub>38</sub>S<sub>2</sub> [M] 2336.7. Found: [M] 2336.4.

## 【0068】

6' S L - d i m m e r - O H ( 4 7 ) に 関 する デ ー タ

30

## 【表 3 6】

R<sub>f</sub>0.50 [3:3:1 (v/v/v) CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O].

I.R. data: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500-3100 (O-H and C-H stretch), 2933 (C-H stretch), 1635 (C=O amide I), 1558 (N-H amide II), 1072 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data: <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): HDO δ 4.78, δ 4.38-4.34 (m, 4 H), 3.96-3.48 (m), 3.28 (br t, 2 H), 2.73 (br s, 4 H, CH<sub>2</sub>S), 2.64 (br d, 2 H, H-3''eq), 1.98 (s, 6 H, AcNH), 1.80 (br t, 2 H, H-3''ax), 1.68-1.61 (m, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

40

N.M.R. data: <sup>13</sup>C (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 176.28, 102.90, 101.60, 79.36, 74.31, 74.21, 73.14, 72.46, 72.42, 72.05, 70.64, 70.38, 70.01, 68.10, 67.25, 63.06, 62.64, 59.93, 51.36, 38.78, 37.79, 28.03, 27.82, 23.69, 21.78, 20.08.

TOFMS Anal. Calcd for C<sub>56</sub>H<sub>96</sub>N<sub>2</sub>O<sub>38</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1491.51. Found: [M+Na]<sup>+</sup> 1491.513.

## 【0069】

〔合成例 4〕 シアリルラクトース含有ポリマーの合成 (53a, b)

1. 53a (仕込み比 6' S L : V . A . = 1 : 2 0 )

ペンテニルグリコシド体 (23) (50 mg, 4.4 × 10<sup>-5</sup> mol) を酢酸ビニル (82 μL, 8.8 × 10<sup>-4</sup> mol) に溶解させ、AIBNを加え、すぐさま 90 で攪拌した。2分あまりで攪拌が遅くなりとまってしまったが、そのままの状態 で 3.5

50

時間置いた。その後、室温に戻し、メタノールを加え、濃縮した。残渣を Sephadex LH-60 (MeOH) によるゲル濾過を行い、コポリマー (20 mg, 35%) を得た。脱保護には、1 M ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (1 mL) を加え、室温にて3時間攪拌後、0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え3時間攪拌した。陽イオン交換樹脂 (IR-120B) により中和後、濃縮し、残渣を Sephadex G-20 (5% AcOH) によるゲル濾過を行い、水溶性糖鎖ポリマー 53a を得た。  
【表 37】

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500-3100 (O-H and C-H stretch), 2941 (C-H stretch), 1575 (s), 1072 (symmetric C-O-C stretch). I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670 (C=O amide I), 1541 (N-H amide II), 1371 ( $\text{CH}_3$ ), 1225 (asymmetric C-O-C stretch), 1049 (symmetric C-O-C stretch).

10

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): HDO  $\delta$  4.78,  $\delta$

2.53 b (仕込み比 6' SL : V.A. = 1 : 10)

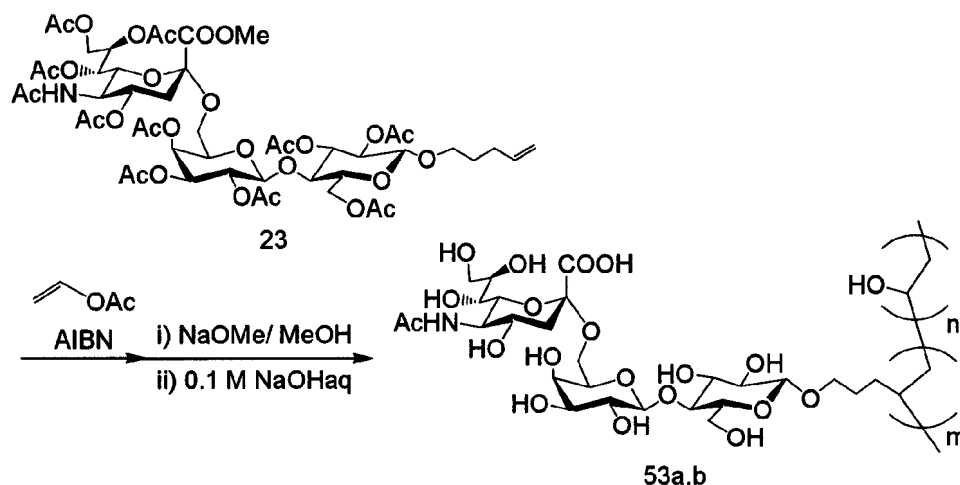
【表 38】

I.R. data: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500-3100 (O-H and C-H stretch), 1078 (symmetric C-O-C stretch).

N.M.R. data:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): HDO  $\delta$  4.78,  $\delta$  4.38-4.34 (m, 2 H), 3.94-3.45 (m, 44 H), 3.23 (br t, 1 H), 2.62 (br d, 1 H, H-3"eq), 1.93 (s, 3 H), 1.61-1.50 (m, 61 H).

20

【化 39】



30

【0070】

表 39 にポリマーの合成結果を示す。

【表 3 9】

シアリルー $\alpha$  (2 $\rightarrow$ 6) ラクトシドとビニルアセテートとの共重合の結果

	ポリマー の構成比 SLac:VA	糖含量 (wt%)	$\overline{M}_w$ (kDa)	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$	Sugar unit content (mol/g)
高密度 <b>53a</b>	1:5	76.1	27.3	1.1	1.1 <sup>3</sup>
低密度 <b>53b</b>	1:18	46.9	47.9	1.2	6.7 <sup>4</sup>

10

\* Sugar unit content とは、ポリマー 1 g あたりに含まれる糖残基のモル数

【 0 0 7 1】

〔実験 1〕赤血球凝集素阻害活性試験

ヘマグルチニンによる赤血球凝集効果に対する本発明の化合物の影響を検討した。

赤血球凝集効果を阻害するポジティブコントロールとしてフェチュイン (Fetuin) を用いて行った。また、ヘマグルチニンとしては、トリ型 (A/Duck/HK/313/78 (H5N3)) とヒト型 (A/Aichi/2/68 (H3N2)) を使用した。本発明の化合物のうち、Fan(0)3 型 dendrimer (46)、高密度 (53a) 及び低密度 (53b) ポリマーにおいて、ヒト型ヘマグルチニンによる赤血球凝集効果の阻害活性が見出された (表 39)。本実験に用いた他の化合物 (化合物 (24)、(27)、(48)、(49)、(50)、(51) 及び (52)) については、ヘマグルチニン非存在下において、赤血球を凝集させる効果が見出されたため、本実験によりインフルエンザウィルスの感染阻害効果の有無について確認することはできなかった。そこで、ブランクアッセイによりインフルエンザ感染の阻害効果を併せて検討した。

20

【表 4 0】

化合物	凝集開始濃度 (ng/ul)	ヘマグルチニン活性阻害効果開始濃度 (ng/ul)	
		A/Aichi/2/68(H3N2)	A/Duck/HK/313/78(H5N3)
<b>Glycodendrimer</b>			
Fan(0)3 <b>46</b>	156	39.06	UO
Fan(0)3-amide <b>50</b>	313	UO	UO
Ball(0)4 <b>48</b>	-	5,000	UO
Ball(0)4-amide <b>51</b>	1,250	5,000	UO
Dumbell(1)6 <b>49</b>	625	UO	UO
Dumbell(1)6-amide <b>52</b>	39.06	UO	UO
<b>Glycomonomer/ dimer</b>			
Monomer <b>24</b>	1,250	UO	UO
Dimer <b>47</b>	78.13	UO	UO
<b>Glycopolymer</b>			
High density <b>53a</b>	2,500	156	1,250
Low density <b>53b</b>	625	9.77	625
<b>Fetuin</b>	-	78.13	19.53

30

UO = 測定不能

【 0 0 7 2】

〔実験 2〕ブランクアッセイ法によるインフルエンザウィルス感染性の阻害効果

MDC K 細胞に対するインフルエンザウィルスの感染性に対する本発明の化合物の阻害

50

効果を検討した。

インフルエンザウイルス（A/Aichi/2/68（H3N2））と4で1時間インキュベートした後、ウイルスと化合物の混合物をローン状に培養したMDC K細胞に対し添加し、34で48時間培養した。その後、形成されたプラークの数をかぞえ、2回の実験の結果を表41にまとめた。

この結果、赤血球凝集効果阻害アッセイでは、その効果を確認できなかった化合物も含め、いずれについても、プラーク形成の阻害効果を見出すことができた。今回実験を行った本発明の化合物の阻害効果は、シアリル（26）ラクトースを含む、ダイマー（47）>糖鎖低密度ポリマー（53b）>Fan（0）3（46）>糖鎖高密度ポリマー（53a）>Fan（0）3-amide（50）>モノマー（24）>Ball（0）4-amide（51）>Dumbbell（1）6（49）>Ball（0）4（48）>Dumbbell（1）6-amide（52）の順に阻害活性が高かった。

【0073】

【表41】

化合物番号	プラークの数				
	1000 ug/ml	100 ug/ml	10 ug/ml	1 ug/ml	0.1 ug/ml
46	71	101	101	105	109
	70	106	120	124	114
48	99	115	112	119	111
	103	117	118	114	118
49	90	122	123	105	103
	04	112	108	110	118
50	75	118	110	106	118
	70	95	103	114	112
51	86	92	99	114	107
	75	98	103	105	110
52	107	96	105	120	113
	97	110	102	110	128
ウイルスのみ	115	128	115	120	123
	130	106	109	140	130

化合物番号	プラークの数				
	1000 ug/ml	100 ug/ml	10 ug/ml	1 ug/ml	0.1 ug/ml
24	60	74	90	83	92
	57	75	83	85	90
47	45	74	85	84	85
	48	69	78	83	90
53a	56	81	94	89	95
	52	85	87	89	90
53b	44	69	83	82	91
	52	73	95	100	94
ウイルスのみ	85	92	92	95	

【産業上の利用可能性】

【0074】

本発明はインフルエンザウイルスの感染を効果的に阻害する化合物を提供する。従って

、本発明の化合物は抗ウイルス剤の開発並びにインフルエンザ感染症の予防又は治療に利用することができる。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 照沼 大陽  
埼玉県さいたま市桜区下大久保 2 5 5 国立大学法人埼玉大学内
- (72)発明者 幡野 健  
埼玉県さいたま市桜区下大久保 2 5 5 国立大学法人埼玉大学内
- (72)発明者 鈴木 康夫  
愛知県春日井市松本町 1 2 0 0 番地 学校法人 中部大学内
- Fターム(参考) 4C057 BB04 CC03 EE03  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA25 NA14 ZB33