

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5815687号  
(P5815687)

(45) 発行日 平成27年11月17日(2015.11.17)

(24) 登録日 平成27年10月2日(2015.10.2)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07H</b>	<b>15/04</b> (2006.01)	<b>C07H</b>	<b>15/04</b> C SPD
<b>C07H</b>	<b>1/00</b> (2006.01)	<b>C07H</b>	<b>1/00</b>
<b>C07K</b>	<b>1/107</b> (2006.01)	<b>C07K</b>	<b>1/107</b>
<b>A61K</b>	<b>31/7016</b> (2006.01)	<b>A61K</b>	<b>31/7016</b>
<b>A61K</b>	<b>39/00</b> (2006.01)	<b>A61K</b>	<b>39/00</b> H

請求項の数 9 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-512727 (P2013-512727)	(73) 特許権者	500212103
(86) (22) 出願日	平成23年4月8日(2011.4.8)		北京大学
(65) 公表番号	特表2013-532135 (P2013-532135A)		PEKING UNIVERSITY
(43) 公表日	平成25年8月15日(2013.8.15)		中華人民共和国 ペキン 100871、
(86) 国際出願番号	PCT/CN2011/000610		ハイディアן ディストリクト、5 ユイ
(87) 国際公開番号	W02011/153815		ヒュアン ロード
(87) 国際公開日	平成23年12月15日(2011.12.15)		5 Yiheyuan Road, Hai
審査請求日	平成24年12月4日(2012.12.4)		dian District, Beiji
(31) 優先権主張番号	201010202388.5	(74) 代理人	100114557
(32) 優先日	平成22年6月9日(2010.6.9)		弁理士 河野 英仁
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	葉 新山
			中華人民共和国 ペキン 100871、
			ハイディアן ディストリクト、5 ユイ
			ヒュアン ロード

最終頁に続く

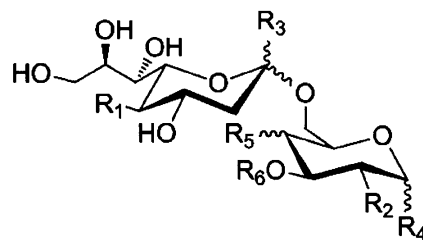
(54) 【発明の名称】 シアル酸(α-(2→6))-D-ピラノース誘導体及びその合成方法と応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

その構造式は下記式(I)によって示される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またはその塩であることを特徴とするシアル酸(α-(2→6))-D-アミノピラノース誘導体またはその塩。

【化1】



式(I)

但し、 $R_1$  は、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)CH_xCl_y$ 、 $-NHC(O)CH_xF_y$ 、 $-NHC(O)CH_xBr_y$ 、 $-NHC(O)C_aH_{2a+1}$  から選ばれ、 $x$ 若しくは $y$ は0、1、2または3であり、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る。

$R_2$  は、 $-NHC(O)CH_pCl_q$ 、 $-NHC(O)CH_pF_q$ 、 $-NHC(O)CH_pBr_q$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)C_aH_{2a+1}$ から選ばれ、 $p$ 若しくは $q$ は0、1、2または3であり、かつ $p+q$ 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る。

$R_1$  と  $R_2$  は、同時にはアセチルアミノ基とはならない。

$R_3$  は  $-CO_2H$  であり、 $R_3$  の空間配向は、アキシアル結合である。

$R_4$  は、アリルオキシ基である。

$R_5$  は  $OH$  であり、その空間配向は、アキシアル結合である。

$R_6$  は水素である。

【請求項2】

請求項1記載のシアル酸(  $-(2-6)$  )-D-アミノ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化学結合することによって得られ、ポリペプチドまたはタンパク質はキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)であることを特徴とする糖複合物。

【請求項3】

前記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-アミノピラノース誘導体またはその塩。

【請求項4】

アリル4-O-(5-アミノ-3,5-ジデオキシ- $\beta$ -ノイラミノピラノシル)-2-アセチルアミノ-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド、アリル4-O-(5-アセチルアミノ-3,5-ジデオキシ- $\beta$ -ノイラミノピラノシル)-2-アミノ-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド、またはアリル4-O-(5-アミノ-3,5-ジデオキシ- $\beta$ -ノイラミノピラノシル)-2-アミノ-2-デオキシ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシドを原料として用い、反応プロモーターの存在下、溶剤中でカルボン酸無水物、カルボン酸またはカルボン酸エステルによりアシル化反応を行うことによって得られ、

前記カルボン酸無水物は脂肪族のカルボン酸無水物であり、フッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含み、または含まず、

前記カルボン酸は脂肪族のカルボン酸であり、フッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含み、または含まず、

前記カルボン酸エステルは脂肪族のエステルであり、フッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含み、または含まず、

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であり、

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1記載のシアル酸(  $-(2-6)$  )-D-アミノピラノース誘導体またはその塩の合成方法。

【請求項5】

前記カルボン酸無水物は、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、及び $n$ -カプロン酸無水物からなる群から選択され、

前記カルボン酸は、モノフルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、モノクロロ酢酸、及びジクロロ酢酸からなる群から選択され、

前記カルボン酸エステルは、モノフルオロ酢酸メチル、ジフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸メチル、及びジクロロ酢酸メチルからなる群から選択されることを特徴とする請求項4記載のシアル酸(  $-(2-6)$  )-D-アミノピラノース誘導体またはその塩の合成方法。

【請求項6】

(1) 請求項1記載のシアル酸(  $-(2-6)$  )-D-アミノピラノース誘導体またはその塩がオゾン化されることによってアルデヒド基を含む、対応する二糖が得られる、

(2) ステップ(1)で得られた化合物がキャリアタンパク質またはポリペプチドと還元的アミノ化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2記載の糖複合物の合成方法。

【請求項7】

10

20

30

40

50

請求項 1 記載のシアル酸( - (2 6))-D-アミノピラノース誘導体またはその塩の、抗腫瘍薬製造のための使用。

【請求項 8】

請求項 2 記載の前記糖複合物の、抗腫瘍薬製造のための使用。

【請求項 9】

腫瘍治療のためのワクチンであって、

有効量の請求項 2 記載の糖複合物と、医薬学上に許容されるキャリアーまたは補助材料とを含むワクチン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、糖類複合物に関わり、特にシアル酸( - (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。

【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、人類の乳癌、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 (Holmberg、L. Expert Rev. Vaccines 2004, 3, 655-663.)、腫瘍免疫療法の重要な標的になる。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 (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。

20

30

【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。

40

【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。

【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。

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 (シアル酸( - (2 6))-Dアミノピラノース誘導体) を提供し、その構造式は下記式 (I) によって示される。

但し、 $R_1$  は、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)CH_xCl_y$ 、 $-NHC(O)CH_xF_y$ 、 $-NHC(O)CH_xBr_y$ 、 $-NHC(O)C_aH_{2a+1}$  から選ばれ、x若しくはyは0、1、

50

2 または 3 であり、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る。

$R_2$  は、 $-NHC(O)CH_pCl_q$ 、 $-NHC(O)CH_pF_q$ 、 $-NHC(O)CH_pBr_q$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)C_aH_{2a+1}$  から選ばれ、 $p$  若しくは  $q$  は 0、1、2 または 3 であり、かつ  $p + q$  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る。

$R_1$  と  $R_2$  は、同時にはアセチルアミノ基とはならない。

$R_3$  は  $-CO_2H$  であり、 $R_3$  の空間配向は、アキシアル結合である。

$R_4$  は、アリルオキシ基である。

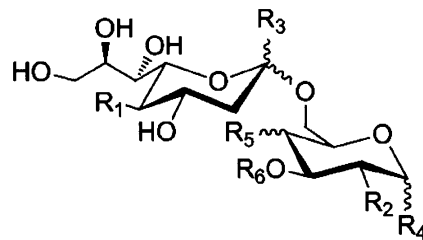
$R_5$  は OH であり、その空間配向は、アキシアル結合である。

$R_6$  は水素である。

式 (I) に示す化合物とポリペプチドまたはタンパク質を化学結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。

【0006】

【化1】



式 (I)

【0007】

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。

【0008】

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 (例えば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。

【0009】

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。

【0010】

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。

【0011】

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。

【0012】

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、アリル4-O-(5-アミノ-3,5-ジデオキシ-ノイラミノピラノシル)-2-アセチルアミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシド、アリル4-O-(5-アセチルアミノ-3,5-ジデオキシ-ノイラミノピラノシル)-2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシド、またはアリル4-O-(5-アミノ-3,5-ジデオキシ-ノイラミノピラノシル)-2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを原料として用い、反応プロモーターの存在下、溶剤中でカルボン酸無水物、カル

10

20

30

40

50

ボン酸またはカルボン酸エステルによりアシル化反応を行うことによって、一般の式 (I) に示す構造の二糖類化合物が得られる。

【0013】

前記カルボン酸無水物は脂肪族のカルボン酸無水物であり、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含んでもよく、前記のカルボン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、及びn-カプロン酸無水物からなる群から選択されることが好ましく、

前記カルボン酸は脂肪族のカルボン酸であり、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含んでもよく、前記カルボン酸は、モノフルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、モノクロロ酢酸、及びジクロロ酢酸からなる群から選択されることが好ましく、

前記カルボン酸エステルは脂肪族のカルボン酸エステルであり、その脂肪酸鎖にフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子の置換基を含んでもよく、前記カルボン酸エステルは、モノフルオロ酢酸メチル、ジフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸メチル、及びジクロロ酢酸メチルからなる群から選択されることが好ましく、

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。

【0014】

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)で得られた化合物がキャリアタンパク質またはポリペプチドと還元的アミノ化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 oC、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 oC；(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、DM

10

20

30

40

50

F.

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。

10

## 【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, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 13.6 Hz)、4.05 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 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, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 8.8 Hz)、2.59 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4.4 Hz, J<sub>2</sub> = 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, D<sub>2</sub>O) 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

20

## 【0019】

## 実施例2 化合物3の合成

化合物14（アリル基 4-O-(5-アミノ基-3, 5-ニデオキシ-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で、その合成は実施例13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、一時間攪拌した後に、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8-9mgが得られる。（収率75-85%）。

30

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 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, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> =1.5 Hz, J<sub>3</sub> = 5.5 Hz, J<sub>4</sub> = 13.0 Hz)、4.15 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =3.5 Hz, J<sub>2</sub> =11.0 Hz)、4.08 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =5.0 Hz, J<sub>2</sub> =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, J<sub>1</sub>=1.5, J<sub>2</sub>=9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =5.0 Hz, J<sub>2</sub> =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.28 (q, 2H, J=12.5 Hz)、1.69 (t, 1H, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.12 (t, 3H, J=8.0 Hz) ; <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, D<sub>2</sub>O) 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

40

## 【0020】

## 実施例3 化合物4の合成

化合物14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%）。

50

1H-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(ddd, 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) ; 13C-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]+ calcd. for [C24H40N2NaO14]+, 603.2372; found, 603.2379

10

## 【 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。

1H-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 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) ; 13C-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]+ calcd. for [C24H40N2NaO14]+, 603.2372; found, 603.2379

20

## 【 0 0 2 2 】

## 実施例 5 化合物 6 の合成

化合物 1 4 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100%になる。

1H-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) ; 13C-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]+ calcd. for [C26H44N2NaO14]+, 631.2685; found, 631.2684

30

40

## 【 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、N2 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%)。

1H-NMR (500MHz, D2O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.38-5.30 (m, 1H)、5.28-5.22 (m, 1H)

50

、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, 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)、4.04-3.80 (m, 9H)、3.71 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=3.5 Hz, J<sub>2</sub>=10.0 Hz)、3.64 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=6.0 Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz)、3.59-3.55 (m, 1H)、2.72 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=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, D<sub>2</sub>O) 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 】

10

## 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, D<sub>2</sub>O) 6.17 (t, J=54.0 Hz)、6.02-5.92 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =1.5 Hz, J<sub>2</sub>=3.0 Hz, J<sub>3</sub>=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>3</sub>=10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5, anomeric H of GalNAc)、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)、4.08-3.89 (m, 9H)、3.75 (ddd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5Hz, J<sub>2</sub>=9.5 Hz, J<sub>3</sub> =12.0 Hz)、3.65-3.61 (m, 2H)、3.56 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1.5, 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)、2.03 (s, 3H)、1.71 (t, 1H, J=12.5 Hz、siaH-3ax) ; <sup>13</sup>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.

20

## 【 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。

<sup>1</sup>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<sub>1</sub>=1.5 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)、4.07 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =4.0 Hz, J<sub>2</sub> =1.0 Hz)、4.04-3.80 (m, 9H)、3.70 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.0 Hz, J<sub>2</sub>=10.0 Hz)、3.66-3.60 (m, 1H) 3.53 (dd, 1H, J<sub>1</sub> =1 Hz, J<sub>2</sub> =9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.03 (m, 3H)、1.79 (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, 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

30

## 【 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'-テトラメチル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。

40

<sup>1</sup>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<sub>1</sub>=4.5Hz, J<sub>2</sub>=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.83 (m, 3H)、

50



1.56(t, 1H, J1=J2=12.0 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, D2O) 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>ClN<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。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D2O) 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 GaINAc)、4.06-3.56 (m, 18H)、2.56 (dd, 1H, J1=4.0Hz, J2=12.6 Hz, siaH-3eq)、1.86 (s, 3H)、1.62 (t, 1H, J1=J2=12.0 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz, D2O) 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>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 643.1279; found, 643.1304

10

【 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 の合成と同一である。収率は64%になる。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.02-5.92 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1 = 1.5Hz, J2 = 17.0Hz)、5.26 (d, 1H, J=10.5 Hz)、4.93 (d, 1H, J=3.5Hz, anomeric H of GaINAc)、4.21(dd, 1H, J1 = 5.5Hz, J2 = 12.5Hz)、4.15(dd, 1H, J1 = 4.0Hz, J2 = 12.5Hz)、4.09-3.83 (m, 9H)、3.67-3.57(m, 3H) 3.53 (dd, 1H, J1 =1 Hz, J2 =9.0 Hz)、2.75 (dd, 1H, J1= 4.5 Hz, J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.74 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(125MHz, D2O) 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>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>14</sub>]<sup>+</sup>, 677.0890; found, 677.0902

20

【 0 0 2 9 】

実施例 1 2 化合物 1 3 の合成

化合物 1 4 (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。

30

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D2O) 5.93-6.00 (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 GaINAc)、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, J1 = J2 = 12.5 Hz, siaH-3ax); <sup>13</sup>C-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]<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

40

【 0 0 3 0 】

実施例 1 3 化合物 1 4 の合成

化合物 5 2 (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 m

50

L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。

1H-NMR (500 MHz、D2O) 5.97 (m、1H)、5.35 (ddd、1H、J1 = 1.5 Hz、J2 = 3.0 Hz、J3 = 17.5 Hz)、5.26 (ddd、1H、J1 = 1.5 Hz、J2 = 3.0 Hz、J3 = 10.5 Hz)、4.93 (d、1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalNAc)、4.20 (ddd、1H、J1 = 1.0 Hz、J2 = 5.5 Hz、J3 = 13.0 Hz)、4.14 (dd、1H、J1 = 3.5 Hz、J2 = 12.0 Hz)、4.07 (dd、1H、J1 = 4.0 Hz、J2 = 11.0 Hz)、4.04-3.89 (m、7H)、3.80-3.71 (m、3H)、3.62 (dd、1H、J1 = 4.0 Hz、J2 = 10.5 Hz)、3.22 (t、1H、J1 = J2 = 10.0 Hz)、2.77 (dd、1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (m、3H)、1.71 (t、1H、J1 = J2 = 12.5 Hz、siaH-3ax);  
13C-NMR (75 MHz、D2O) 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 [C20H34N2NaO13]<sup>+</sup>、533.1953; found、533.1953

10

## 【 0 0 3 1 】

## 実施例 1 4 化合物 1 5 の合成

化合物 1 4 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 1 0 の合成と同一である。収率は37%になる。

20

1H-NMR (500 MHz、D2O) 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、J1 = J2 = 1.5 Hz、J3 = 4.0 Hz、J3 = 13.0 Hz)、4.15 (dd、1H、J1 = 3.5 Hz、J2 = 6.0 Hz)、4.07 (dd、1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 8.0 Hz)、4.05-4.00 (m、2H)、3.96-3.85 (m、7H)、3.80 (dd、1H、J1 = 1.5 Hz、J2 = 10.5 Hz)、3.71 (ddd、1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 9.5 Hz、J3 = 12.0 Hz)、3.66-3.59 (m、3H)、2.73 (dd、1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 12.5 Hz、siaH-3eq)、2.04 (s、3H)、1.69 (dd、1H、J1 = J2 = 12.5 Hz、siaH-3ax); 13C-NMR (125 MHz、D2O) 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 [C22H36BrN2O14]<sup>+</sup>、631.1344; found、631.1324

30

## 【 0 0 3 2 】

## 実施例 1 5 化合物 1 6 の合成

化合物26 (アリル基 4-O-(5-アセトアミド基-3、5-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。

1H-NMR (500MHz、D2O) 6.01-5.91 (m、1H)、5.35(dd、1H、J1=1.5Hz、J2=17.5Hz)、5.25 (d、1H、J=10.5Hz)、4.92 (d、J=3.5Hz、anomeric H of GalN)、4.21 (dd、1H、J1=5.0Hz、J2=12.5Hz)、4.15 (dd、1H、J1=3.5Hz、J2=11.5Hz)、4.07 (dd、1H、J1=4.5Hz、J2=7.5Hz)、4.04-3.99 (m、2H)、3.94-3.81 (m、5H)、3.73-3.62 (m、4H)、3.57 (1H、J1=1.5Hz、J2=9.0Hz)、2.72 (dd、1H、J1=4.5 Hz、J2=12.5Hz、siaH-3eq)、2.03 (t、1H、J1=J2=8.0Hz)、2.29 (q、2H、J=7.5Hz)、2.03 (s、3H)、1.70 (t、1H、J1=J2=12.0Hz、siaH-3ax)、1.11 (t、3H、J1=J2=7.5Hz); 13C-NMR (125MHz、D2O) 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 [C23H38N2NaO14]<sup>+</sup>、589.2215; found、589.2225

40

## 【 0 0 3 3 】

## 実施例 1 6 化合物 1 7 の合成

化合物 2 6 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

50

と同一である。収率は53%になる。

1H-NMR (500MHz, D2O) 6.00-5.90 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1 =1.5 Hz, J2 =17.5 Hz)、5.26 (d, 1H, J1 =1.0 Hz, J2 =10.5 Hz)、4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.20 (dd, 1H, J1=5.5 Hz, J2=13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.5 Hz)、4.06 (dd, 1H, J1=4.5 Hz, J2=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, J1 =1.5 Hz, J2 =9.0 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1=5.0, J2 =12.5 Hz, siaH-3eq)、2.28 (t, 2H, J =7.0 Hz)、2.03(s, 1H)、1.68(t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax)、1.65-1.56 (m, 2H)、0.93 (t, 3H, J =7.5 Hz) ; 13C-NMR(125 MHz, D2O) 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]+ calcd. for [C24H40N2NaO14]+, 603.2372; found、603.2374

10

#### 【 0 0 3 4 】

##### 実施例 1 7 化合物 1 8 の合成

化合物 2 6 和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 7 6 %になる。

1H-NMR (500MHz, D2O) 6.00-5.90 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1 =1.5 Hz, J2 =17.0 Hz)、5.26 (d, 1H, J1 =10.0 Hz)、4.92 (d, 1H, J=4.0 Hz, anomeric H of GalN)、4.20 (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) ; 13C-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]+ calcd. for [C24H40N2NaO14]+, 603.2372; found、603.2384

20

#### 【 0 0 3 5 】

##### 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。

1H-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) ; 13C-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]+ calcd. for [C26H44N2NaO14]+, 631.2685; found、631.2678

30

40

#### 【 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。

1H-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)

50

、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); 13C-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 [C22H35FN2NaO14]<sup>+</sup>、593.1965; found、593.1975

【 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。

1H-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); 13C-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、68.50、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 [C22H34F2N2NaO14]<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。

1H-NMR (500MHz、D2O) 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、J1=4.5 Hz、J2=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、J1=4.5 Hz、J2=12.5 Hz、siaH-3eq)、1.95 (s、3H)、1.60 (t、1H、J1=J2=12.5 Hz、siaH-3ax); 13C-NMR(125MHz、D2O) 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 [C22H33F3N2NaO14]<sup>+</sup>、629.1776; found、629.1787

【 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。

1H-NMR (500MHz、D2O) 6.01-5.92 (m、1H)、5.35 (dq、1H、J =1.5 Hz、17.5 Hz)、5.27 (dd、1H、J1=1.5 Hz、J2=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、J1=5.0 Hz、J2=8.0 Hz)、4.06-4.00 (m、2H)、3.96 (dd、1H、J1=3.0 Hz、J2=11.0 Hz)、3.92-3.80 (m、4H)、3.70 (dd、1H、J1=2.0 Hz、J2=8.5 Hz)、3.68-3.60 (m、3H)、3.58 (dd、1H、J1=2.0 Hz、J2=9.0 Hz)、2.72 (dd、1H、J1=4.5Hz、J2=12.5 Hz、siaH-3eq)、1.83 (s、3H)、1.56(t、1H、J=12.0 Hz、siaH-3ax); 13C-NMR(125 MHz、D2O) 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+NH4]<sup>+</sup> calcd. for [C22H39ClN3O14]<sup>+</sup>、604.2115; found、604.2112

【 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

10

20

30

40

50

成と同一である。収率は54%になる。

1H-NMR (500MHz, D2O) 6.35 (s, 1H)、6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1=1.5 Hz、J2=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, J1=5.5 Hz、J2=13.0 Hz)、4.17 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz、J2 =6.0 Hz)、4.08 (dd, 1H, J1=4.5 Hz、J2=8.0 Hz)、4.05-4.00 (m, 2H)、3.98 (dd, 1H, J1=3.0 Hz、J2=11.0 Hz)、3.94-3.80 (m, 4H)、3.71(dd, 1H, J1=2.0 Hz、J2 =10.5 Hz)、3.69-3.62 (m, 3H)、3.58(dd, 1H, J1=1.5 Hz、J2 =8.5 Hz)、2.73 (dd, 1H, J1=5.5Hz、J2=12.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s, 3H)、1.69 (t, 1H, J=12.0 Hz、siaH-3ax) ; 13C-NMR(125 MHz, D2O) 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

10

#### 【0041】

##### 実施例24 化合物25の合成

化合物54 (その合成について実施例45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、反応液は真空で濃縮される。初産物に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]<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、559.1851

20

#### 【0042】

##### 実施例25 化合物26の合成

化合物25 (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、H<sub>2</sub>S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 GalNH<sub>2</sub>)、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]<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、533.1957

30

40

#### 【0043】

##### 実施例26 化合物27の合成

化合物50 (アリル基 4-O-(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、その製造方法について実施例43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)、

50

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); <sup>13</sup>C-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]<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, 603.2378.

【 0 0 4 4 】

10

#### 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。

<sup>1</sup>H-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 (heptad peaks, 4H, J=7.2 Hz)、0.71 (t, 6H, J=7.2 Hz); <sup>13</sup>C-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

20

【 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, D2O) 6.02-5.91 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=17.5 Hz)、5.26 (dd, 1H, J1=1.0 Hz, J3=10.5 Hz) 4.92 (d, 1H, J=3.5 Hz, anomeric H of GalN)、4.22(dd, 1H, J1 =5.5 Hz, J2=13.0 Hz)、4.14 (dd, 1H, J1 =3.5 Hz, J2 =11.0 Hz)、4.07(dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2=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, J1=1.5Hz, J2=9.0 Hz)、2.74 (dd, 1H, J1 =4.5 Hz, J2 =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, D2O) 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

30

【 0 0 4 6 】

#### 実施例 2 9 化合物 3 0 の合成

化合物50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77%になる。

40

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, D2O) 6.01-5.91 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1 =17.0 Hz, J2 =1.0 Hz)、5.26 (d, 1H, J1 =10.5 Hz)、4.91 (d, 1H, J=3.5 Hz)、4.21 (dd, 1H, J1=5.5 Hz, J2=13.0 Hz)、4.16 (dd, 1H, J1=5.5 Hz, J2=13.0 Hz)、4.07 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz, J2 = 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, J1 =5.0 Hz, J2 =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, D2O) 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

50

## 【 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67%になる。

1H-NMR (500MHz, D2O) 5.90-5.85 (m, 1H)、5.27 (dd, 1H, J1 =1.5 Hz、J2 =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, J1 =4.0 Hz、J2 =10.5 Hz)、4.13 (dd, 1H, J1 =5.0 Hz、J2 =12.5 Hz)、4.00 (dd, 1H, J1 =4.0 Hz、J2 =8.0 Hz)、3.96-3.72 (m, 8H)、3.65 (ddd, 1H, J1 =4.5 Hz、J2 =10.0 Hz、J3=12.0 Hz)、3.57-3.49 (m, 2H)、3.50 (dd, 1H, J1 =1.5 Hz、J2 =9.0 Hz)、2.72 (dd, 1H, J1=4.5 Hz、J2=12.5 Hz, siaH-3eq)、1.79 (t, 1H, J1=J2=12.5 Hz, siaH-3ax); 13C-NMR (125 MHz, D2O) 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]+ calcd. for [C22H32F4N2NaO14]+、611.1870; found、611.1872

10

## 【 0 0 4 8 】

## 実施例 3 1 化合物 3 2 の合成

化合物 5 0 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。

1H-NMR (500MHz, D2O) 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); 13C-NMR(125MHz, D2O) 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]+ calcd. for [C22H32F4N2NaO14]+、647.1682; found、647.1669

20

## 【 0 0 4 9 】

## 実施例 3 2 化合物 3 3 の合成

化合物 5 0 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。

1H-NMR (500MHz, 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)、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); 13C-NMR(125 MHz, D2O) 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]+ calcd. for [C22H30F6N2NaO14]+、683.1493; found、683.1501

30

40

## 【 0 0 5 0 】

## 実施例 3 3 化合物 3 4 の合成

化合物 5 0 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 1 0 の合成と同一である。収率は60%になる。

1H-NMR (500MHz, D2O) 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(

50

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、D2O) 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

## 【 0 0 5 1 】

## 実施例 3 4 化合物 3 5 の合成

化合物 5 0 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、D2O) 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、2 H)、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、D2O) 173.99、168.21、168.04、134.29、119.14、101.10、96.41、72.89、72.65、70.37、69.60、69.25、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、D2O) 6.01-5.91 (m、1H)、5.35 (dq、1H、J =1.5 Hz、17.5 Hz)、5.26 (dd、1H、J1 =1.5 Hz、J2=10.5 Hz)、5.01 (d、1H、J=3.5 Hz、anomeric H of GalN)、4.25 (ddt、1H、J1= J2=1.5Hz、J3=5.0 Hz、J4=13.0 Hz)、4.20(dd、1H、J1 =3.5 Hz、J2=11.0 Hz)、4.14-3.80 (m、10H)、3.66(dd、1H、J1 =4.0 Hz、J2=11.0 Hz)、3.63(dd、1H、J1 =6.5 Hz、J2=11.5 Hz)、3.59(dd、1H、J1 =1.5 Hz、J2=9.5 Hz)、2.76 (dd、1H、J1 =4.5 Hz、J2 =12.5 Hz、siaH-3eq)、1.72 (t、1H、J1=J2=12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz、D2O) 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

## 【 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。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz、D2O) 6.01-5.93 (m、1H)、5.36 (d、1H、J1 = 17.0 Hz)、5.26 (d、1H、J1 = 10.5 Hz)、4.92 (d、1H、J = 4.0 Hz、anomeric H of GalN)、4.20 (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)、4.06 (dd、1H、J1 = 4.0 Hz、J2 = 8.0 Hz)、4.04-3.98 (m、2H)、3.96-3.82 (m、5 H)、3.79-3.72 (m、2H)、3.71-3.62 (m、3H)、2.73 (dd、1H、J1 = 4.5 Hz、J2 = 13.5 Hz、siaH-3eq)、2.03 (s、6H)、1.83 (t、1H、J1 = J2 = 12.5 Hz、siaH-3ax); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz、D2O) 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



d、590.2163.

【 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、siaH-3eq)、2.04 (s、3H)、2.03 (s、3H)、1.75 (t、1H、J = 13.0 Hz、siaH-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

【 0 0 5 5 】

実施例 3 8 化合物 3 9 の合成

化合物 4 8 (その製造方法について、実施例 4 2 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、siaH-3eq)、2.04 (s、6H)、1.83 (t、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) 175.70、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 3 9 化合物 4 0 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、siaH-3eq)、2.03 (s、3H)、1.74 (t、J = 12.5 Hz、siaH-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 4 0 化合物 4 1 の合成

化合物 6 3 (その製造について、実施例 4 8 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。

1H-NMR (500 MHz, D2O) 6.01-5.92 (m, 1H)、5.35 (dq, 1H, J = 1.5 Hz, 17.0 Hz)、5.28 (dd, 1H, J1 = 1.5 Hz, J2 = 10.5 Hz)、4.97 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GlcNAc)、4.21 (ddd, 1H, J1 = 1.5 Hz, J2 = 5.0 Hz, J3 = 13.0 Hz)、4.02 (ddd, 1H, J1 = 1.5 Hz, J2 = 6.0 Hz, J3 = 13.0 Hz)、3.98 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 10.5 Hz)、3.93 (dd, 1H, J1 = 4.0 Hz, J2 = 10.5 Hz)、3.91-3.79 (m, 4H)、3.78-3.61 (m, 5H)、3.59 (dd, 1H, J1 = 1.5 Hz, J2 = 9.0 Hz)、3.53 (dd, 1H, J1 = 9.5 Hz, J2 = 10.0 Hz)、2.75 (dd, 1H, J1 = 4.5 Hz, J2 = 12.0 Hz, sialH-3eq)、2.04 (s, 3H)、1.71 (t, J = 12.0 Hz, sialH-3ax); 13C-NMR (125 MHz, D2O) 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]+ calcd. for [C22H36N2NaO14]+, 575.2059; found, 575.2067

10

## 【 0 0 5 8 】

## 実施例 4 1 化合物 4 2 の合成

化合物 4 9 (その合成について、実施例 4 2 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。

1H-NMR (500 MHz, D2O) 6.02-5.94 (m, 1H)、5.35 (dd, 1H, J1 = 17.0 Hz, )、5.26 (d, 1H, J1 = 10.5 Hz)、4.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H on GalNAc)、4.21 (dd, 1H, J1 = 5.0 Hz, J2 = 13.0 Hz)、4.18 (dd, 1H, J1 = 4.5 Hz, J2 = 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]+ calcd. for C22H36N2NaO14, 575.2059; found, 575.2050.

20

## 【 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。

30

化合物 48: 1H-NMR (500 MHz, CDCl3) 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, CDCl3) 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]+ calcd. for [C38H50N2NaO19]+, 861.2900; found, 861.2903

40

50

化合物 49: <sup>1</sup>H-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, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz)、4.94 (d, 1H, J = 3.5 Hz, anomeric H of GalNAc)、4.85 (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> = 12.5 Hz)、4.40-4.32 (m, 2H)、4.21 (ddt, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.0 Hz, J<sub>3</sub> = 5.0 Hz, J<sub>4</sub> = 12.5 Hz)、4.16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.5 Hz)、4.11 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz)、4.02-3.96 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz)、3.88 (t, 1H, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 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, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.0 Hz)、2.51 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>2</sub> = 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); <sup>13</sup>C-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 4 8 (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、反応液が真空中で濃縮される。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

【 0 0 6 1 】

#### 実施例 4 4 化合物 5 2 と 5 5 の合成

化合物 5 1 (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 4 8 の合成と同一である。収率は 81% になり、52/55 = 2.6/1 となる。

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.

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、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)を補充加入した後に、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57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、真空で蒸して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、減圧蒸して溶剤を乾かし、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。溶剤を減圧蒸して乾かし、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、溶剤を減圧蒸して乾かし、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<sub>2</sub> = 11.1 Hz、H-3)、5.55 (s、1H)、5.37 (dq、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、17.1 Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.26 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 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<sub>1</sub> = 2.5 Hz、J<sub>2</sub> = 12.3 Hz、H-6a)、4.28 (ddt、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz、J<sub>3</sub> = 5.4 Hz、J<sub>4</sub> = 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(688 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<sub>1</sub> = 3.0 Hz、J<sub>2</sub> = 11.0 Hz、H-3)、5.34 (dq、1H、J<sub>1</sub> = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 17.5 Hz、terminal H of vinyl in allyl)、5.24 (dq、1H、J = 1.5 Hz、J<sub>2</sub> = 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<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz、J<sub>3</sub> = 6.5 Hz、J<sub>4</sub> = 13.0 Hz、-OCH<sub>2</sub> in allyl)、4.05 (ddt、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz、J<sub>3</sub> = 6.5 Hz、J<sub>4</sub> = 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<sub>1</sub> = 4.5 Hz、J<sub>2</sub> = 9.5 Hz、J<sub>3</sub> = 11.5 Hz)、4.41-4.37 (m、2H)、4.25 (ddt、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1.5 Hz、J<sub>3</sub> = 5.5 Hz、J<sub>4</sub> = 13.5 Hz)、4.18 (t、1H、J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 6.0 Hz)、4.16-4.02 (m、4H)、3.92 (dd、1H、J<sub>1</sub> = 5.5 Hz、J<sub>2</sub> = 9.5 Hz)、3.82 (s、3H、C

OOMe、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);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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  $\text{CDCl}_3$ ), 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):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. for  $[\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{NNaO}_{20}]^+$ , 924.2897; found, 924.2905

## 【0065】

10

## 実施例 48 化合物 63 の合成

化合物 47 と化合物 64 (Monatshefte 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 48 の合成と同一である。収率は56%になる。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 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);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_{19}$ , 861.2900; found, 861.2872

20

## 【0066】

## 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

30

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。余分なオゾンを除去するように、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。

40

## 【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】

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  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び  $R_6$

50

置換基を選んで使用した。

【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（ポリペプチド）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。

10

（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。

20

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 $^{\circ}$ Cで1時間持続する。

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 $^{\circ}$ C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（ $\mu$ -chain 特異）またはIgM（ $\mu$ -chain 特異）100 $\mu$ Lを入れ、37 $^{\circ}$ C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。

30

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。

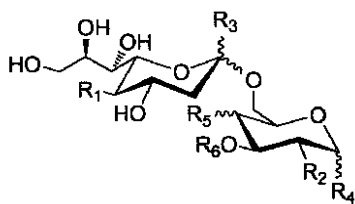
【 0 0 7 0 】

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ぬのに、STn抗体 (Therapeutic tope、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.) ) ) ) があった。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 】

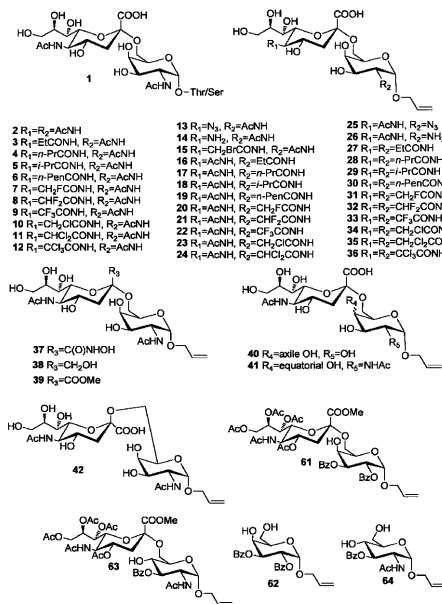


図 2

【 3 】

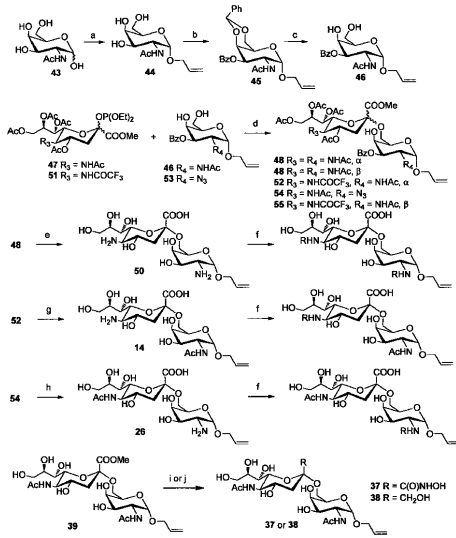


图 3

【 4 】

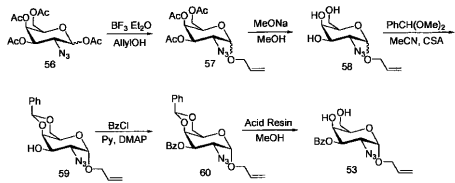


图 4

【 5 】

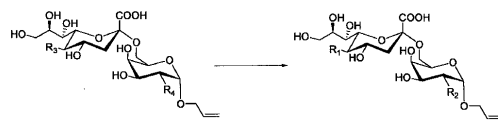
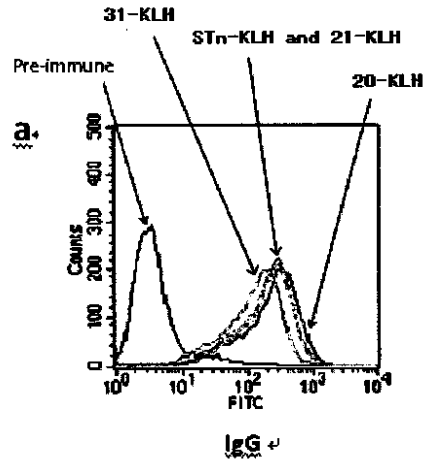
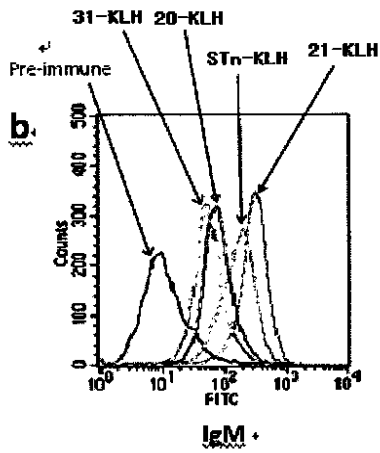


图 5

【 6 a 】



【 6 b 】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 楊 帆  
中華人民共和国 ベキン 100871、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 ベキン 100871、ハイディアン ディストリクト、5 ユイヒユアン ロ  
ード

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0324619(US, A1)  
特表2005-526692(JP, A)  
国際公開第95/029927(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 1 5 / 0 4  
C 0 7 H 1 / 0 0  
C 0 7 K 1 / 1 0 7  
A 6 1 K 3 1 / 7 0 1 6  
A 6 1 K 3 9 / 0 0  
A 6 1 P 3 5 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )