

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年3月18日(18.03.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/030012 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 15/06 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 31/7032 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) C07H 15/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/065963

(22) 国際出願日: 2009年9月11日(11.09.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-233713 2008年9月11日(11.09.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 Saitama (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 汐崎 正生 (SHIOZAKI, Masao) [JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP). 田代 卓哉 (TASHIRO, Takuya) [JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP). 森 謙治 (MORI, Kenji)

[JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP). 中川 竜介 (NAKAGAWA, Ryusuke) [JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP). 渡会 浩志 (WATARAI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP). 谷口 克 (TANIGUCHI, Masaru) [JP/JP]; 〒2300045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 2 2 号 独立行政法人理化学研究所 横浜研究所内 Kanagawa (JP).

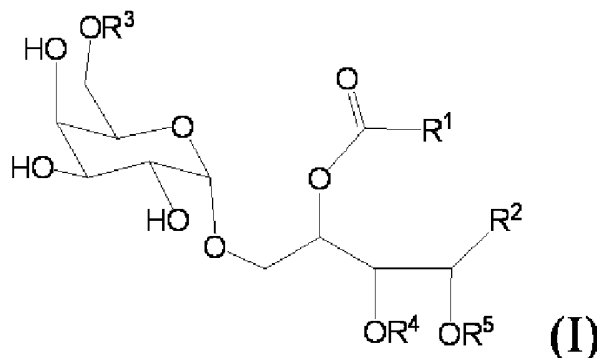
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: ESTERIFIED α -GALACTOSYLCERAMIDE

(54) 発明の名称: エステル化 α -ガラクトシルセラミド類



(57) Abstract: Disclosed are a novel esterified α -galactosylceramide which is effective for the treatment of cancer or the like, and a pharmaceutical preparation comprising the esterified α -galactosylceramide. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) [wherein R^1 represents a hydrocarbon group having 1 to 30 carbon atoms; R^2 represents a hydrocarbon group having 1 to 20 carbon atoms; R^3 represents a hydrogen atom, or a hydrocarbon group having 1 to 5 carbon atoms; and R^4 and R^5 independently represent a hydrogen atom, or a hydrocarbon group having 1 to 5 carbon atoms, or R^4 and R^5 may together form a bivalent hydrocarbon group having 1 to 5 carbon atoms, and R^4 and R^5 may, together with the adjacent ethylenedioxy, form a cyclic structure] or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は癌治療等に有効な新規エステル化 α -ガラクトシルセラミド類及びそれを含有する医薬を提供する。本発明は、式 (I): (式中、 R^1 は、炭素数 1~30 の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1~20 の炭化水素基を示し、 R^3 は、水素原子又は炭素数 1~5 の炭化水素基を示し、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって水素原子又は炭素数 1~5 の炭化水素基を示すか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数 1~5 の 2 価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成していても良い。) で示される化合物又はその塩に関する。

WO 2010/030012 A1



SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： エステル化 α -ガラクトシルセラミド類

技術分野

[0001] 本発明は、新規エステル化 α -ガラクトシルセラミド類及びその用途に関する。

背景技術

[0002] 免疫系には、生体において自己の正常細胞と異常細胞とを区別し、異常細胞のみを排除するための巧みな監視機能が存在する。しかしその監視機能が破綻すると、突然変異等によって生まれる異常細胞を排除することができず、生体内での増殖を許してしまう。この増殖した異常細胞の塊が腫瘍、即ち癌である。

[0003] 癌の治療法は、外科手術により癌を摘出する方法、あるいは抗癌剤を使用する方法が主である。しかしながらこれらの治療法は患者に、摘出手術や抗癌剤の副作用による身体的な負担、あるいは手術痕による精神的な負担をかける。

[0004] そのような背景の中、免疫療法を併用する治療法が注目を集めている。免疫療法では、患者自身の免疫細胞数を増やし、活性化された免疫細胞に癌細胞を攻撃させる。免疫療法により癌を小さくすることができれば、その後の摘出手術による身体への負担は小さい。また手術痕もわずかですむため、精神的な負担も大幅に軽減される。

[0005] ナチュラルキラー（NK）T細胞は、これまで長く知られていた他のリンパ球系列細胞（T、B、NK細胞）と異なる特徴を示す、新規リンパ球系列に属する免疫細胞である。NK T細胞内には細胞障害性パーフォリン顆粒が存在することから該細胞はNK細胞と類縁である（非特許文献1）。しかしNK T細胞は、NK細胞マーカーのみならずT細胞受容体（TCR）をも発現していることから、他のリンパ球系列細胞とは決定的に異なる新たな細胞である（非特許文献2）。NK T細胞は、免疫賦活作用を亢進させるヘルパーT

細胞によって産生される T_h-1 型サイトカイン（主にインターフェロン（ $IFN-\gamma$ ））と、免疫抑制作用を亢進させる T_h-2 細胞によって産生される T_h-2 型サイトカイン（主にインターロイキン（ $IL-4$ ））の両方を産生することができ（非特許文献3）、これによって免疫系のバランスを調節している可能性が示唆されている（非特許文献4）。したがって、NK T細胞の働きを制御する免疫療法で、崩れた免疫系のバランスを調整し、監視機能を強化することによって癌が治療可能となる。

[0006] NK T細胞の特性として最も着目されているのは、NK T細胞に発現しているTCRの α 鎖が、ある1つの種の間では全個体で同一であるという点である。これは即ち、同種間の生物が持つNK T細胞は全て、同一の物質によって活性化されるということを示している。この α 鎖は、ヒトでは $V\alpha 24$ 、ネズミでは $V\alpha 14$ であるが、両種間でも非常に高い相同性を持っている。また、その α 鎖と対を成す β 鎖も、ごく限られた種類しか知られていない。このため、このTCRは「不可変型TCR」とも呼ばれている。

[0007] 生体内には、様々な種類のスフィンゴ糖脂質の存在が知られている。一般的に生体内のスフィンゴ糖脂質は、様々な糖がセラミドと β -結合しており、器官によってその存在量は異なるが、様々な器官の細胞膜中に存在している（非特許文献5）。

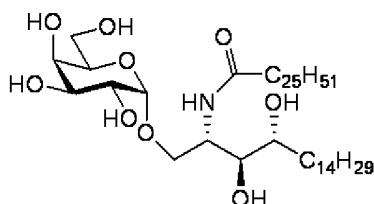
[0008] 一方、糖がセラミドに α -結合しているスフィンゴ糖脂質は、強力な免疫賦活作用及び抗腫瘍活性を有することが知られている。アゲラスフィン類に代表される α -ガラクトシルセラミドは、海綿の一種であるAgelas mauritianusの抽出液より単離された糖脂質であり、NK T細胞を強く活性化することが報告された（非特許文献6）。 α -ガラクトシルセラミドは、スフィンゴシン塩基が長鎖脂肪酸によりアシル化されて形成されたセラミドに、ガラクトースが α -配置で結合したスフィンゴ糖脂質である。

[0009] α -ガラクトシルセラミドは、樹状細胞（DC）などに代表される抗原提示細胞（APC）に取り込まれた後、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスI分子に類似したCD1dタンパク質によって細胞膜上に提示される

。NK T細胞は、こうして提示されたCD 1 dタンパク質と α -ガラクトシルセラミドとの複合体を、TCRを用いて認識することにより活性化され、様々な免疫反応を開始する。

[0010] これまでに α -ガラクトシルセラミドの様々な類縁体が合成され、その構造と活性との相関関係が調査されてきている。一連の合成類縁体の中ではキリンビール株式会社によって開発された式：

[0011] [化1]

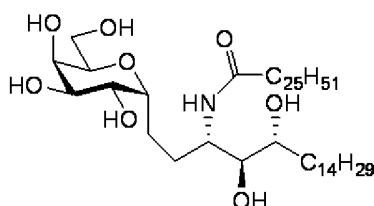


[0012] で示されるKRN7000（以下、「 α -GalCer」という。）が最も強い活性を導くこと、更には、対応した β -体（ β -GalCer）には免疫賦活活性は見られないことが明らかとなっている（非特許文献7）。

[0013] 近年、このようなNK T細胞の機能に着目し、 α -GalCerを有効成分として含有する治療薬が提案・開発されている。しかしながら、 α -GalCerの投与によって活性化されたNK T細胞は、癌治療のために有用な、免疫賦活活性を誘導するサイトカインであるIFN- γ を産生するが、それとともに免疫抑制作用を誘導するサイトカインであるIL-4も同時に産生してしまう。その結果、両者の働きが相殺されてしまい、癌治療に対する効果が十分に得られないという問題があった。

[0014] 前述のように、NK T細胞に対して免疫賦活作用を誘導するサイトカインであるIFN- γ を優先的に産生させる式：

[0015] [化2]

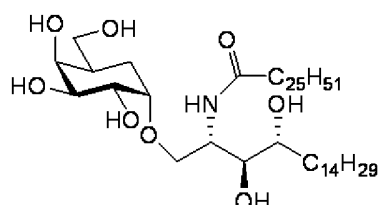


[0016] で示される糖脂質、（以下、 α -C-GalCerという。）が開発されて

いる（非特許文献 8～10、特許文献 1～3）。 α -C-GalCer は、 α -GalCer の糖とセラミドとの結合部分の酸素原子をメチレン基で置き換えた類縁体である。 α -C-GalCer では、糖とセラミドとの結合がグリコシル結合から炭素-炭素結合へと変換されているため、生体内での安定性が増大しており、薬効が長時間持続することがわかっている（非特許文献 11）。しかしながら、 α -C-GalCer はヒトの NK T 細胞に対しては *in vitro* で非常に弱い活性しか導かないため、臨床応用は難しい。

[0017] 一方、本発明者のうち田代らは独自に式：

[0018] [化3]



[0019] で示されるカルバ糖を有する糖脂質が、NK T 細胞に対して強力に IFN- γ の産生を誘導することを見出した（非特許文献 12、特許文献 6）。またヒト (*in vitro*) の系においても強い活性を導くことから臨床応用が期待されているが、該糖脂質の合成には多段階を要するため新規類縁体の開発が今なお望まれている。

[0020] セラミド部分のアミド結合を有する糖脂質としては、特許文献 4 および 5、ならびに非特許文献 13～16 も開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0021] 特許文献 1：米国特許出願公開第 2005/0222048 号明細書

特許文献 2：国際公開第 2003/105769 号パンフレット

特許文献 3：独国特許出願公開第 10128250 号明細書

特許文献 4：国際公開第 94/09020 号パンフレット

特許文献 5：米国特許出願公開第 2007/0238673 号明細書

特許文献 6：国際公開第 2008/102888 号パンフレット

非特許文献

- [0022] 非特許文献1 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 5690-5693
非特許文献2 : J. Immunol. 1995, 155, 2972-2983
非特許文献3 : J. Immunol. 1998, 161, 3271-3281
非特許文献4 : Nat. Immunol. 2003, 4, 1164-1165
非特許文献5 : Biochim. Biophys. Acta 1973, 315-335
非特許文献6 : Science, 1997, 278, 1626-1629
非特許文献7 : J. Med. Chem. 1995, 38, 2176-2187
非特許文献8 : Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 3818-3822
非特許文献9 : Org. Lett. 2006, 8, 3375-3378
非特許文献10 : Org. Lett. 2004, 6, 4077-4080
非特許文献11 : J. Exp. Med. 2003, 198, 1631-1641
非特許文献12 : Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3343-3347
非特許文献13 : Biol. Pharm. Bull. 1995, 18, 1487-1491
非特許文献14 : Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 2245-2249
非特許文献15 : Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1905-1910
非特許文献16 : Tetrahedron 2005, 61, 1855-1862

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0023] 本発明は、このような実情に鑑みてなされたものであり、癌治療に有効な新規糖脂質を提供することにある。本発明はまた、該新規糖脂質を含有する抗癌剤等の医薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

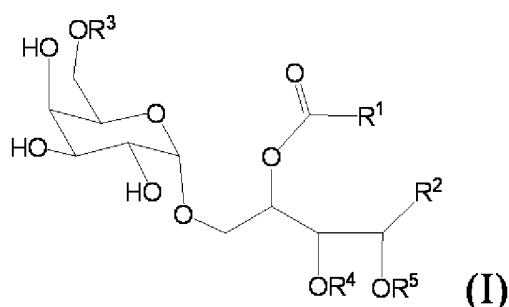
- [0024] 本発明者らは上記課題を解決するため研究を重ねた結果、糖脂質の一種であるガラクトシルセラミドの一般的骨格の一部であるガラクトース α アノマ一位のセラミド部分のアミド結合をエステル結合に変換した化合物が、I F N- γ の産生を選択的に誘導するとの知見を得た。更に本発明者らは詳細に

検討したところ、 $\text{IFN-}\gamma$ の選択的産生により特異的な免疫賦活能が発現され、癌治療に極めて有効であることを見出し、更に研究を進めて本発明を完成するに至った。

[0025] 本発明は以下の通りである。

[0026] [1] 式 (I) :

[0027] [化4]



[0028] (式中、 R^1 は、炭素数1～30の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数1～20の炭化水素基を示し、 R^3 は、水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示し、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示すか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数1～5の2価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成していても良い。)

で示される化合物(以下、化合物(I)という。)又はその塩。

[2] R^1 が、炭素数1～30のアルキル基、炭素数2～30のアルケニル基、炭素数2～30のアルキニル基である、上記[1]記載の化合物又はその塩。

[3] R^2 が、炭素数1～20のアルキル基、炭素数2～20のアルケニル基、炭素数2～20のアルキニル基である、上記[1]記載の化合物又はその塩。

[4] 上記[1]記載の化合物。

[5] 上記[1]記載の化合物又はその塩を含有する、医薬。

[5'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩を含有する、医薬。

[6] 上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、免疫賦活剤。

[6'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、免疫賦活剤。

[7] 上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、選択的 $IFN-\gamma$ 産生誘導剤。

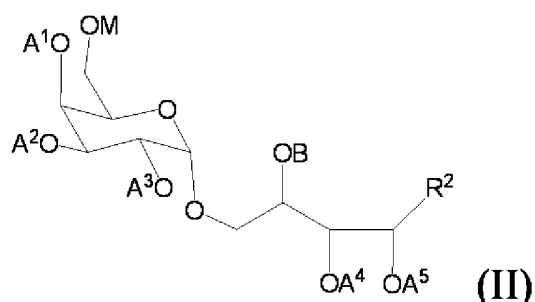
[7'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、選択的 $IFN-\gamma$ 産生誘導剤。

[8] 上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、抗癌剤。

[8'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記 [1] 記載の化合物又はその塩を含有する、抗癌剤。

[9] 式 (II) :

[0029] [化5]



[0030] (式中、 R^2 は、炭素数1～20の炭化水素基を示し、 M は炭素数1～5の炭化水素基又は A を示し、 A 及び A^1 は水酸基の保護基を示し、 A 及び A^1 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 A^2 及び A^3 は同一又は異なって水素原子又は水酸基の保護基を示し、 A^2 又は A^3 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 A^4 は水酸基の保護基又は R^4 を示し、 A^5 は水酸基の保護基又は R^5 を示し、 A^4 及び A^5 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示すか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数1～5の2価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成していてもよく、 B は水素原子、 $-CO-R^1$ (式中、 R^1 は、炭素数1～30の炭化水素基を示す。)、又は水酸基の保護基を示す。)

で示される化合物（以下、化合物（I I）という。）又はその塩。

[10] Bが、水素原子又は —CO—R^1 （式中、 R^1 は、炭素数1～30の炭化水素基を示す。）を示す、上記[9]記載の化合物又はその塩。

[11] 上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における免疫賦活方法。

[11'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における免疫賦活方法。

[12] 上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における選択的 $\text{IFN-}\gamma$ 産生誘導方法。

[12'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における選択的 $\text{IFN-}\gamma$ 産生誘導方法。

[13] 上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における癌の治療方法。

[13'] R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における癌の治療方法。

[14] 免疫賦活剤を製造するための、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[14'] 免疫賦活剤を製造するための、 R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[15] 選択的 $\text{IFN-}\gamma$ 産生誘導剤を製造するための、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[15'] 選択的 $\text{IFN-}\gamma$ 産生誘導剤を製造するための、 R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[16] 抗癌剤を製造するための、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[16'] 抗癌剤を製造するための、 R^4 及び R^5 が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩の使用。

[1 7] 上記[1]記載の化合物又はその塩を含有する組成物、及び該組成物を、免疫賦活、選択的 I F N - γ 産生誘導もしくは癌治療のために使用し得るか、または使用すべきであることを記載した記載物を含む商業パッケージ。

[1 7 '] R⁴及びR⁵が水素原子である、上記[1]記載の化合物又はその塩を含有する組成物、及び該組成物を、免疫賦活、選択的 I F N - γ 産生誘導もしくは癌治療のために使用し得るか、または使用すべきであることを記載した記載物を含む商業パッケージ。

発明の効果

[0031] 本発明の化合物 (I) 又はその塩は、 α -G a l C e r に対して同等又はそれ以上の I F N - γ の産生を誘導し、一方、 I L - 4 の産生を減らしたことから、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、抗原提示細胞 (A P C) の持つ C D 1 d タンパク質と複合体を形成し、 N K T 細胞に提示され、 N K T 細胞は、この複合体を T 細胞受容体 (T C R) を介して認識し、それ自身の有する免疫調節能のうち I F N - γ を優先的に産生していると考えられる。

[0032] このように、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、免疫細胞の働きを活性化するサイトカインの一種である I F N - γ を選択的かつ大量に産生させることができる。

[0033] したがって、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、癌治療に極めて有用であり、特に留意すべき副作用がない点においても有効である。その結果、従来の癌の摘出手術等による患者への身体的、精神的負担を軽減できる。また、生物学的な試験・研究における試薬類としても使用可能である。

[0034] 本発明の化合物 (I I) 又はその塩は、化合物 (I) 又はその塩の合成中間体として有用である。本発明の化合物 (I) 又はその塩のうち、R⁴とR⁵が一緒になって炭素数 1 ~ 5 の 2 価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成する化合物 (例、実施例に記載の化合物 3 2 、 2 2 ' 等) は、R⁴及びR⁵が水素原子である化合物 (I) 又はその塩の合成

中間体としても有用である。

図面の簡単な説明

[0035] [図1] 図1は合成糖脂質（化合物23及び化合物24）をマウスにin vivoで投与後、表示時間経過後における血清中のIFN- γ の濃度を示す図である。

[図2] 図2は、合成糖脂質（化合物23及び化合物24）をマウスにin vivoで投与後、12時間経過後における血清中のIL-4の濃度を示す図である。

[図3] 図3は合成糖脂質（化合物33）をマウスにin vivoで投与後、表示時間経過後における血清中のIFN- γ の濃度を示す図である。

[図4] 図4は、合成糖脂質（化合物33）をマウスにin vivoで投与後、表示時間経過後における血清中のIL-4の濃度を示す図である。

発明を実施するための形態

[0036] 以下、本発明をその好適な実施形態に即して詳細に説明する。

[0037] 先ず、本明細書において使用する式中の記号の定義を説明する。

[0038] R¹は炭素数1～30の炭化水素基を示す。「炭素数1～30の炭化水素基」とは、炭素数1～30のアルキル基、炭素数2～30のアルケニル基、炭素数2～30のアルキニル基、炭素数3～30のシクロアルキル基、炭素数3～30のシクロアルケニル基、炭素数6～30のアリール基をも包含する概念であり、直鎖状、分岐状及び環状のいずれの形態であってもよく、また飽和炭化水素基でも不飽和炭化水素基でもよく、不飽和結合を分子内及び末端のいずれに有していても良い。中でも、R¹としては、炭素数10～30のアルキル基が好ましく、炭素数20～25のアルキル基が更に好ましい。R¹としては、具体的には、例えば、 $-C_{25}H_{51}$ 、 $-C_{24}H_{49}$ 、 $-C_{23}H_{47}$ 等が挙げられる。

[0039] R²は炭素数1～20の炭化水素基を示す。「炭素数1～20の炭化水素基」とは、炭素数1～20のアルキル基、炭素数2～20のアルケニル基、炭素数2～20のアルキニル基、炭素数3～20のシクロアルキル基、炭素数

3～20のシクロアルケニル基、炭素数6～20のアリール基をも包含する概念であり、直鎖状、分岐状及び環状のいずれの形態であってもよく、また飽和炭化水素基でも不飽和炭化水素基でもよく、不飽和結合を分子内及び末端のいずれに有していても良い。中でも、 R^2 としては、炭素数10～15のアルキル基、炭素数10～15のアルケニル基、炭素数10～15のアルキニル基が好ましく、炭素数12～14のアルキル基、炭素数12～14のアルケニル基、炭素数12～14のアルキニル基が更に好ましい。 R^2 としては、具体的には、例えば、 $-C_6H_{12}-C\equiv C-C_6H_{13}$ 、 $-C_{14}H_{29}$ 、 $-C_6H_{12}-CH=CH-C_6H_{13}$ 、 $-C_{13}H_{27}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ 、 $-CH=CH-C_{12}H_{25}$ 等が挙げられる。

[0040] R^1 及び R^2 で示される炭化水素基は、置換基を有していても良い。すなわち、 R^1 及び R^2 で示される炭化水素基が置換又は非置換である化合物も本発明の化合物(I)及び(II)に包含される。 R^1 及び R^2 で示される炭化水素基が置換基を有する場合、置換基としては、ハロゲン原子(好ましくは塩素原子、フッ素原子);メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基等のアルコキシ基(好ましくは炭素数1～24、より好ましくは炭素数1～16、更に好ましくは炭素数1～10、特に好ましくは炭素数1～4);フェノキシ基等のアリールオキシ基(好ましくは炭素数6～14);水酸基;アミノ基;メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のアルキルアミノ基;シクロアルキルアミノ基;アセトアミド基等のアルキルカルボニルアミノ基;シクロアルキルカルボニルアミノ基;ベンゾイルアミノ基等のアリールカルボニルアミノ基(好ましくは、アリール部分の炭素数が6～14のアリール基である、アリールカルボニルアミノ基)等の電子供与性基、更にはカルボキシ基;アルコキシカルボニル基;アシル基(アシル基としては後述の通りである。好ましくはアルキル部分が炭素数1～24の直鎖又は分岐状のアルキル基である、アルキルカルボニル基);カルバモイル基;トリフルオロメチル基等の電子求引性基が例示される。置換基の位置及び数は特

に限定されず、置換可能な位置に、１個～置換可能な最大数の置換基を有していても良い。

[0041] 本明細書において「アシル基」とは、例えば、ホルミル基；アルキルーカルボニル基（例えば、アルキル部分が、炭素数１～２４（好ましくは炭素数１～１２）の直鎖若しくは分岐状のアルキル基である、アルキルーカルボニル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基））；シクロアルキルーカルボニル基（例えば、シクロアルキル部分が、炭素数３～１０のシクロアルキル基である、シクロアルキルーカルボニル基）；アルケニルーカルボニル基（例えば、アルケニル部分が炭素数２～１２の直鎖若しくは分岐状のアルケニル基である、アルケニルーカルボニル基（例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基））；アリールーカルボニル基（例えば、アリール部分が、炭素数６～１４のアリール基である、アリールーカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基））等をいう。アリールーカルボニル基におけるアリール基とは、例えば、単環～３環式芳香族炭化水素基を示し、具体的に例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基が例示される。中でも、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等が好ましく、アセチル基、ベンゾイル基がより好ましい。

[0042] 上記アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基のアルキル部分としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基等の直鎖又は分岐状のアルキル基（好ましくは炭素数１～２４、より好ましくは炭素数１～１６、更に好ましくは炭素数１～１０、特に好ましくは炭素数１～４）が例示される。

[0043] 上記シクロアルキルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基のシク

ロアルキル部分としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基（好ましくは炭素数 3～24、より好ましくは炭素数 3～16、更に好ましくは炭素数 3～10、特に好ましくは炭素数 3～6）が例示される。

[0044] 上記アルコキシカルボニル基のアルコキシ部分としては上記アルコキシ基と同様のものが例示される。

[0045] 上記した置換基は、置換可能な位置に、更に、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、フェニル基、アルコキシ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基及びシクロアルキルアミノ基のうちの少なくとも 1 種で置換されていても良い。

[0046] 該ハロゲン、アルコキシ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基としては上記と同様のものが例示される。

[0047] 該アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基等のアルキル基（好ましくは炭素数 1～24、より好ましくは炭素数 1～16、更に好ましくは炭素数 1～10、特に好ましくは炭素数 1～4）が例示される。

[0048] 該シクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基（好ましくは炭素数 3～24、より好ましくは炭素数 3～16、更に好ましくは炭素数 3～10、特に好ましくは炭素数 3～6）が例示される。

[0049] 該アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基等のアルケニル基（好ましくは炭素数 2～24、より好ましくは炭素数 2～16、更に好ましくは炭素数 2～10、特に好ましくは炭素数 2～4）が例示される。

[0050] 該アルキニル基としては、エチニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペ

ンチニル基等のアルキニル基（好ましくは炭素数2～24、より好ましくは炭素数2～16、更に好ましくは炭素数2～10、特に好ましくは炭素数2～4）が例示される。

[0051] R^3 は、水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示す。「炭素数1～5の炭化水素基」とは炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数3～5のシクロアルキル基、炭素数3～5のシクロアルケニル基をも包含する概念であり、直鎖状、分岐状及び環状のいずれの形態であってもよく、また飽和炭化水素基でも不飽和炭化水素基でもよく、不飽和結合を分子内及び末端のいずれに有していても良い。中でも、 R^3 としては、炭素数1～5のアルキル基が好ましい。 R^3 としては、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、ペンチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基が好ましい。 R^3 で表される炭化水素基は、置換基を有していても良い。すなわち、 R^3 で示される炭化水素基が置換又は非置換である化合物も本発明の化合物（I）に包含される。 R^3 で示される炭化水素基が置換基を有する場合、置換基としては、前述の R^1 及び R^2 で示される炭化水素基について例示した置換基と同様のものが例示される。該置換基は更に置換されていてもよく、置換基としては、前述の R^1 及び R^2 で示される炭化水素基について例示した置換基と同様のものが例示される。

[0052] Mは炭素数1～5の炭化水素基又はAを示す。「炭素数1～5の炭化水素基」は前述の R^3 で示される炭化水素基について例示した炭化水素基と同様のものが例示され、同様のものが好ましい。Mで示される炭化水素基が置換又は非置換である化合物も本発明の化合物（I I）に包含される。

[0053] A及び A^1 は、水酸基の保護基を示し、A及び A^1 が一緒になって保護基を形成しても良い。 A^2 及び A^3 は、同一又は異なって水素原子又は水酸基の保護基を示し、 A^2 及び A^3 が一緒になって保護基を形成しても良い。 A^4 は水酸基の保護基又は R^4 を示し、 A^5 は水酸基の保護基又は R^5 を示す。 R^4 及び R^5 は前述の通りである。 A^4 及び A^5 が水酸基の保護基である場合、 A^4 及び A^5

が一緒になって保護基を形成しても良い。A、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵で示される水酸基の保護基としては、例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル（即ち、p-メトキシベンジル（PMB））、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、トリメチルシリル（TMS）、t-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、t-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）、t-ブトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、アセチル、ピバロイル等が挙げられる。A及びA¹、A²及びA³、A⁴及びA⁵がそれぞれ一緒になって形成する保護基としては、例えば、ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、イソプロピリデン等が挙げられる。

[0054] Bは水素原子、 $-CO-R^1$ （式中、R¹は、炭素数1～30の炭化水素基を示す。）、又は水酸基の保護基を示す。

[0055] 該「炭素数1～30の炭化水素基」としては、前述のR¹で示される炭素数1～30の炭化水素基として例示した基と同様のものが例示され、同様のものが好ましい。

[0056] 該「水酸基の保護基」としては、前述のA、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵で示される水酸基の保護基として例示した基と同様のものが例示され、同様のものが好ましい。

[0057] 本発明においては、糖（ガラクトピラノース）の環状構造に由来する立体異性体の中で α -体を採用する。

[0058] 化合物（I）及び化合物（II）が糖の環状構造以外の構造（例えば、糖の環状構造以外の部分の不斉炭素等）に由来する立体異性体を有する場合には、いずれの異性体も本発明に包含され、2種以上の異性体の任意の割合の混合物（ラセミ体を含む）であっても良い。

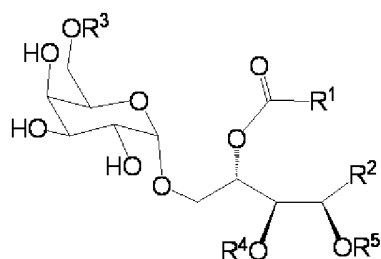
[0059] 特に、化合物（I）には、糖の環状構造以外の部分の不斉炭素に由来する光学異性体が存在するが、本発明においては、単一の光学活性体であっても、2種以上の光学活性体の任意の割合の混合物（ラセミ体を含む）であっても良い。 $-O-CO-R^1$ が結合する不斉炭素はS配置が好ましい。 $-O-CO-R^1$ が結合する不斉炭素に隣接し $-OR^4$ を有する不斉炭素は、R配置が好ま

しい。 R^2 が結合する不斉炭素はR配置が好ましい。

[0060] また、化合物（I I）には、糖の環状構造以外の部分の不斉炭素に由来する光学異性体が存在するが、本発明においては、単一の光学活性体であっても、2種以上の光学活性体の任意の割合の混合物（ラセミ体を含む）であっても良い。 $-OB$ が結合する不斉炭素はS配置が好ましい。 $-OB$ が結合する不斉炭素に隣接し $-OA^4$ を有する不斉炭素は、R配置が好ましい。 R^2 が結合する不斉炭素はR配置が好ましい。

[0061] 化合物（I）としては、

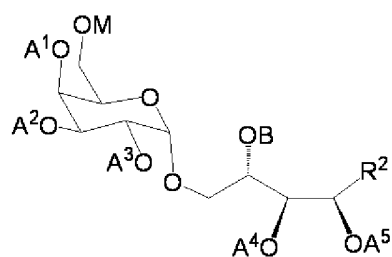
[0062] [化6]



[0063] （式中、各記号は、前述と同義を示す。）等が挙げられる。

[0064] 化合物（I I）としては、

[0065] [化7]



[0066] （式中、各記号は、前述と同義を示す。）等が挙げられる。

[0067] 化合物（I）及び化合物（I I）の塩としては、薬学的に許容され得る塩が好ましく、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；コハク酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙

げることができる。

[0068] 化合物 (I) 又はその塩としては、実施例に記載の化合物 23、24、32、33、22' が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

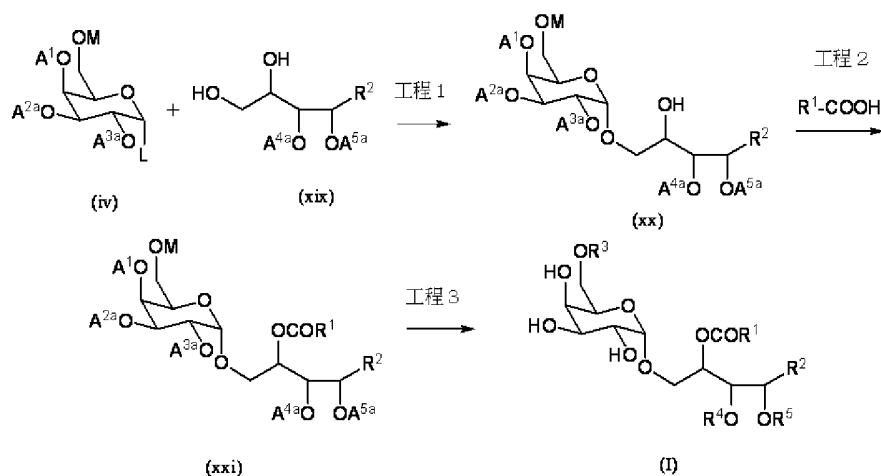
[0069] 化合物 (II) 又はその塩としては、実施例に記載の化合物 20、21、22、30、31、38、39、40、45、46、47 が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

[0070] 次に、本発明の化合物 (I) 及び (II) の製造方法について説明する。

[0071] 本発明の化合物は自体公知の種々の方法で製造することができるが、例えば、化合物 (I) 及び (II) は下記スキーム 1 に記載の方法又はこれに準ずる方法に従って製造することが可能である。化合物 (xx)、(xxi) 及び後述の化合物 (xxii) 及び (xxiii) は本発明の化合物 (II) に包含される。

[0072] [化8]

スキーム 1



[0073] (各式中、Lは脱離基を示し、 A^{2a} 及び A^{3a} は水酸基の保護基を示し、 A^{2a} 及び A^{3a} が一緒になって保護基を形成していてもよく、 A^{4a} は水酸基の保護基又は R^{4a} を示し、 A^{5a} は水酸基の保護基又は R^{5a} を示し、 A^{4a} 及び A^{5a} が水酸基の保護基である場合、 A^{4a} 及び A^{5a} が一緒になって保護基を形成していてもよく、 R^{4a} 及び R^{5a} は、炭素数1～5の炭化水素基を示すか、又は、 R^{4a} と R^{5a} が一緒になって炭素数1～5の2価の炭化水素基となり、隣接す

るエチレンジオキシと共に環構造を形成していても良い。その他の各記号は前述と同義を示す。)

Lで示される脱離基としては、例えば、トリクロロアセトイミドイルオキシ、リン酸エステル[$-\text{OP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ など]、ハロゲン(Br、Fなど)等が挙げられる。

[0074] A^{2a} 及び A^{3a} で示される水酸基の保護基、 A^{2a} 及び A^{3a} が一緒になって形成する水酸基の保護基は、 A^2 及び A^3 について前述したものと同様のものが挙げられる。 A^{4a} 及び A^{5a} で示される水酸基の保護基、 A^{4a} 及び A^{5a} が一緒になって形成する水酸基の保護基は、 A^4 及び A^5 について前述したものと同様のものが挙げられる。 R^{4a} 及び R^{5a} で示される上記炭化水素基、 R^{4a} と R^{5a} が一緒になって形成する上記2価の炭化水素基は、 R^4 及び R^5 について前述したものと同様のものが挙げられる。

[0075] 工程1は、化合物(i v)と化合物(x i x)とを、トリフルオロメタンスルホン酸銀、モレキュラーシーブの存在下、反応させて化合物(x x)を得る工程である。

[0076] 化合物(i v)の使用量は、化合物(x i x)に対して、通常0.1~10当量である。トリフルオロメタンスルホン酸銀の使用量は、化合物(i v)に対して、通常0.1~3当量である。モレキュラーシーブの使用量は、化合物(i v) 1 mmolに対して、通常1~2 gである。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、THF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(i v) 1 mmolに対して、通常1~100 mlである。反応温度は、通常 -40°C ~室温、反応時間は、通常0.1~24時間である。

[0077] 化合物(x x)は、常法によって単離することができ、例えば反応液を溶媒で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物(x x)を単離することができる。必要により、さらに精製しても良い。

[0078] 生成物中に存在する β -体は、例えばヘキサン-酢酸エチル(3:1、次

に2 : 1)で溶出することにより、化合物(x x)と分離することができる。

[0079] 工程1は、化合物(i v)の代わりに、下記スキーム2の化合物(i i i)を用いて行うこともできる。即ち、

(1) 下記スキーム2の化合物(i i i)と Cl_3CCN を、溶媒中、塩基の存在下で、イミデート化し、次いで、

(2) 該イミデート化合物と化合物(x i x)とを、溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銀、モレキュラーシーブの存在下で反応させて化合物(x x)を得ることもできる。

[0080] 上記(1)において、 Cl_3CCN の使用量は、化合物(i i i)に対し通常5~10当量である。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(i i i) 1 mmolに対し、通常5~10 mlである。塩基としては、例えば、炭酸セシウム、ジアザビスクロウンデセン(DBU)、ジアザビスクロノネン(DBN)等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(i i i)に対し、通常0.1~2当量である。反応温度は、通常0~30℃、反応時間は通常15分~24時間である。

[0081] 上記(2)において、化合物(x i x)の使用量は、イミデート化合物に対して、通常0.8~1.5当量である。トリフルオロメタンスルホン酸銀の使用量は、イミデート化合物に対して、通常0.1~2当量である。モレキュラーシーブの使用量は、イミデート化合物 1 mmolに対して、通常1~2 gである。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、THF、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。溶媒の使用量は、イミデート化合物 1 mmolに対して、通常5~50 mlである。反応温度は、通常0~30℃、反応時間は、通常0.5~20時間である。

[0082] 工程2は、化合物(x x)と $\text{R}^1\text{-COOH}$ とを、縮合剤、塩基の存在下で反応させて化合物(x x i)を得る工程である。

[0083] $\text{R}^1\text{-COOH}$ の使用量は、化合物(x x)に対して、通常0.9~10当

量である。縮合剤としては、例えば、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等が挙げられる。縮合剤の使用量は、 R^1-COOH に対して、通常1~5当量である。塩基としては、例えば、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、ジイソプロピルエチルアミン、DABCO等が挙げられる。塩基の使用量は、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)塩酸塩に対して、通常1.2~10当量である。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジクロロメタン、トリクロロメタン、ベンゼン、ヘキサン、酢酸エチル、これらの混合溶媒(例、テトラヒドロフラン-ジクロロメタン(1:1))等が挙げられる。溶媒の使用量は、 R^1-COOH 1gに対して、通常10~1000mlである。反応温度は、通常0~60℃、反応時間は、通常5分~5日間である。

[0084] 化合物(xxi)は、常法によって単離することができ、例えば反応液を溶媒で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物(xxi)を単離することができる。必要により、さらに精製しても良い。

[0085] 工程3は、化合物(xxi)の水酸基の保護基を除去して化合物(I)を得る工程である。

[0086] 除去方法は保護基の種類により自体公知の方法を選択すれば良い。

[0087] 例えば、 A^1 、 A^{2a} および A^{3a} がベンジル基である場合、又は A^1 とMで示されるAが一緒になってベンジリデンを形成し A^{2a} および A^{3a} がベンジル基である場合、溶媒中、触媒存在下で、加水素分解を行うことにより、Mで示されるA、 A^1 、 A^{2a} 、 A^{3a} を除去して化合物(I)を得ることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(xxi) 1gに対して、通常10~100mlである。触媒としては、 $Pd(OH)_2$ 炭素、Pd炭素、Pdブラック等

が挙げられる。触媒の使用量は、化合物 (x x i) 1 g に対して、通常 50 mg ~ 2 g である。反応温度は、通常 10 ~ 100 °C、反応時間は、通常 30 分 ~ 24 時間である。

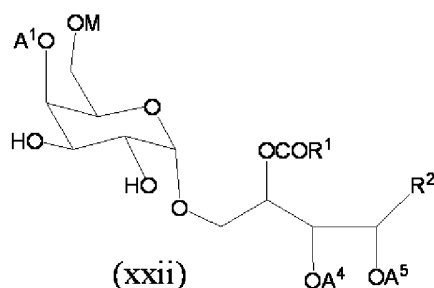
[0088] 化合物 (x x i) の R^2 が不飽和炭化水素基である場合、該反応は付加反応を伴っていてもよく、 R^2 が飽和炭化水素基である化合物 (I) を得ることができる。

[0089] 例えば、 A^{2a} および A^{3a} が 4-メトキシベンジルである場合、溶媒中で水の存在下、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) を用いて、化合物 (x x i) の A^{2a} および A^{3a} を除去し、下記化合物 (x x i i) を得ることができる。2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) の使用量は、化合物 (x x i) に存在する 4-メトキシベンジル基の数に対して、通常 1 ~ 3 当量である。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、ジオキサン、THF、ベンゼン、ヘキサン、ジエチルエーテル、水、これらの混合溶媒 (例、ジクロロメタン-水 (10 : 1)) 等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x x i) 1 g に対して、通常 10 ~ 100 ml である。反応温度は、通常 0 ~ 50 °C、反応時間は、通常 5 分 ~ 24 時間である。

[0090] 得られた化合物 (x x i) の A^{2a} 及び A^{3a} を除去した化合物

[即ち $-OA^{2a}$ 及び $-OA^{3a}$ を $-OH$ に変換した下記式:]

[0091] [化9]



[0092] (式中、各記号は前述と同義を示す) で表される化合物、以下化合物 (x x i i) という。]

は、常法によって単離することができ、例えば反応液を溶媒で希釈し、飽和

重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより単離することができる。必要により、更に精製しても良い。

[0093] 得られた化合物 (x x i i) は、自体公知の方法を用いて、更に水酸基の保護基を除去することにより、化合物 (I) とすることができる。

[0094] 例えば、(x x i i) において、A¹とMで示されるA、及びA^{4a}とA^{5a}が一緒になって各タイソプロピリデンを形成している場合、溶媒中で酸を用いて、化合物 (x x i i) のMで示されるA、A¹、A^{4a}、A^{5a}を除去して化合物 (I) を得ることができる。酸としては、例えば、フッ化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物 (x x i i) に対して、通常1～100当量である。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル (MeCN)、ジクロロメタン、トリクロロメタン、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x x i i) 1 g に対して、通常10～1000 ml) である。反応温度は、通常-20～60℃、反応時間は、通常5分～24時間である。

[0095] 例えば、化合物 (x x i i) において、A¹とMで示されるAが一緒になってベンジリデンを形成している場合、溶媒中、触媒存在下で、加水素分解を行うことにより、Mで示されるA、A¹を除去して化合物 (I) を得ることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x x i i) 1 g に対して、通常10～1000 ml) である。触媒としては、Pd(OH)₂炭素、Pd炭素、Pdブラック等が挙げられる。触媒の使用量は、化合物 (x x i i) 1 g に対して、通常5 mg～1 g である。反応温度は、通常-20～60℃、反応時間は、通常5分～24時間である。

[0096] 例えば、化合物 (x x i i) において、A¹とMで示されるAが一緒になってベンジリデンを形成し、A^{4a}及びA^{5a}が一緒になってイソプロピリデンを形成している場合、溶媒中で酸を用いて、化合物 (x x i i) のMで示されるA、A¹、A^{4a}、A^{5a}を除去して化合物 (I) を得ることができる。酸とし

ては、例えば、フッ化水素酸、塩酸水、硫酸水、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくは、フッ化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物 (x x i i) に対して、通常 1 ~ 100 当量である。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル (MeCN)、ジクロロメタン、トリクロロメタン、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x x i i) 1 g に対して、通常 10 ~ 1000 ml である。反応温度は、通常 -20 ~ 60 °C、反応時間は、通常 5 分 ~ 24 時間である。

[0097] 化合物 (I) は、常法によって単離することができ、例えば反応液を溶媒で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより単離することができる。必要により、更に精製しても良い。

[0098] 上記方法により R^2 がアルキニル等の不飽和炭化水素基である化合物 (I) を得た場合、不飽和結合を常法によって還元して、 R^2 がアルキル等の飽和炭化水素基である化合物 (I) を得ることができる。例えば、溶媒中、水素雰囲気下、触媒を用いて還元することができる。触媒としては、Pd(OH)₂炭素、Pd炭素、Pdブラック等が挙げられる。触媒の使用量は、不飽和炭化水素化合物 (I) 1 g に対して、通常 5 mg ~ 1 g である。溶媒としては、例えば、トリクロロメタン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ヘキサン、テトラヒドロフラン、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、不飽和炭化水素化合物 (I) 1 g に対して、通常 1 ~ 1000 ml である。反応温度は、通常 0 ~ 80 °C、好ましくは 10 ~ 80 °C、反応時間は、通常 5 分 ~ 3 日、好ましくは 5 分 ~ 24 時間である。

[0099] R^2 が飽和炭化水素基である化合物 (I) は常法によって単離することができ、例えば、反応液を濾過して触媒を除去し、濃縮し、必要により精製して、 R^2 が飽和炭化水素基である化合物 (I) を単離することができる。

[0100] 上記方法により、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数 1 ~ 5 の 2 価の炭化水素基 (例、イソプロピリデン) となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構

造（例、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン）を形成している化合物（I）を得た場合、溶媒中で酸を用いて、該2価の炭化水素基を除去することにより、脱保護することができる。酸としては、例えば、フッ化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量は、 R^4 と R^5 が保護された化合物（I）に対して、通常1～100当量である。溶媒としては、水、ジクロロメタン、アセトニトリル、これらの混合溶媒（例、ジクロロメタン-アセトニトリル（1：1））等が挙げられる。溶媒の使用量は、 R^4 と R^5 が保護された化合物（I）1 gに対して、通常10～1000 mlである。反応温度は、通常0～30℃、反応時間は、通常5分～30分である。

[0101] R^4 と R^5 が脱保護された化合物（I）は常法によって単離することができる、例えば、反応液を、重曹水で中和し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮し、 R^4 と R^5 が脱保護された化合物（I）を得ることができる。必要によりシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、 R^4 と R^5 が脱保護された化合物（I）を単離することもできる。

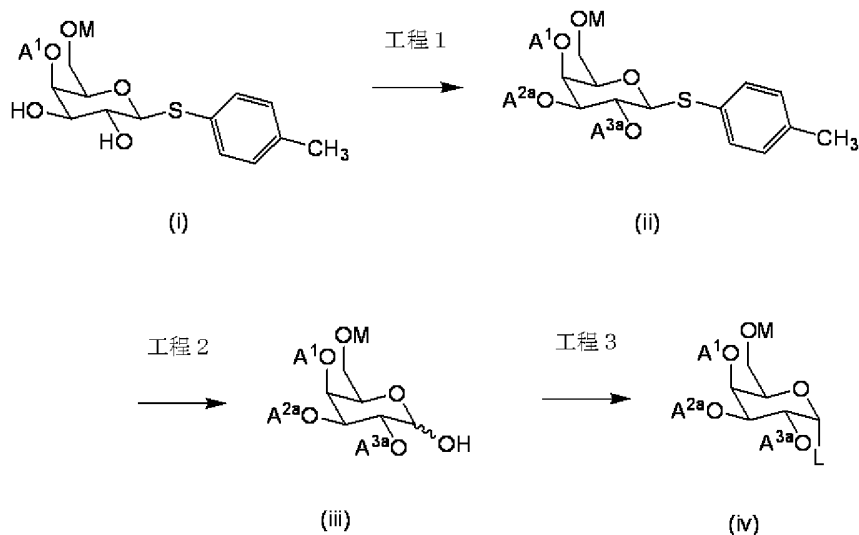
[0102] 上記のようにして得られた化合物（I）及び化合物（II）は、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができる。

[0103] スキーム1記載の化合物（iv）は、例えば下記スキーム2に示す方法により製造することができる。

[0104]

[化10]

スキーム 2



[0105] (各式中、記号は前述と同義である。)

原料化合物 (i) は、ペンター-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノースを原料として、O. Plettenburg, V. Bodmer-Narkevitch and C-H. Wong, J. Org. Chem. 2002, 67, 4559-4564、および S. Roy, A. Chakraborty and R. Ghosh, Carbohydr. Res., 2008, 343, 2523-2529 に記載の方法又はこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0106] 工程 1 は、化合物 (i) の水酸基を保護して化合物 (ii) を得る工程である。例えば、A^{2a} 及び A^{3a} が 4-メトキシベンジルである場合、化合物 (i) と 2～3 当量の 4-メトキシベンジルハライド (例えば、4-メトキシベンジルクロライド) を触媒及び塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (ii) を得ることができる。

[0107] 塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-BuLi を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物 (i) に対して通常 2～3 当量である。場合によっては触媒を加えてもよい。触媒としては、例えば、第 4 級アンモニウム塩 (例えば、テトラブチルアンモニウムイオダイド、テトラブチルアンモニウムブロマイド等) 等が挙げられる。触媒の使用量は、化合物 (i) に対して通常 0.001～0.1 当量である。溶媒としては、例えば

、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、THF、HMPA、若しくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物（i）1mmolに対して、通常0.5～50mlである。反応温度は、通常－20～100℃、反応時間は通常10分～24時間である。

[0108] 化合物（ii）は、常法によって単離することができ、例えば反応液に氷を加え、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物（ii）を得ることができる。必要により、更に精製しても良い。

[0109] 工程2は、化合物（ii）から4－メチルフェニルチオ基を脱離させ、OH基を導入して、化合物（iii）を得る工程である。例えば、化合物（ii）とハロゲン化剤（例えば、N－ブロモスクシンイミド（NBS））を溶媒中反応させた後、飽和重曹水等を添加することにより、OH基を導入した化合物（iii）を得ることができる。

[0110] ハロゲン化剤としては、例えば、N－ブロモスクシンイミド、ヨウ素、臭素等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物（ii）に対し通常1～2当量である。溶媒としては、例えば、アセトン、又はアセトンとTHF、酢酸エチルもしくはジクロロメタンとの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物（ii）1mmolに対し、通常0.5～100ml、好ましくは5～100mlである。反応温度は、通常－50～50℃、反応時間は通常5分～24時間である。飽和重曹水の添加量は特に限定されないが、通常生成する酸性物質を中和できる量である。

[0111] 化合物（ii）のMで示されるA及びA'が一緒になって保護基を形成する場合、上記反応は、該保護基の変換反応を伴ってもよい。例えば、化合物（ii）のMで示されるA及びA'が一緒になって保護基である4－メトキシベンジリデンを形成する場合、上記反応に伴って、該保護基をイソプロピリデンに変換し、Mで示されるA及びA'が一緒になって保護基であるイソプロピリデンを形成する化合物（iii）を得ることもできる。

[0112] 化合物（iii）は、常法によって単離することができ、例えば、酢酸エ

チル等の有機溶媒で抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物 (iii) を得ることができる。必要により、更に精製しても良い。

[0113] 工程3は、化合物 (iii) の1位の水酸基を脱離基Lに変換し、化合物 (iv) を得る工程である。脱離基Lとしては、例えば、トリクロロアセトイミドイルオキシ、ハロゲン（臭素、フッ素）等が挙げられる。例えば、脱離基がトリクロロアセトイミドイルオキシである場合、塩基の存在下、化合物 (iii) に Cl_3CCN を反応させて、化合物 (iv) を得ることができる。

[0114] Cl_3CCN の使用量は化合物 (iii) に対し通常1～10当量である。塩基としては、例えば、炭酸セシウム、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、ジアザビシクロノネン (DBN) 等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (iii) に対し、通常0.01～2当量である。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、THF等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (iii) 1mmol に対し、通常0.5～100mlである。反応温度は、通常0～50℃、反応時間は通常30分～24時間である。

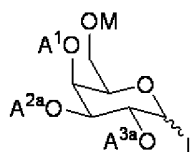
[0115] 化合物 (iv) は常法によって単離することができ、例えば、溶媒によって希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物 (iv) を得ることができる。必要により、更に精製しても良い。

[0116] 上記工程3の反応において、化合物 (iii) のOA¹とOMが一緒になって保護基（例えば、ベンジリデン又はイソプロピリデン）を形成し、環状構造をとる場合には、該環状構造による立体反発が1位のアノマー位に生じ、 α 体である化合物 (iv) を優先的に得ることができる。

[0117] 上記反応において化合物 (iv) が、 α 、 β 体 (iv')

[0118]

[化11]



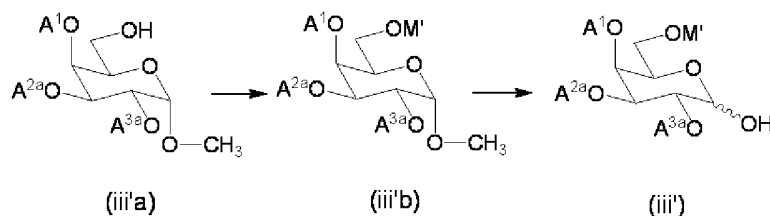
(iv')

[0119] として得られる場合であっても、スキーム 1 の反応にそのまま用いることもできる。

[0120] 化合物 (iii) のうち M が炭素数 1 ～ 5 の炭化水素基である化合物（以下化合物 (iii') という。）は、スキーム 3 に示す方法により製造することもできる。原料化合物 (iii'a) は T. J. Lucas et al., Carbohydr. Res., 1975, 39, 39-45 に記載の方法又はこれに準ずる方法で製造することができる。

[0121] [化12]

スキーム 3



[0122] （式中、M' は炭素数 1 ～ 5 の炭化水素基（例、メチル）を示し、その他の各記号は前述と同義を示す。）

化合物 (iii'a) を塩基存在下、ハロゲン化アルキルと反応させて化合物 (iii'b) を得ることができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (iii'a) に対して、通常 1 ～ 3 当量である。ハロゲン化アルキルとしては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化プロピル等が挙げられる。ハロゲン化アルキルの使用量は、化合物 (iii'a) に対して、通常 1 ～ 3 当量である。

[0123] 溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、エーテル類（例

、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)等の非プロトン性溶媒、これらの混合溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (iii' a) に対して、通常 10~20 倍容量である。

[0124] 反応温度は、通常 0~80℃、反応時間は、通常 1~24 時間である。

[0125] 化合物 (iii' b) は、常法によって単離することができ、例えば反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮することにより化合物 (iii' b) を単離することができる。

[0126] 化合物 (iii' b) を酸と反応させて直接化合物 (iii') を得ることができる。あるいは化合物 (iii' b) を対応するオーアセチル体へと導き、これを加アルコール分解することにより化合物 (iii') を得ることができる。

[0127] オーアセチル体を經由する場合は、例えば無水酢酸中、触媒量の酸で処理することによりオーアセチル体を調製し、これを加アルコール分解する。酸としては、例えば、濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。無水酢酸の使用量は、化合物 (iii' b) に対して、通常 5~20 倍容量である。反応温度は、通常 0℃~室温、反応時間は、通常 5 分~1 時間である。中和後、減圧濃縮することによりオーアセチル体を得ることができる。

[0128] 得られたオーアセチル体の加アルコール分解は、アルコール溶媒、例えばメタノール、エタノール等の溶媒中、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム等の塩基で処理する。

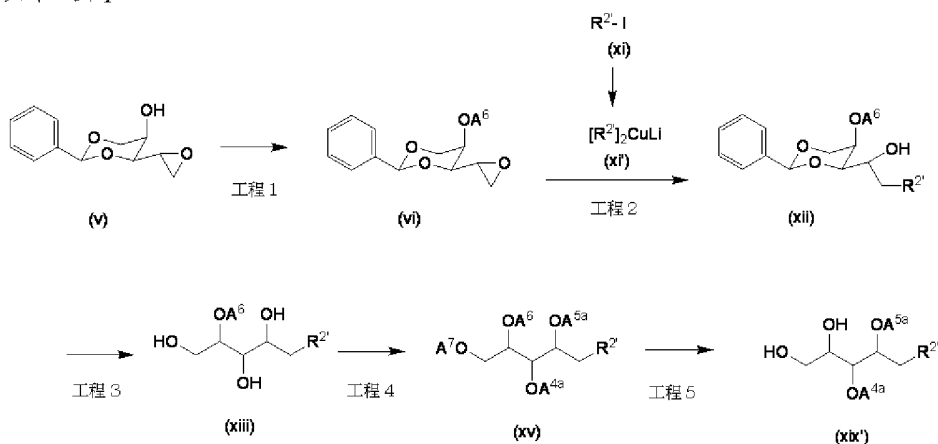
[0129] 化合物 (iii') は、常法によって単離することができ、例えば陽イオン交換樹脂で酸性にした後、濾過し、濃縮して精製してもよい。

[0130] スキーム 1 記載の化合物 (xix) は、例えば下記スキーム 4 に示す方法により製造することができる。化合物 (xix') は化合物 (xix) に含まれる。

[0131]

[化13]

スキーム 4



[0132] (各式中、A⁶及びA⁷は水酸基の保護基を示し、R^{2'}は、炭素数1～19の炭化水素基を示し、その他の記号は前述と同義を示す。)

原料化合物(v)は、K. Murata, T. Toba, K. Nakanishi, B. Takahashi, T. Yamamura, S. Miyake, and H. Annoura, J. Org. Chem. 2005, 70, 2398-2401に記載の方法又はこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0133] A⁶で示される水酸基の保護基としては、例えば、4-メトキシベンジル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられ、A⁷で示される水酸基の保護基としては、例えば、t-ブチルジメチルシリル、TMS、t-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。R^{2'}で示される「炭素数1～19の炭化水素基」としては、R²について例示した炭化水素基のうち、炭素数20の炭化水素基を除いたものと同様のものが例示される。スキーム4の各式中、-CH₂-R^{2'}で示される基はR²に包含される。

[0134] 工程1は、化合物(v)の水酸基を保護して化合物(vi)を得る工程である。例えば、A⁶が4-メトキシベンジルである場合、化合物(v)と4-メトキシベンジルハライド(例えば、4-メトキシベンジルクロライド)を塩基の存在下で反応させることにより、化合物(vi)を得ることができる。

[0135] 4-メトキシベンジルハライドの使用量は、化合物(v)に対して通常1～2当量である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウ

ム、 $n\text{-BuLi}$ 、DBU等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(v)に対して通常1~2当量である。溶媒としては、例えば、DMF、THF、HMPA等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(v) 1mmolに対して、通常0.2~100mlである。反応温度は通常-20~100℃、反応時間は通常30分~24時間である。

[0136] 化合物(vi)は、常法によって単離することができ、例えば、反応液に氷を加え、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより、化合物(vi)を得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0137] 工程2は、化合物(vi)のオキシラン環の開環と同時に $R^{2'}$ を導入して、化合物(xii)を得る工程である。例えば、化合物(xi)に $t\text{-BuLi}$ およびCuIを加えて反応させて得られた化合物(xi')と化合物(vi)を反応させることにより、化合物(xii)を得ることができる。

[0138] まず、化合物(xi')を得る反応について説明する。 $t\text{-BuLi}$ の使用量は、化合物(xi)に対して通常2~3当量である。CuIの使用量は、化合物(xi)に対して通常0.5~0.6当量である。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ペンタン、THF、ヘキサン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(xi) 1mmolに対して通常0.2~50mlである。反応温度は通常-78~60℃、反応時間は通常5分~24時間である。

[0139] 上記のようにして得られた化合物(xi')を含む反応液に化合物(vi)を添加することで化合物(xii)を得ることができる。化合物(vi)の使用量は、化合物(xi')に対して通常0.4~2当量である。溶媒としては、上記化合物(xi')を得る反応と同様のものが挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(vi) 1mmolに対して通常0.2~50mlである。反応温度は通常-78~40℃、反応時間は通常30分~24時間である。

[0140] 化合物(xii)は常法によって単離することができ、例えば、反応液を

酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより、化合物 (x i i) を得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0141] 工程3は、化合物 (x i i) の1, 3-ジオキサン環を、酸を用いて開環させ、化合物 (x i i i) を得る工程である。

[0142] 酸としては、例えば、パラトルエンスルホン酸一水和物 ($p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$)、含水酢酸、希塩酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物 (x i i) に対して通常0.1~1当量である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、アセトン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x i i) 1mmolに対して通常0.2~100mlである。反応温度は通常0~80°C、反応時間は通常30分~24時間である。

[0143] 化合物 (x i i i) は常法により単離することができ、例えば、飽和重曹水で塩基性にした後、濃縮し、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより化合物 (x i i i) を得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0144] 工程4は、化合物 (x i i i) の水酸基を保護して化合物 (x v) を得る工程である。まず、化合物 (x i i i) の第1級水酸基を保護（即ち -OH に -OAc に変換）した後、第2級水酸基を保護（即ち -OH に -OAc 及び -OAc に変換）する。化合物 (x i i i) の第1級水酸基を保護（即ち -OH に -OAc に変換）した化合物を以下、化合物 (x i v) という。

[0145] まず、化合物 (x i i i) の第1級水酸基の保護について説明する。例えば Ac で示される保護基が t -ブチルジメチルシリルである場合、化合物 (x i i i) を塩基の存在下、 t -ブチルジメチルシリルハライド（例えば、 t -ブチルジメチルシリルクロリド）と反応させて化合物 (x i v) を得ることができる。

[0146] t -ブチルジメチルシリルハライドの使用量は化合物 (x i i i) に対して通常1~1.5当量である。塩基としては、例えば、 N,N -ジメチル-4-アミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。塩基の

使用量は、化合物 (x i i i) に対して通常 1 ~ 2 当量である。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、THF、ベンゼン等を挙げることができる。溶媒の使用量は、化合物 (x i i i) 1 mmol に対して通常 0.2 ~ 100 ml である。反応温度は通常 0 ~ 80 °C であり、反応時間は通常 30 分 ~ 24 時間である。上記反応により得られる化合物 (x i v) は常法により単離することができ、例えば、溶媒で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0147] 得られた化合物 (x i v) の水酸基を保護して化合物 (x v) を得ることができる。例えば、保護基がイソプロピリデンである場合、化合物 (x i v) と 2, 2-ジメトキシプロパンを酸の存在下で反応させて化合物 (x v) を得ることができる。

[0148] 2, 2-ジメトキシプロパンの使用量は、化合物 (x i v) 1 mmol に対して通常 0.1 ml ~ 大過剰である。酸としては、例えば、パラトルエンスルホン酸一水和物 (p-TsOH · H₂O)、カンファースルホン酸 (CSA) 等が挙げられる。酸の使用量は化合物 (x i v) に対して通常 0.01 ~ 0.1 当量である。反応は溶媒を用いずに行なうことができるが、溶媒を用いる場合は、例えば、アセトン、ジクロロメタン、THF 等が挙げられる。反応温度は通常 0 ~ 60 °C、反応時間は通常 10 分 ~ 24 時間である。

[0149] 化合物 (x v) は常法により単離することができ、例えば、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0150] 工程 5 は、化合物 (x v) の保護基 A⁶ 及び A⁷ を除去して化合物 (x i x') を得る工程である。-OA⁶ が結合する不斉炭素の立体配置の反転が必要ない場合は、A⁶ 及び A⁷ の脱保護は自体公知の方法に従って 1 度に行なっても良いが、後述のスキーム 7 記載の反転反応を行なう場合は A⁶ を除去した後、反転させ、その後 A⁷ を除去しても良い。化合物 (x v) の保護基 A⁶ のみを除去した化合物 (即ち、化合物 (x v) 中の -OA⁶ を -OH に変換した化

合物)を以下、化合物(x v i)という。

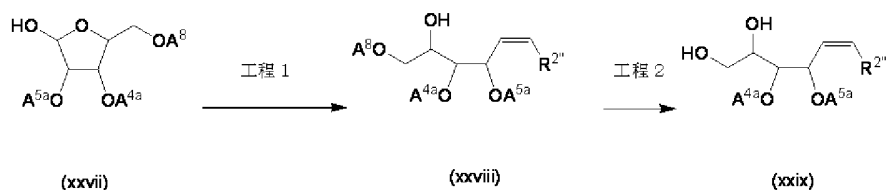
- [0151] まず、A⁶の脱保護について説明する。例えば、化合物(x v)とH₂Oを、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)等の酸化剤を反応させて、化合物(x v i)を得ることができる。
- [0152] H₂Oの使用量は、化合物(x v) 1 mmolに対して通常0.1~10 mlである。酸化剤としては、例えば、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)が挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物(x v)に対して通常1~3当量である。溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジオキサン、THF等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(x v) 1 mmolに対して通常0.2~100 mlである。反応温度は通常0~50℃、反応時間は通常15分~24時間である。
- [0153] 化合物(x v i)は、常法により単離することができ、例えば、溶媒で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。
- [0154] 次に化合物(x v i)のA⁷を除去して、化合物(x i x')を得ることができる。例えば、A⁷がt-ブチルジメチルシリル基の場合は化合物(x v i)に、シリル基の除去剤を作用させてシリル基を除去し、化合物(x i x')を得ることができる。シリル基の除去剤としては、例えば、フッ化4級アンモニウム塩(例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド(n-Bu₄NF))、HF-ピリジン、HF-トリエチルアミン、酢酸、希塩酸等が挙げられる。シリル基の除去剤として上記フッ化物を用いる場合、フッ化物の使用量は化合物(x v i)に対して通常1~2当量である。シリル基を除去する際の溶媒としては、例えばTHF、ジオキサン、酢酸エチル、ピリジン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(x v i) 1 mmolに対して通常0.2~100 mlである。反応温度は通常0~50℃、反応時間は通常5分~24時間である。
- [0155] 化合物(x i x')は、常法により単離することができ、例えば、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0156] スキーム 1 の化合物 (x i x) は、下記スキーム 5 の方法により製造することもできる。化合物 (x x i x) は化合物 (x i x) に包含される。

[0157] [化14]

スキーム 5



[0158] (各式中、 A^8 は水酸基の保護基を表し、 $R^{2'}$ は炭素数 1～18 の炭化水素基を表し、その他の記号は前述と同義を示す。)

A^8 で示される水酸基の保護基としては、例えば *t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。 $R^{2'}$ で示される「炭素数 1～18 の炭化水素基」としては、 R^2 について例示した炭化水素基のうち、炭素数 20 および 19 の炭化水素基を除いたものと同様のものが例示される。スキーム 5 の各式中、 $-CH=CH-R^{2'}$ で示される基は R^2 に包含される。

[0159] 原料化合物 (x x v i i) は、J. C. Tadav, S. Pamu, D. C. Bhunia, S. Pabberaja, Synlett. 2007, 992-994に記載の方法又はこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0160] 工程 1 は、化合物 (x x v i i) のオキソラン環の開環と同時に $=CH-R^{2'}$ 基を導入して化合物 (x x v i i i) を得る工程である。例えば、化合物 (x x v i i) とアルキルトリフェニルフォスフォニウム ハライド (例えば、トリデシルトリフェニルフォスフォニウム ブロマイド) を塩基存在下で反応させて、化合物 (x x v i i i) を得ることができる。

[0161] アルキルトリフェニルフォスフォニウム ハライドの使用量は、化合物 (x x v i i) に対して通常 1～10 当量である。塩基としては、例えば *n*-BuLi、*t*-BuLi 等が挙げられる。塩基の使用量は化合物 (x x v i

i) に対して通常 1 ~ 10 当量である。溶媒は、THF、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (xxvii) 1 mmol に対して通常 0.2 ~ 50 ml である。反応温度は通常 -20 ~ 30 °C、反応時間は通常 30 分 ~ 24 時間である。

[0162] 化合物 (xxviii) は、常法によって単離することができ、例えば、ヘキサン-酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0163] 工程 2 は、化合物 (xxviii) の A⁸ を除去して、化合物 (xxix) を得る工程である。例えば、A⁸ で示される保護基がシリル基である場合は化合物 (xxviii) に、シリル基の除去剤を作用させてシリル基を除去し、化合物 (xxix) を得ることができる。シリル基の除去剤としては、例えば、ハロゲン化 4 級アンモニウム塩 (例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド (n-Bu₄NF))、HF-ピリジン、HF-トリエチルアミン、BF₃-OEt₂ 等が挙げられる。シリル基の除去剤の使用量は、化合物 (xxviii) に対して通常 1 ~ 2 当量である。シリル基を除去する際の溶媒としては、例えば THF、ジオキサン、ジエチルエーテル等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (xxviii) 1 mmol に対して通常 0.2 ~ 100 ml である。反応温度は通常 0 ~ 50 °C、反応時間は通常 5 分 ~ 24 時間である。

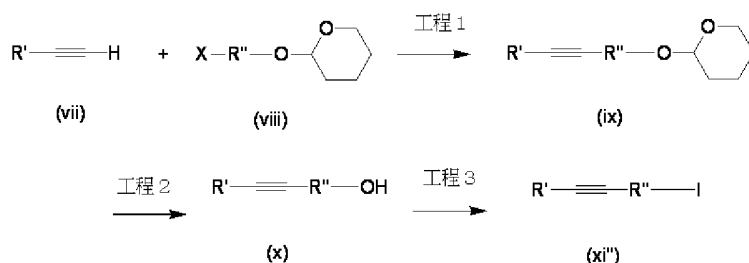
[0164] 化合物 (xxix) は、常法により単離することができ、例えば、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0165] スキーム 4 の化合物 (xi) は、例えば下記スキーム 6 の方法又はこれに準ずる方法により製造することができる。化合物 (xi') は化合物 (xi) に包含される。

[0166]

[化15]

スキーム 6



[0167] (各式中、Xはハロゲン原子、R' は炭素数 1 ～ 9 のアルキル基を示し、R'' は炭素数 2 ～ 10 のアルキル基を表す。)

Xで示されるハロゲン原子としては、臭素、塩素、ヨウ素等(但し、化合物(viii)のX)が挙げられる。

[0168] 原料化合物(viii)は、市販品(例えば、東京化成工業株式会社製)を用いることもできる。原料化合物(viii)は、J. Muller, M. Brunnbauer, M. Schmidt, A. Terfort, Synthesis. 2005, 998-1004に記載の方法又はこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0169] 工程1は、化合物(viii)と化合物(viii)を塩基存在下で反応させて化合物(ix)を得る工程である。

[0170] 化合物(viii)の使用量は、化合物(viii)に対して通常0.5～2当量である。塩基としては例えばn-BuLi、水素化ナトリウム、水素化カリウム、DBU等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(viii)に対して通常1～2当量である。溶媒としては、例えばヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)とテトラヒドロフラン(THF)の混合溶液、THF、ジエチルエーテル、ヘキサン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(viii) 1mmolに対して通常0.2～50mlである。反応温度は通常-78～30℃、反応時間は通常10分～24時間である。

[0171] 化合物(ix)は常法により単離することができ、例えば、飽和塩化アンモニウム水で過剰の塩基を中和し、エーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮することにより得ることができ

る。必要により更に精製しても良い。

[0172] 工程2は、化合物 (i x) のテトラヒドロピラニルオキシ基を酸存在下で水酸基に変換して化合物 (x) を得る工程である。

[0173] 酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸1水和物、ピリジウムp-トルエンスルホン酸塩、酢酸、希塩酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物 (i x) に対して通常0.001~1当量である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THFが挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (i x) 1mmolに対して通常0.2~100mlである。反応温度は通常0~80℃、反応時間は通常10分~24時間である。

[0174] 化合物 (x) は、常法により単離することができ、例えば、飽和重曹水を加え、濃縮し、ヘキサン抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

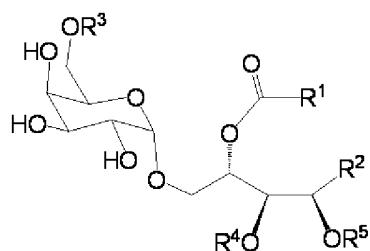
[0175] 工程3は、化合物 (x) の水酸基をヨウ素に変換して化合物 (x i'') を得る工程である。例えば、化合物 (x) を塩基存在下、活性化剤 (例えば、塩化メタンスルホニル (MsCl)) と反応させて水酸基を活性化し、得られた生成物をNaIと反応させて、化合物 (x i'') を得ることができる。

[0176] まず、水酸基の活性化について説明する。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、DMA P等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (x) に対して通常1~3当量である。塩化メタンスルホニル等の活性化剤の使用量は、化合物 (x) に対して通常1~1.5当量である。溶媒としてはジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x) 1mmolに対して通常0.5~50mlである。反応温度は通常0~40℃、反応時間は通常10分~24時間である。得られた生成物は常法により単離することができ、例えば、溶媒で希釈し、濃縮し、ヘキサン抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。

[0177] 次に得られた生成物を NaI と反応させて、化合物 (xi') を得ることができる。NaI の使用量は、化合物 (x) に対して通常 1 ～ 5 当量である。溶媒としては例えばアセトン、THF、ジエチルエーテル等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x) 1 mmol に対して通常 0.5 ～ 100 ml である。反応温度は通常 0 ～ 180 °C (溶媒がアセトンの場合、通常 0 ～ 80 °C)、反応時間は通常 15 分 ～ 24 時間である。

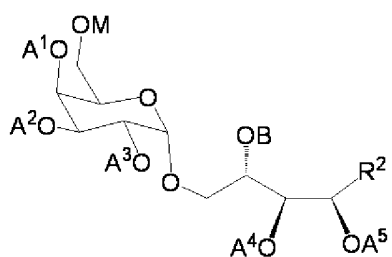
[0178] 化合物 (xi') は常法により単離することができ、例えば、ヘキサンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して得ることができる。必要により更に精製しても良い。

[0179] [化16]



[0180] の立体構造を有する化合物 (I) 及び

[0181] [化17]



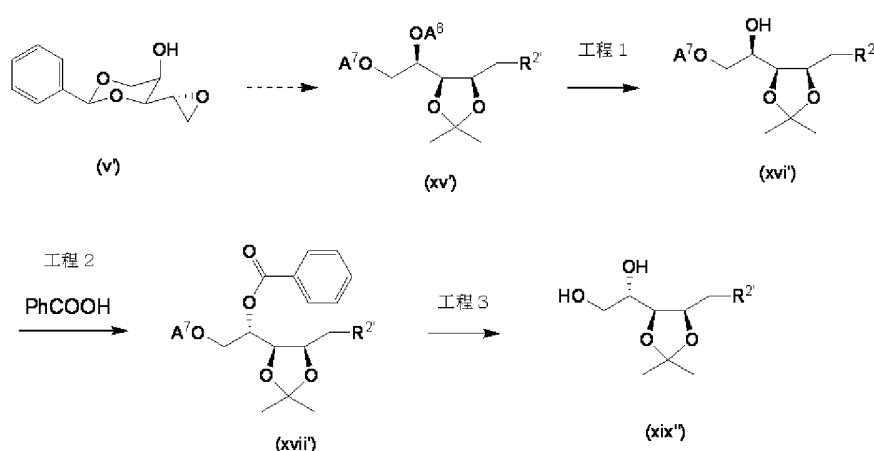
[0182] の立体構造を有する化合物 (II) は、下記スキーム 7 に従って得られる化合物 (xix') を前述のスキーム 1 の反応の化合物 (xix) として用いることで製造することができる。また、該立体構造を有する化合物 (I) 及び化合物 (II) は、下記スキーム 8 に従って得られる化合物 (xxix') を前述のスキーム 1 の反応の化合物 (xix) として用いることで製造することもできる。

[0183] スキーム 7 および 8 は、スキーム 1 における化合物 (xix) の A^{4a}、A⁵

^aがイソプロピリデンである場合を例示するが、イソプロピリデン以外のA^{4a}及びA^{5a}が一緒になって形成する水酸基の保護基、イソプロピリデン以外の炭素数1～5の2価の炭化水素基である場合もスキーム7及び8に準じて上記立体構造を有する化合物(I)及び化合物(II)を製造することができる。

[0184] [化18]

スキーム7



[0185] (各式中、各記号は前述と同義を示す。)

原料化合物(v')はK. Murata, T. Toba, K. Nakanishi, B. Takahashi, T. Yamamura, S. Miyake, and H. Annoura, J. Org. Chem. 2005, 70, 2398-2401に従って得ることができる。

[0186] 工程1では、化合物(v')を、前記スキーム4の工程1～4と同様の反応に付して得られる化合物(xv')を、スキーム4の工程5のA⁶の脱保護反応と同様の反応に付すことにより、化合物(xvi')を得ることができる。

[0187] 工程2は、化合物(xvi')の水酸基をアゾカルボン酸エステル(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル)及びトリフェニルホスフィンの存在下に安息香酸と反応させることで、化合物(xvi')の水酸基の結合する炭化水素の立体配置が反転した化合物(xvii')を得ることができる。

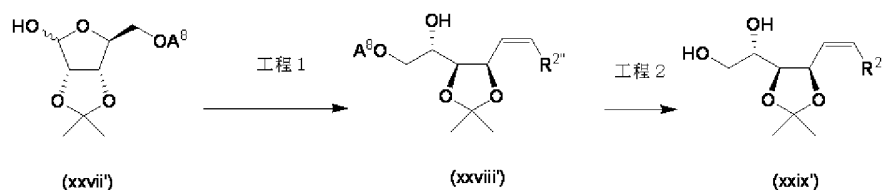
[0188] 安息香酸の使用量は、化合物(xvi')に対して通常1～5当量である

。アゾカルボン酸エステルの使用量は、化合物 (x v i') に対して通常 2 ~ 5 当量である。トリフェニルホスフィンの使用量は、化合物 (x v i') に対して通常 2 ~ 6 当量である。溶媒としては、例えば T H F、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (x v i') 1 m m o l に対して通常 1 ~ 1 0 0 m l である。反応温度は通常 - 7 8 ~ 5 0 °C、反応時間は通常 3 0 分 ~ 2 4 時間である。化合物 (x v i i') は必要により精製しても良い。

[0189] 工程 3 は、A⁷ 及びベンゾイルオキシ基を除去する工程である。該工程は前記スキーム 4 の工程 5 に準じて行なうことができる。

[0190] [化19]

スキーム 8



[0191] (各式中、各記号は前述と同義を示す。)

原料化合物 (x x v i i') は J. C. Tadav, S. Pamu, D. C. Bhunia, S. Pabberaja, Synlett. 2007, 992-994 に従って得ることができる。

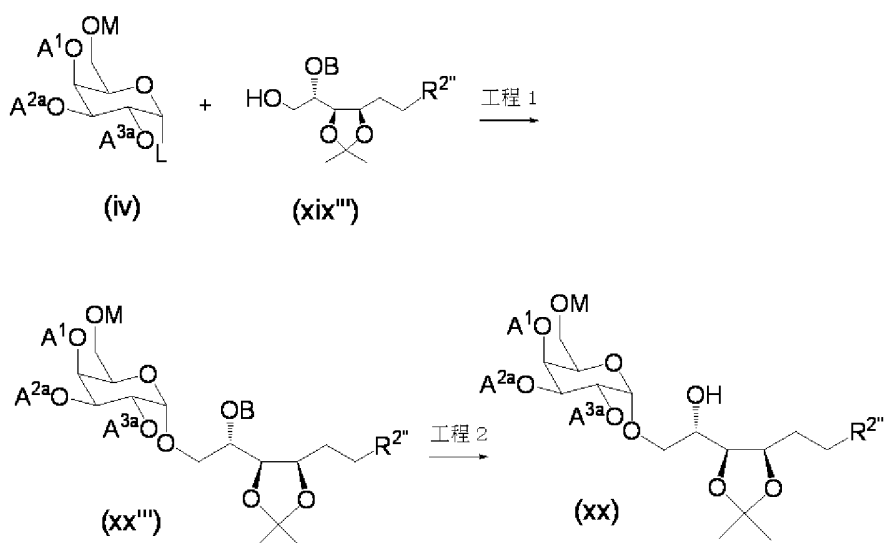
[0192] 工程 1 及び 2 は前記スキーム 5 に準じて行なうことができる。

[0193] スキーム 1 の化合物 (x x) は、例えば下記スキーム 9 の方法又はこれに準ずる方法により製造することもできる。

[0194]

[化20]

スキーム 9



[0195] (各式中、各記号は前述と同義を示す。)

工程 1 は、上記スキーム 2 で得られた化合物 (iv) と、下記スキーム 10 で得られた化合物 (xi''') とを、溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銀、モレキュラーシーブの存在下で反応させて、化合物 (xx''') を得る工程である。該工程は前記スキーム 1 の工程 1 に準じて行なうことができる。

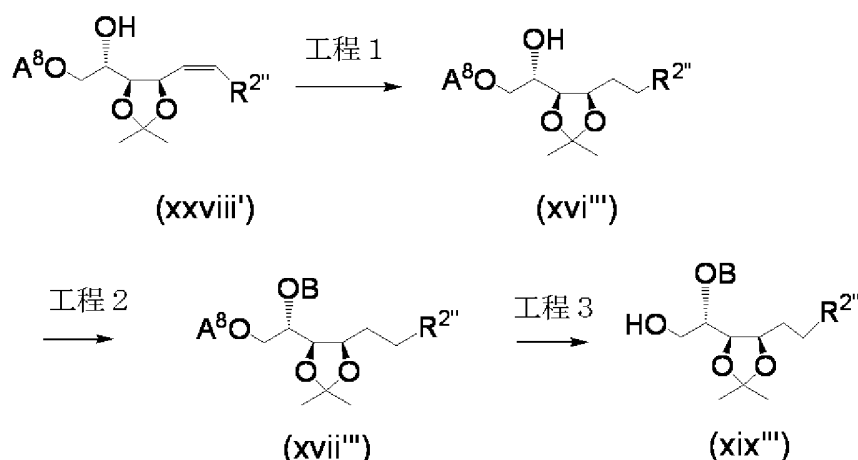
[0196] 工程 2 は、化合物 (xx''') の水酸基の保護基 B を除去して化合物 (xx) を得る工程である。該工程は前記スキーム 4 の工程 5 に準じて行なうことができる。

[0197] スキーム 9 の化合物 (xi''') は、例えば下記スキーム 10 の方法又はこれに準ずる方法により製造することができる。

[0198]

[化21]

スキーム 10



[0199] (各式中、各記号は前述と同義を示す。)

工程 1 は、スキーム 8 の工程 1 で得られた化合物 (xxviii') の不飽和結合を、溶媒中、水素雰囲気下、触媒を用いて還元して、化合物 (xvi''') を得る工程である。触媒としては、Pd(OH)₂炭素、Pd 炭素、Pd ブラック等が挙げられる。触媒の使用量は、化合物 (xxviii') 1 mmol に対して、通常 50 mg ~ 500 mg である。溶媒としては、例えば、トリクロロメタン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、THF、これらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (xxviii') 1 g に対して、通常 1 ~ 100 ml である。反応温度は、通常 10 ~ 80 °C、反応時間は、通常 15 分 ~ 1 日である。

[0200] 工程 2 は、化合物 (xvi''') の水酸基を保護し、化合物 (xvii''') を得る工程である。

[0201] 化合物 (xvi''') を、溶媒中、塩基存在下で、B-L (B は前述と同義であり、L は脱離基を示す。) と反応させて、化合物 (xix''') を得ることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、THF、ベンゼン、ジエチルエーテル、これらの混合溶媒等を挙げることができる。溶媒の使用量は、化合物 (xvi''') 1 mmol に対して通常 5 ~ 50 ml である。塩基としては、例えば、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミ

ノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (x v i' ' ') に対して通常 1 ~ 5 当量である。B-L としては、例えば、t-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルフォネート、t-ブチルジメチルシリルクロリド等が挙げられる。B-L の使用量は、化合物 (x v i' ' ') に対して通常 1 ~ 5 当量である。

[0202] 工程 3 は、化合物 (x v i i' ' ') の水酸基の保護基 A⁸ を除去して、化合物 (x i x' ' ') を得る工程である。該工程は前記スキーム 4 の工程 5 に準じて行なうことができる。例えば、シリル基の除去剤として HF-ピリジン (70% HF) を用いる場合、フッ化物の使用量は化合物 (x v i i' ' ') 1 mmol に対して通常 1 ~ 2 ml であり、シリル基を除去する際の溶媒としては、ピリジンが好ましい。

[0203] 次に、本発明の医薬用途について説明する。

[0204] 本発明の化合物 (I) 又はその塩を投与することにより、APC の持つ CD1d タンパク質と複合体を形成し、複合体が NK T 細胞に提示される。NK T 細胞は、この複合体を TCR を介して認識し、それ自身の有する免疫調節能のうち、免疫細胞の働きを活性化するサイトカインの一種である IFN- γ を選択的かつ大量に産生する一方で、IL-4 の産生を抑制することが可能である。具体的には、IFN- γ / IL-4 比が 10 以上であり、従来公知の糖脂質に比べて極めて高い選択的 IFN- γ 産生が確認された (図 1 ~ 4 参照)。したがって、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、腫瘍増殖の阻害のための抗癌剤、免疫賦活剤、更には細胞増殖障害や Th1 / Th2 免疫バランスの是正のための治療に有用である。

[0205] 癌治療の対象としては、例えば、食道、胃、肝臓、膵臓、乳房、結腸、腎臓、肺 (小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む)、胆嚢、卵巣、精巣、膀胱、頸部、甲状腺、前立腺及び皮膚 (扁平上皮細胞癌を含む) の腫瘍；リンパ系統の造血腫瘍 (白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫を含む)；骨髄系統の造血腫瘍 (急性

及び慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄急性白血病を含む)
；間葉起源の腫瘍(線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む)；中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍(星状膠細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む)
；他の腫瘍(黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトア
カントーマ(keratoacanthoma)、甲状腺濾胞癌、カポージ肉腫を含む)が例
示され、これらに限定されない。

[0206] また、細胞増殖障害とは、家族性腺腫性ポリポーシス、乾癬、良性前立腺過形成、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症に関連する血管平滑細胞増殖、肺繊維症、関節炎、糸球体腎炎、術後の狭窄、再狭窄を含む概念である。

[0207] 本発明の化合物(Ⅰ)又はその塩の投与対象は、ヒト等の哺乳動物等が挙げられる。

[0208] 本発明の化合物(Ⅰ)又はその塩をヒトに投与する場合、それ自体又はそれを薬理的に許容される担体(例えば、賦形剤、希釈剤)等と混合し、経口投与剤(例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)、非経口投与剤(例えば、注射剤、坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤))等の医薬組成物として経口的又は非経口的に安全に投与することができる。これらの製剤は、従来公知の方法により製造することができる。

[0209] 注射剤としては、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射又は点滴剤等が挙げられる。注射剤は、化合物又はその塩を可溶化剤(例えば、 β -シクロデキストリン類)、分散剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム)、保存剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖)等とともに常法に従って水性注射剤にすることもできる。また、植物油(例えば、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油)、プロピレングリコール等に溶解、懸濁又は乳化して油性注射剤にすることもできる。

[0210] 経口投与剤は、化合物又はその塩に、例えば、賦形剤(例えば、乳糖、白

糖、デンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース）又は滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール）等を適宜添加して圧縮成形し、次いで必要に応じてヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティングを施すことにより製造することもできる。坐剤は、化合物又はその塩と、非刺激性の賦形剤（例えば、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸のグリセライド）とを混合して製造することができる。

- [0211] 本発明の化合物（I）又はその塩の投与量は、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、患者（成人、体重約60 kg）一人あたり、通常、1日0.01～100 mg/kg体重、好ましくは0.01～50 mg/kg体重、より好ましくは0.01～20 mg/kg体重であり、これを1回から数回に分けて経口又は非経口投与することができる。

実施例

- [0212] 以下、本発明を製造例、実施例、参考例、試験例によって更に具体的に説明するが、本発明は以下に限定されるものではない。
- [0213] 本明細書における略号の意味は以下の通りである。
- [0214] mp：融点
IR：赤外分光法スペクトル
EIMS：エレクトロインパクト質量分析法スペクトル（Electron Impact Mass Spectrometry）
ESIMS：エレクトロスプレーイオン化質量分析法スペクトル
HREIMS：高分解能エレクトロインパクト質量分析法スペクトル
Calcd.：計算値
Found.：実測値
NMR：核磁気共鳴スペクトル
Hz：ヘルツ

J : カップリング定数
m : マルチプレット
q : クワルテット
t : トリプレット
t d : トリプルダブレット
d : ダブレット
d d : ダブルダブレット
d t : ダブルトリプレット
s : シングレット
b r : ブロード
C D C l ₃ : 重クロロホルム
B n : ベンジル基
B u : ブチル基
M e : メチル基
P h : フェニル基
T s : トシル基
A g O T f : トリフルオロメタンスルホン酸銀
T B D M S : t - ブチルジメチルシリル基
T M S : トリメチルシリル基
P M B : p - メトキシベンジル基
H M P A : ヘキサメチルリン酸トリアミド
D D Q : 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン
D B N : ジアザビスクロノネン
D B U : ジアザビスクロウンデセン
P M P : 4 - メトキフェニル (p - メトキフェニル)
P M B : 4 - メトキシベンジル (p - メトキシベンジル)
D M A P : N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン
H F : フッ化水素酸

NBS : N-ブロモスクシンイミド

WSC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド

THF : テトラヒドロフラン

CSA : カンファースルホン酸

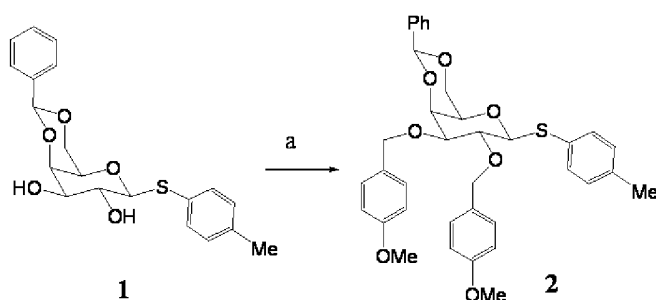
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

室温 : 20~30℃

[0215] 製造例 1

4-メチルフェニル 4, 6-O-ベンジリデン-2, 3-ジ-O-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド(化合物2)の合成

[0216] [化22]



[0217] (工程 a)

ペンター-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノース等を原料として得られる文献既知化合物 (O. Plettenburg, V. Bodmer-Narkevitch and C-H. Wong, J. Org. Chem. 2002, 67, 4559-4564.) 4-メチルフェニル 4, 6-O-ベンジリデン-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド(化合物1)(13.28 g、35.47 mmol)と4-メトキシベンジルクロライド(11.65 g、73.39 mmol)、テトラブチルアンモニウムイオダイド(0.6 g、1.62 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(100 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%オイル分散、3.12 g、78.00 mmol)を加えた。65℃に加温して45分間、更に70℃15分間攪拌した。室温下、氷(100 g)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽

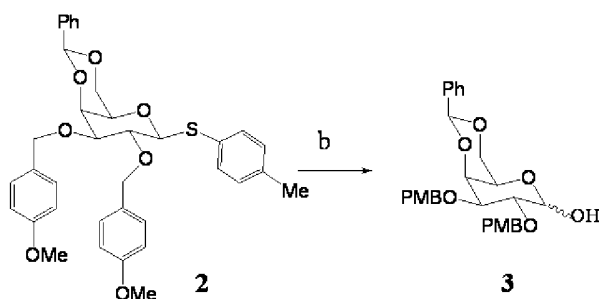
和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、粗結晶を得た。この粗結晶を加熱下、酢酸エチル（30 ml）に溶解しヘキサンを加え、再結晶し、濾取し、表題化合物 2（17.6 g、81%）を得た。

mp 143–145°C. IR ν_{\max} (KBr) 3000–2850, 1614, 1586 (w), 1515 cm^{-1} . 270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 3.39 (1H, bs), 3.58 (1H, dd, $J=3.2$, 9.2 Hz), 3.78–3.85 (7H, m, containing two 3H singlets at 3.79 and 3.81 ppm), 4.10 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 4.62–4.65 (4H, m), 5.47 (1H, s), 6.80–6.90 (4H, m), 7.00 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.25–7.55 (9H, m), 7.60 (2H, d, $J=7.8$ Hz). EIMS; m/z 614 $[\text{M}]^+$. HREIMS, Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{S}$: 614.2338. Found: 614.2339.

[0218] 製造例 2

4, 6-*O*-ベンジリデン-2, 3-ジ-*O*-4-メトキシベンジル- α , β -D-ガラクトピラノース(化合物 3)の合成

[0219] [化23]



[0220] (工程 b)

化合物 2（24.00 g、39.04 mmol）のアセトン（800 ml）溶液に *N*-ブロモスクシンイミド（NBS）（8.40 g、47.20 mmol）を -20°C で加え 45 分間攪拌した。飽和重曹水（100 ml）を加え、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサン（1 : 1）から再結晶し、表題化合物 3（19.20 g、96%）を得た。

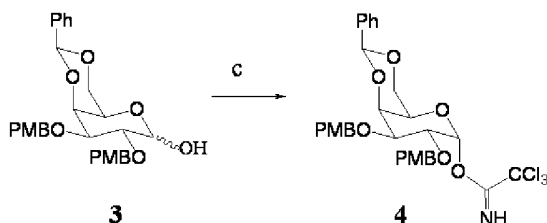
mp 130–134 $^\circ\text{C}$. IR ν_{\max} (KBr) 3419 (br), 3000–2835, 1710, 1613, 1586 (w)

), 1514 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.94 (1H, bs, OH), 3.80 (6H, s), 3.83–4.23 (6H, m), 4.60–4.82 (4H, m), 5.31 (1H, bs, anomeric H), 5.48 (1H, s), 6.85–6.87 (4H, m), 7.26–7.38 (7H, m), 7.51–7.54 (2H, m). EIMS; m/z 508 $[\text{M}]^+$. HREIMS, Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_8$: 508.2097; Found: 508.2094.

[0221] 製造例 3

トリクロロアセトイミドイル 4, 6-*O*-ベンジリデン-2, 3-ジ-*O*-(4-メトキシベンジル)- α -D-ガラクトピラノシド(化合物 4)の合成

[0222] [化24]



[0223] (工程 c)

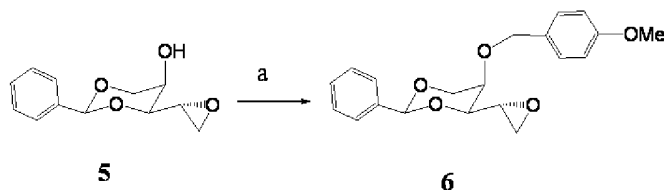
化合物 3 (1.87 g, 5.00 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に Cl_3CCN (7.22 g, 50 mmol) と炭酸セシウム (810 mg, 2.50 mmol) を加え、24 時間室温で攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、表題化合物 4 (19.20 g, 96%) を得た。このものは精製することなく次の反応に使用した。

IR ν_{max} (KCl) 3337 (w), 3000–2840 (w), 1732, 1672, 1613, 1586, 1514 cm^{-1} . 270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.80 (6H, s), 3.88–4.24 (6H, m), 4.68–4.74 (4H, m), 5.50 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=3.2$ Hz, anomeric H), 6.81–6.85 (4H, m), 7.23–7.32 (7H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 8.55 (1H, s).

[0224] 製造例 4

4, 5-アンヒドロ-1, 3-*O*-ベンジリデン-2-*O*-(4-メトキシベンジル)-D-アラビトール(化合物 6)の合成

[0225] [化25]



[0226] (工程 a)

D-アラビトール等を原料として得られる文献既知化合物 (K. Murata, T. Toba, K. Nakanishi, B. Takahashi, T. Yamamura, S. Miyake, and H. Annoura, J. Org. Chem. 2005, 70, 2398-2401.) 4, 5-アンヒドロ-1, 3- α -ベンジリデン-D-アラビトール (化合物5) (2. 23 g、10. 03 mmol) と 4-メトキシベンジルクロライド (2. 04 g、13. 03 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%オイル分散、560 mg、14. 00 mmol) を氷冷下加えた。室温3時間攪拌した。氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1、最後に3 : 2) で溶出し、表題化合物6 (3. 18 g、93%) を得た。

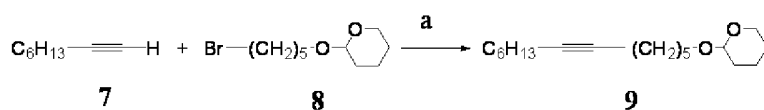
mp 108–109 °C. IR ν_{max} (KCl) 1613, 1584, 1514 cm^{-1} . 270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.83 (1H, dd, $J=2.4, 5.1$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J=4.1, 4.9$ Hz), 3.34 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J=1.6, 5.9$ Hz), 3.81 (1H, s), 3.91 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 4.78 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.32–7.35 (5H, m), 7.49–7.53 (2H, m). FABMS; m/z 342 $[\text{M}]^+$. HRFABMS, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 342.1467. Observed: 342.1468. Anal. Found, C, 69.58; H, 6.66. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 70.16; H, 6.48.

[0227] 製造例 5

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6-トリデシン (化合物9) の合成

[0228]

[1726]



[0229] (工程 a)

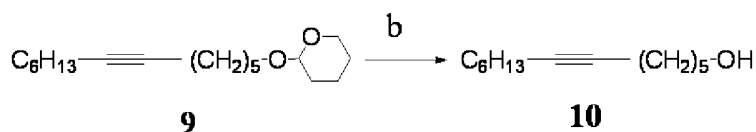
1-オクチン（化合物7）（7.40g、113.43mmol）をヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）（150ml）とテトラヒドロフラン（THF）（300ml）の溶液に-40℃でn-ブチルリチウム（n-BuLi）（1.6Mヘキサン溶液、85.0ml、136mmol）を滴下した。1時間この温度で攪拌した後、この溶液に文献既知化合物（J. Muller, M. Brunnbauer, M. Schmidt, A. Terfort, Synthesis. 2005, 998-1004.）1-ブロモ-5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）ペンタン（化合物8）（28.3g、136mmol）のTHF（50ml）溶液をゆっくり滴下した。室温で一夜（16時間）攪拌した。飽和塩化アンモニウム水で過剰の塩基を中和し、エーテルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル（19：1）で溶出し、表題化合物9（20.6g、65%）を得た。

IR ν_{max} (KCl) 2934, 2859 cm^{-1} . 270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.21–1.90 (20H, m), 2.10–2.16 (4H, m), 3.38 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J=3.0, 3.8 Hz). EIMS; m/z 195, 280 $[\text{M}]^+$. HREIMS, Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 280.2402. Observed: 280.2384.

[0230] 製造例 6

1-ヒドロキシ-6-トリデシン（化合物10）の合成

[0231] [化27]



[0232] (工程b)

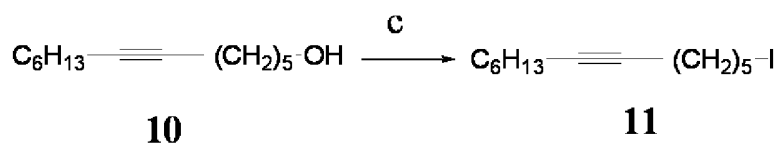
化合物 9 (7.40 g、26.39 mmol) と p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (350 mg、1.84 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液を 6 時間室温攪拌後、飽和重曹水 (40 ml) を加え、減圧下濃縮し、ヘキサン抽出した。有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1) で溶出し、油状化合物として、表題化合物 10 (5.04 g、97%) を得た。

IR ν_{\max} (KCl) 3338, 2931, 2859 cm^{-1} . 270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20–1.63 (14H, m), 2.10–2.20 (4H, m), 3.60–3.70 (2H, m).

[0233] 製造例 7

1-ヨード-6-トリデシン (化合物 11) の合成

[0234] [化28]



[0235] (工程 c)

化合物 10 (5.05 g、25.72 mmol) とトリエチルアミン (Et_3N) (6.50 g、64.31 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (MsCl) (3.68 g、32.15 mmol) を 0°C で加え 30 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をアセトン (250 ml) に溶解し、 NaI (7.70 g、51.37 mmol) を加え、一夜 (16 時間) 還流した。減圧濃縮後ヘキサン溶液とした。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1) で溶出し、油状化合物として、表題化合物 11 (6.54 g、83%) を得た。

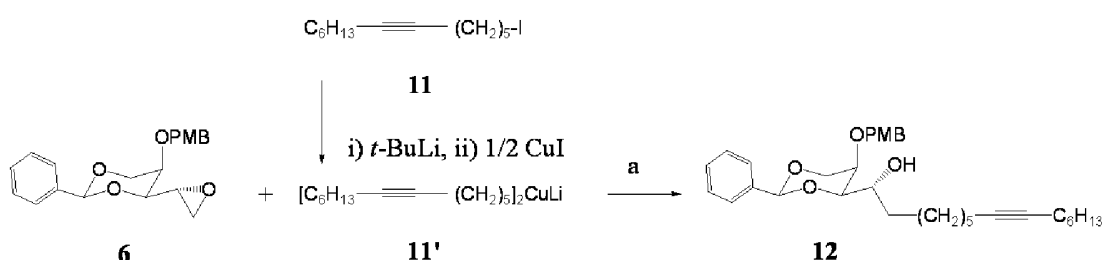
IR ν_{\max} (KBr) 2930, 2857 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, J

=6.8 Hz), 1.23–1.54 (12H, m), 1.81–1.87 (2H, m), 2.11–2.20 (4H, m), 3.19 (1H, t, J=7.0 Hz). EIMS: m/z 306 $[M]^+$. HREIMS: Calcd. for $C_{18}H_{32}I$: 306.0835. Observed: 306.0834.

[0236] 製造例 8

(2R, 3R, 4R)–1, 3–O–[(S)–ベンジリデン]–4–ヒドロキシ–2–(4–メトキシベンジルオキシ)–11–オクタデシン (化合物 12) の合成

[0237] [化29]



[0238] (工程 a)

化合物 11 (4.55 g、14.86 mmol) のジエチルエーテル–ペンタン (1 : 1、35 ml) 溶液に $t-BuLi$ (1.5 M ペンタン溶液、24 ml、36.0 mmol) を $-78^\circ C$ でアルゴン気流中に加えた。5 分後、室温下で 1 時間攪拌した後この溶液を CuI (1.42 g、7.43 mmol) の THF (15 ml) 懸濁液に $-40^\circ C$ でアルゴン気流中に加えた。この溶液を $-30^\circ C$ で 30 分間攪拌した後、化合物 6 (2.54 g、7.43 mmol) の THF (20 ml) 溶液を上記で得られたジアルキルキュープレイト (化合物 11') 溶液に $-20^\circ C$ で滴下した。一夜 (16 時間) 室温で攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン–酢酸エチル (4 : 1、更に 2 : 1) で溶出し、綿状結晶として表題化合物 12 (3.63 g、94%) を得た。

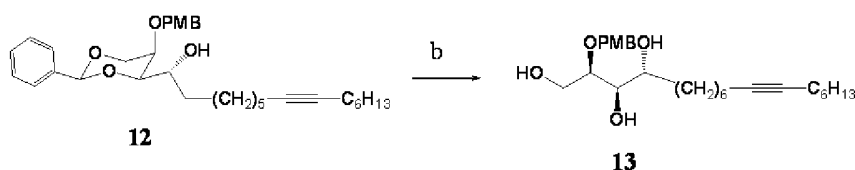
mp $80-81^\circ C$ (from hexane–EtOAc=3:1). IR $\nu_{max}(KCl)$ 3451, 3000, 2932, 2854, 1610, 1585, 1511 cm^{-1} . 400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (3H, t, J=7.

0 Hz), 1.15–1.72 (18H, m), 1.76 (1H, d, J=6.0 Hz, OH), 2.10–2.15 (4H, m), 3.56 (1H, s), 3.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.90 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=12.6 Hz), 4.42 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.52 (1H, d, J=12.6 Hz), 4.82 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.56 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.30–7.38 (5H, m), 7.52 (2H, m). FABMS (positive-ion): m/z 522 [M]⁺. HRFABMS (positive-ion): Calcd. for C₃₃H₄₆O₅: 522.3345. Observed: 522.3352. Anal. Calcd. for C₃₃H₄₆O₅: C, 75.83; H, 8.87. Found: C, 75.68; H, 8.92.

[0239] 製造例 9

(2R, 3R, 4R)-1, 3, 4-トリヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-11-オクタデシン (化合物13) の合成

[0240] [化30]



[0241] (工程b)

化合物 12 (3.05 g、5.83 mmol) のメタノール (180 ml) 溶液にパラトルエンスルホン酸一水和物 ($p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) (300 mg、1.58 mmol) を加え、2 時間室温で攪拌した後、飽和重曹水で塩基性とし、減圧下濃縮し酢酸エチル抽出した。有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1、1 : 1 更に 1 : 9) で溶出し、油状化合物として表題化合物 13 (2.16 g、85%) 及び回収原料 (化合物 12) (400 mg、13%) を得た。

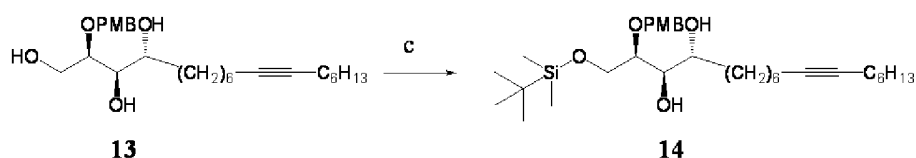
IR ν_{max} (KBr) 3323 (broad), 2929, 2855, 1613, 1585 (w), 1513 cm^{-1} . 400
MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25–1.55 (18H, m), 2.1
2–2.16 (4H, m), 2.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz, OH), 2.53 (1H, m, OH), 2.84 (1
H, d, $J=7.6$ Hz, OH), 3.57–3.60 (2H, m), 3.71 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3

81 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.51, 4.70 (2H, AB_q, J=11.2 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz). FABMS (positive-ion): m/z 433, 434, 435 [M+H]⁺. HRFABMS (positive-ion): Calcd. for C₂₆H₄₃O₅: 435.3110. Observed: 435.3110.

[0242] 製造例 10

(2R, 3R, 4R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-11-オクタデシン
(化合物14)の合成

[0243] [化31]



[0244] (工程 c)

化合物 13 (2.10 g、4.83 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に t-ブチルジメチルシリル クロリド (901 mg、5.85 mmol) と N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) (716 mg、5.80 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、溶媒層を水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) で溶出し、ガム状化合物として表題化合物 14 (2.47 g、93%) を得た。

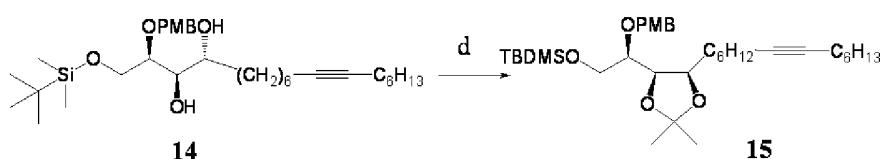
IR ν_{max} (KCl) 3504 (broad), 2934, 2859, 1614, 1515 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.25–1.60 (18H, m), 2.14 (4H, t, $J=7.0$ Hz), 2.30 (1H, d, $J=7.2$ Hz, OH), 3.50 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.84–3.89 (2H, m), 4.52, 4.71 (2H, AB-q, $J=11.2$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz). FABMS (positive-ion): m/z 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (on addition of NaI). HRFABMS (positive-ion): Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{SiNa}$: 571.3794. Observed:

579. 3753.

[0245] 製造例 1 1

(2 R, 3 R, 4 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3, 4 -
 O - イソプロピリデン - 2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 1 - オク
 タデシン (化合物 1 5) の合成

[0246] [化32]



[0247] (工程 d)

化合物 1 4 (2. 2 5 g、4. 1 0 m m o l) の 2, 2 - ジメトキシプロ
 パン (3 0 m l) 溶液に p - T s O H · H₂O (6 0 m g、0. 3 2 m m o l
) を加え、1 時間室温で攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、溶媒層を飽和重
 曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン - 酢酸エ
 チル (9 : 1) で溶出し、油状化合物として表題化合物 1 5 (2. 3 0 g、
 9 5 %) を得た。

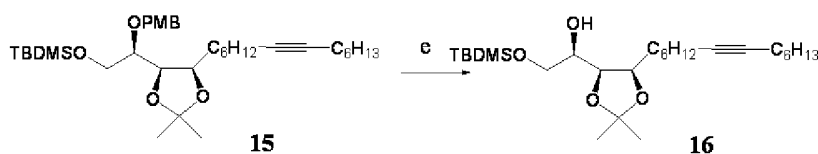
IR ν_{\max} (KCl) 2934, 2856, 1615, 1515, 1249 cm⁻¹. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃)
 δ 0.06 (6H, s), 0.89 (3H, t, J=6.8 Hz, and 9H, s), 1.25-1.65 (24H,
 m, containing two 3H, singlets at 1.35 and 1.46 ppm), 2.12-2.14 (4H,
 m), 3.51 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.14 (1H,
 m), 4.15 (1H, m), 4.63, 4.68 (2H, AB-q, J=11.6 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.
 8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz). FABMS (positive-ion): m/z 611 [M+Na]⁺ (o
 n addition of NaI). HRFABMS (positive-ion): Calcd. for C₃₅H₆₀O₅SiNa: 611
 . 4108. Observed: 611. 4108.

[0248] 製造例 1 2

(2 R, 3 S, 4 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - ヒド
 ロキシ - 3, 4 - O - イソプロピリデン - 1 1 - オクタデシン (化合物 1 6

) の合成

[0249] [化33]



[0250] (工程 e)

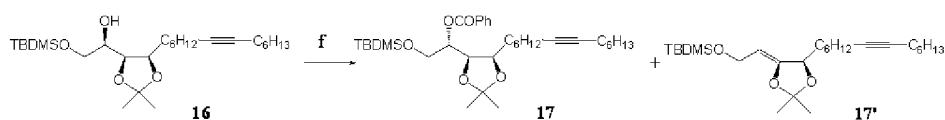
化合物 15 (2.02 g、3.68 mmol) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に H_2O (6 ml) と 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) (2.02 g、8.90 mmol) を加え、1 時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1) で溶出し、油状化合物として表題化合物 16 (1.60 g、93%) を得た。

IR $\nu_{max}(KCl)$ 3570, 2932, 2858, 1463, 1370 cm^{-1} . 400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.07 (6H, s), 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.90 (9H, s), 1.23–1.58 (23 H, m, containing two 3H, singlets at 1.34 and 1.49 ppm), 1.77 (1H, m), 2.23–2.15 (4H, m), 2.30 (1H, d, $J=5.2$ Hz, OH), 3.56–3.67 (3H, m), 4.12–4.19 (2H, m). EIMS (positive-ion): m/z 453 $[M-CH_3]^+$, 468 $[M]^+$. HREIMS (positive-ion): Calcd. for $C_{27}H_{52}O_4Si$: 468.3635. Observed: 468.3617.

[0251] 製造例 13

(2S, 3R, 4R)-2-ベンゾイルオキシ-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,4-オ-イソプロピリデン-11-オクタデシン (化合物 17) の合成

[0252] [化34]



[0253] (工程 f)

化合物 16 (1.48 g、3.15 mmol)、トリフェニルホスフィン

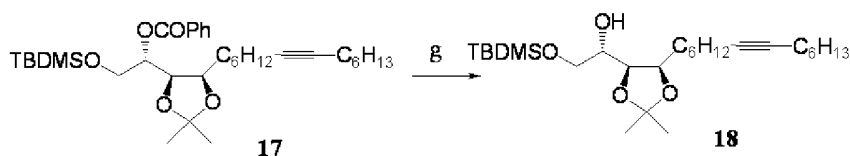
(PPh_3) (4.13 g, 15.75 mmol)、安息香酸 (PhCOOH) (1.69 g, 13.86 mmol) の THF (40 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) (2.2 M トルエン溶液、6.30 ml、13.86 mmol) を -20°C で加え、30 分後ゆっくり室温に迄昇温し、一夜 (16 時間) 攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1) で溶出し、少量の副生成物 (化合物 17') (0.26 g) を含む油状混合物として表題化合物 17 (1.32 g, 72%) を得た。この混合物はそのまま次の反応に使用した。この混合物の一部は、分離用シリカゲル TLC 板を使用して、ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1) で展開し、化合物 17 と 17' を単離精製した。

IR ν_{max} (KBr) 2932, 2844, 1724 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.03 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.12-1.55 (24H, m, containing two 3H, singlets at 1.36 and 1.45 ppm), 2.01 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 2.12 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J=4.8, 11.6$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 4.18 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.42 (1H, dd, $J=5.2, 8.8$ Hz), 5.15 (1H, m), 7.45 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=7.6$ Hz). EIMS (positive-ion): m/z 557, 572 $[\text{M}]^+$. HREIMS (positive-ion): Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$: 572.3897. Observed: 572.3896.

[0254] 製造例 14

(2S, 3S, 4R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシ-3,4-*o*-イソプロピリデン-11-オクタデシン (化合物 18) の合成

[0255] [化35]



[0256] (工程 g)

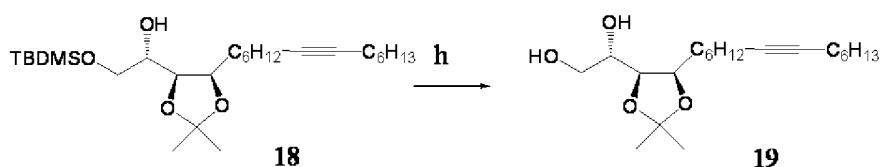
化合物 17 (1.34 g、2.34 mmol) のメタノール (72 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (NaOMe) (1 M メタノール溶液、8.0 ml、8.0 mmol) を加え、室温で一夜 (16 時間) 攪拌した。1/3 まで減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (39 : 1、更に 9 : 1) で溶出し、油状化合物として表題化合物 18 (840 mg、77%) を得た。

IR ν_{max} (KCl) 3575 (w), 2932, 2858, 1461 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.25–1.73 (24H, m, containing two 3H, singlets at 1.31 and 1.39 ppm), 2.12 (4H, t, $J=7.2$ Hz), 2.58 (1H, d, $J=4.4$ Hz, OH), 3.64–3.67 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, m). EIMS: m/z 453, 468 $[\text{M}]^+$. HREIMS: Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$: 468.3635. Observed: 468.3635.

[0257] 製造例 15

(2S, 3S, 4R)-1, 2-ジヒドロキシー-3, 4-オ-イソプロピリデン-11-オクタデシン (化合物19) の合成

[0258] [化36]



[0259] (工程h)

化合物 18 (4.34 g、9.26 mmol) の THF (85 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$) (1 M THF 溶液、15.0 ml、15.0 mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。1/3 まで減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1、更に 1 : 1) で溶

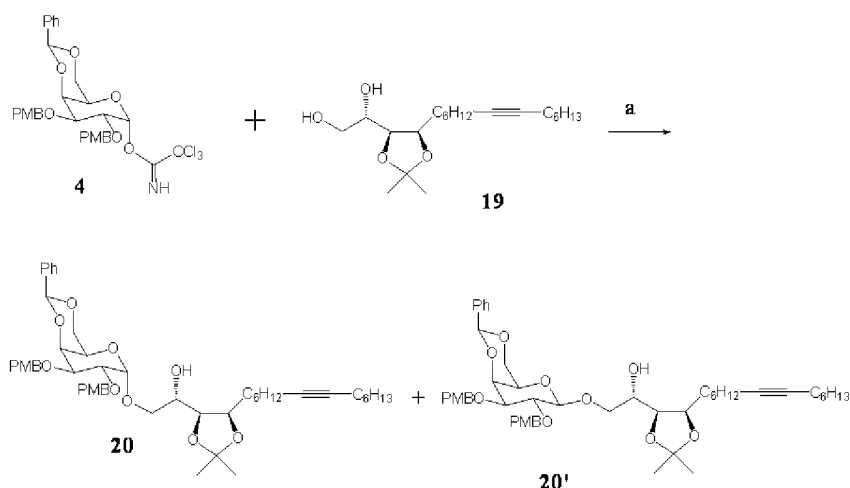
出し、油状化合物として表題化合物 19 (2.49 g、76%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3426 (broad), 2932, 2858 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20–1.75 (24H, m, containing two 3H, singlets at 1.32 and 1.41 ppm), 1.96 (1H, t, $J=5.4$ Hz, OH), 2.13 (1H, d, $J=5.6$ Hz, OH), 2.14 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 3.72–3.77 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J=5.8, 8.2$ Hz). EIMS: m/z 339, 354 $[\text{M}]^+$. HREIMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 354.2770. Observed: 354.2766.

[0260] 実施例 1

(2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3, 4- O -イソプロピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4, 6- O -ベンジリデン-2, 3-ジ- O -(4-メトキシベンジル)- α -D-ガラクトピラノシド (化合物 20) および (2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3, 4- O -イソプロピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4, 6- O -ベンジリデン-2, 3-ジ- O -(4-メトキシベンジル)- β -D-ガラクトピラノシド (化合物 20') の合成

[0261] [化37]



[0262] (工程 a)

化合物 4 (純度約 90%、2.35 g、3.23 mmol) と化合物 19 (0.80 g、2.26 mmol) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に粉末 MS (モレキュラーシーブ) 4 Å (6 g) を加え、30 分間攪拌し、更に

0°Cでトリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) (1.40 g、5.4 mmol) を加え2時間、更に室温で3時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1、次に2:1) で溶出すると、ガム状化合物として表題化合物20 (1.16 g、61%) および化合物20' (0.60 g、31%) が各々純品として得られた。

化合物20の物理恒数: IR ν_{\max} (KBr) 3501 (broad), 2930, 2850, 1613, 1514 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (3H, m), 1.22–1.71 (24H, m, containing two 3H, singlets at 1.31 and 1.38 ppm), 2.12–2.16 (4H, m), 3.30 (1H, bs, OH), 3.44 (1H, m), 3.67 (1H, s), 3.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.89 (1H, m), 3.95–4.07 (4H, m), 4.13–4.22 (3H, m), 4.68, 4.72 (2H, AB-q, $J=11.8$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=3.6$ Hz, anomeric H), 5.47 (1H, s), 6.83–6.88 (4H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.31–7.37 (5H, m), 7.50–7.53 (2H, m). FABMS: m/z 867 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{50}\text{H}_{68}\text{O}_{11}\text{Na}$: 867.4654. Observed: 867.4657.

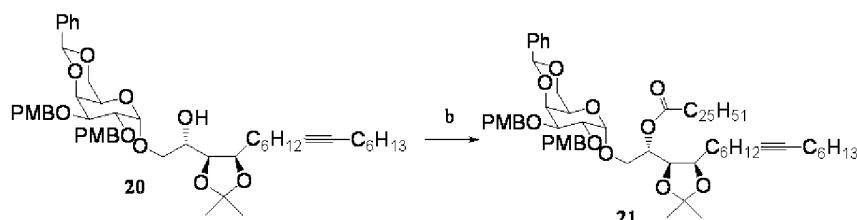
化合物20' の物理恒数: IR ν_{\max} (KBr) 3439, 2931, 2859, 1614, 1515 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (3H, m), 1.28–1.63 (24H, m, containing two 3H, singlets at 1.33 and 1.408 ppm), 2.11–2.15 (4H, m), 3.33 (1H, bs, OH), 3.35 (1H, s), 3.55 (1H, dd, $J=3.6, 9.6$ Hz), 3.73–3.89 (11H, m, containing 6H singlet at 3.80 ppm), 3.94–4.10 (3H, m), 4.28 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.75, 4.80 (2H, AB-q, $J=10.8$ Hz), 5.48 (1H, s), 5.47 (1H, s), 6.84–6.88 (4H, m), 7.26–7.30 (4H, m), 7.34–7.38 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J=6.0$ Hz). FABMS: m/z 867 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{50}\text{H}_{68}\text{O}_{11}$: 867.4654. Observed: 867.4671.

[0263] 実施例 2

(2S, 3R, 4R)-2-ヘキサコサノイルオキシ-3, 4-オ-イソプロ

ピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4,6-*O*-ベンジリデン-2,3-ジ-*O*-(4-メトキシベンジル)- α -D-ガラクトピラノシド (化合物21) の合成

[0264] [化38]



[0265] (工程 b)

化合物20 (594 mg、0.70 mmol)、セロチン酸 (1.29 g、3.25 mmol)、DMAP (1.80 g、14.73 mmol) 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC塩酸塩 (2.87 g、14.97 mmol)) の THF-ジクロロメタン (1:1、50 ml) 懸濁液を室温で5日間攪拌した。トリクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (5:1) で溶出し、蠟状物質として表題化合物21 (270 mg、31%) を得、更にヘキサン-酢酸エチル (1:2) で溶出し、ガム状化合物として原料化合物20 (121 mg、20%) を回収した。

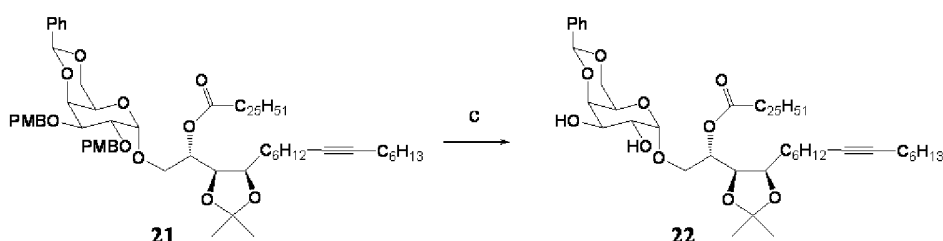
化合物21の物理恒数: IR ν_{\max} (KBr) 2920, 2851, 1741, 1614, 1588 (w), 1515, 1469 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-0.91 (6H, m), 1.20-1.60 (70H, m, containing two 3H, singlets at 1.33 and 1.41 ppm), 2.13 (4H, t, $J=6.8$ Hz), 2.24 (2H, dt, $J=2.7, 8.0$ Hz), 3.63 (1H, s), 3.71 (1H, dd, $J=6.0, 12.0$ Hz), 3.80 (6H, s), 3.87-4.04 (4H, m), 4.09-4.25 (4H, m), 4.60, 4.72 (2H, AB-q, $J=11.2$ Hz), 4.64, 4.73 (2H, AB-q, $J=11.4$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=3.2$ Hz, anomeric H), 5.02 (1H, m), 5.46 (1H, s), 6.83-6.86 (4H, m), 7.26-7.35 (7H, m), 7.51 (2H, d, $J=5.6$ Hz). FABMS: m/z 1245 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{76}\text{H}_{118}\text{O}_{12}\text{Na}$: 1245.8515. Observed: 124

5. 8510.

[0266] 实施例 3

(2S, 3R, 4R)-2-ヘキサコサノイルオキシ-3, 4-*O*-イソプロピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4, 6-*O*-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (化合物22) の合成

[0267] [化39]



[0268] (工程 c)

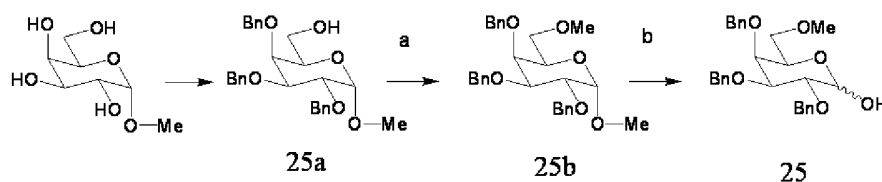
化合物 21 (265 mg、0.22 mmol) のジクロロメタン-水 (10 : 1、22 ml) 溶液に DDQ (265 mg、1.17 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水 (2 回)、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1、更に 3 : 2) で溶出し、蠟状物質として表題化合物 22 (167 mg、78%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3395 (broad), 2921, 2851, 1725 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.91 (6H, m), 1.20–1.63 (70H, m, containing two 3H, singlets at 1.34 and 1.43 ppm), 2.13 (4H, t, $J=7.2$ Hz), 2.30 (2H, dt, $J=4.4$, 7.2 Hz), 2.39 (2H, bs, OH), 3.73–3.77 (2H, m), 3.82 (2H, bs), 4.03–4.28 (6H, m), 5.01 (1H, s, anomeric H), 5.05 (1H, dt, $J=1.5$, 7.0 Hz), 5.55 (1H, s), 7.36–7.37 (3H, m), 7.48–7.49 (2H, m). FABMS: m/z 1005 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{60}\text{H}_{102}\text{O}_{10}\text{Na}$: 1005.7365. Observed: 1005.7887.

[0269] 参考例 1

2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-6-*O*-メチル- α , β -D-ガラクト
ピラノース（化合物25）の合成

[0270] [化40]



[0271] (工程 a) 化合物 25b の合成

メチル α -D-ガラクトピラノシドを原料として T. J. Lucas et al., Carbohydr. Res., 1975, 39, 39-45 に従って製造される化合物 25a (1.04 g、2.24 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン (1:1、20 mL) 溶液に氷冷下で水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁物、187 mg、4.68 mmol) を加えた。氷冷下で 15 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (280 μ L、4.50 mmol) を加え、室温下で 16 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、減圧濃縮により溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、ヘキサン-酢酸エチル = 8:1) により精製し、表題化合物 25b (839 mg、78%) を無色油状として得た。

IR (film): ν_{\max} = 1600 (w, arom.), 1500 (m, arom.) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42–7.26 (15H, m), 4.96 (1H, d, J = 12 Hz), 4.86 (1H, d, J = 12 Hz), 4.84 (1H, d, J = 12 Hz), 4.74 (1H, d, J = 12 Hz), 4.692 (1H, d, J = 12 Hz), 4.687 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.62 (1H, d, J = 12 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 10, 3.2 Hz), 3.91–3.89 (1H, m), 3.84 (1H, br. t, J = 6.4 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 10, 6.4 Hz), 3.37 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J = 10, 6.4 Hz), 3.27 (3H, s).

[0272] (工程 b) 化合物 25 の合成

化合物 25b (733 mg、1.53 mmol) の無水酢酸 (20 mL) 溶液に、濃硫酸 (0.03 mL) の無水酢酸 (10 mL) 溶液を氷冷下に加え、20 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後

、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、減圧濃縮により溶媒を留去した。

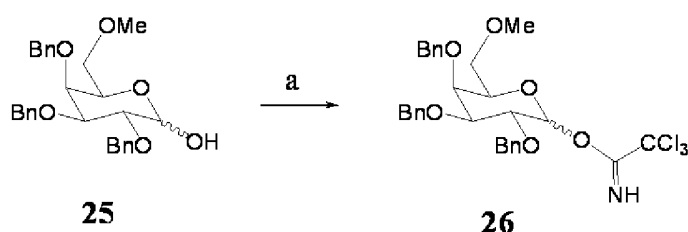
[0273] 残渣のメタノール（10 mL）溶液に、ナトリウムメトキシド（90 mg、1.7 mmol）を室温下に加え、30分間撹拌した。陽イオン交換樹脂（Dowex 50W-X8）で酸性にした後に濾過し、減圧濃縮により溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20 g、ヘキサン-酢酸エチル=3:1）により精製し、白色粉末として表題化合物25（652 mg、92%）を得た。

IR (KBr): ν_{\max} = 3420 (br. s, OH), 1605 (w, arom.), 1495 (m, arom.) cm^{-1}

[0274] 製造例 16

トリクロロアセトイミドイル 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-6-*O*-メチル- α , β -D-ガラクトピラノシド（化合物26）の合成

[0275] [化41]



[0276] 化合物25（465 mg、1.00 mmol）のジクロロメタン（10 mL）の溶液に Cl_3CCN （1.44 g、10 mmol）と炭酸セシウム（480 mg、1.47 mmol）を加え、16時間室温で撹拌し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮すると表題化合物26（600 mg、98%）が得られた。この化合物26は精製することなく次の反応に使用した。

[0277] 製造例 17

（2*S*, 3*S*, 4*R*）-1-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-ヒドロキシ-3, 4-*O*-イソプロピリデン-5（*E*, *Z*）-オクタデセン（化

化合物 28) の合成

[0278] [化42]



[0279] トリデシルトリフェニルフォスフォニウム ブロマイド (12.29 g、23.38 mmol) の THF (25 ml) 溶液に *n*-BuLi (1.6 M ヘキサン、14.7 ml、23.53 mmol) を -10°C で加えて 30 分間攪拌後、2 ステップにより L-リボースから得られた文献既知化合物 (J. C. Tadv, S. Pamu, D. C. Bhunia, S. Pabberaja, Synlett. 2007, 992-994.) (化合物 27) (2.37 g、7.79 mmol) の THF (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。メタノールで反応を止め、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) で希釈し水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1) で溶出すると油状の二重結合 E, Z 異性体 (1 : 1) 混合物として表題化合物 28 (3.17 g、86 %) が得られた。一部物理データ用に分取シリカゲル TLC 板にて二重結合 E, Z 異性体を分離した。

E-isomer: IR ν_{max} (KBr) 3420, 2925, 2854, 1465 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.25 (20H, bs), 1.34 (3H, s), 1.35-1.42 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.99 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 2.37 (1H, d, $J=4.4$ Hz, OH), 3.65-3.71 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J=6.2, 8.6$ Hz), 4.64 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=8.0, 15.6$ Hz), 5.81 (1H, dd, $J=6.6, 15.6$ Hz). EIMS: m/z 453, 468 $[\text{M}]^+$. HREIMS: Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$: 470.3791. Observed: 470.3795.

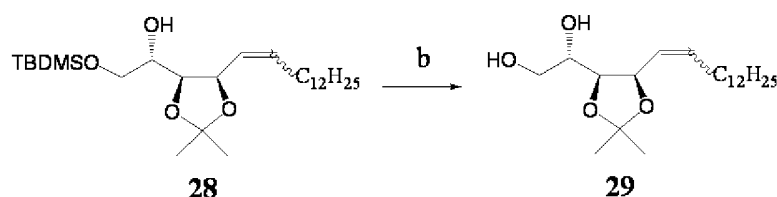
Z-isomer: IR ν_{max} (KBr) 3558, 2927, 2856, 1465 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.90 (9H, s), 1.25 (20H, bs), 1.36 (3H, s), 1.36-1.41 (2H, m), 1.45 (3H, s), 2.07-2.20 (2H,

m), 2.46 (1H, d, J=4.8 Hz, OH), 3.66–3.71 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J=6.0, 12.8 Hz), 4.02 (1H, dd, J=6.4, 8.4 Hz), 5.01 (1H, m), 5.54 (1H, dd, J=9.6, 11.0 Hz), 5.71 (1H, td, J=7.4, 11.0 Hz).

[0280] 製造例 18

(2S, 3S, 4R)-1, 2-ジヒドロキシー-3, 4-オ-イソプロピリデン-5 (E, Z)-オクタデセン (化合物29) の合成

[0281] [化43]



[0282] 化合物 28 (3.17 g、6.73 mmol) の THF (100 ml) 溶液に $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1M THF 溶液、12.0 ml、12.0 mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1、更に 2 : 1) で溶出すると油状の二重結合 E、Z 異性体 (1 : 1) 混合物として化合物 29 (2.35 g、98%) が得られた。

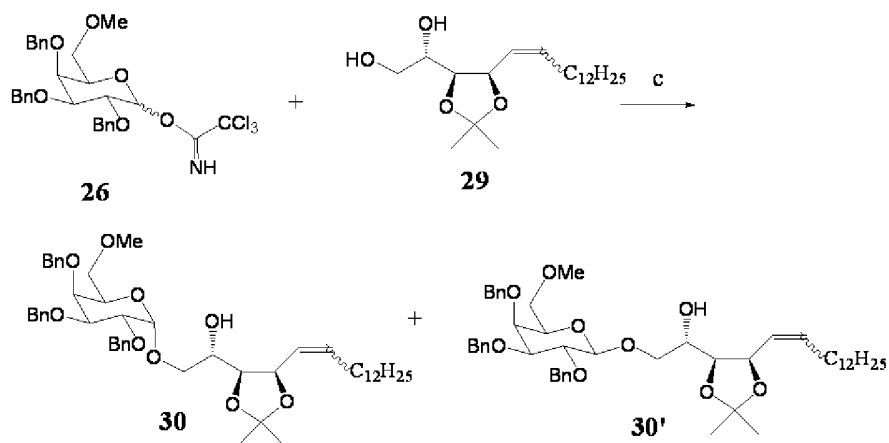
IR ν_{max} (KBr) 3420 (broad), 2925, 2854, 1465 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86–0.92 (3H, m), 1.25–1.47 (26H, m, containing two 3H/2, singlets at 1.36 and 1.37 ppm and 3H singlet at 1.47 ppm), 2.02–2.12 (2H, m), 3.70–3.82 (2H, m), 4.05–4.10 (1H, m), 4.67 (0.5H, t, $J=7.2$ Hz, E-isomer), 5.05 (0.5H, m, Z-isomer), 5.56–5.63 (1H, m), 5.77 (0.5H, m, Z-isomer), 5.91 (0.5H, m, E-isomer).

[0283] 实施例 4

(2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3, 4-*O*-イソプロピリデン-5
(E, Z)-オクタデセ-1-イル 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-6-
O-メチル- α -D-ガラクトピラノシド (化合物30) 及び (2S, 3S
, 4R)-2-ヒドロキシ-3, 4-*O*-イソプロピリデン-5 (E, Z)

ーオクタデセー１－イル ２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－６－Ｏ－メチ
ル－β－D－ガラクトピラノシド（化合物 30'）の合成

[0284] [化44]



[0285] イミデート（化合物 26）（304mg、0.50mmol）とジオール（化合物 29）（171mg、0.48mmol）のジクロロメタン（10ml）溶液にMS 4Å（0.8g）を加え、室温下30分間攪拌した後、－5℃でAgOTf（100mg、0.39mmol）を加えた。1時間半攪拌後、室温下、更に30分間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離精製した。ヘキサン－酢酸エチル（3：1、次に2：1）で溶出すると、ガム状化合物として表題化合物 30（178mg、47%）及び 30'（183mg、48%）が、各々純品として得られた。

化合物 30（E,Z異性体混合物）の物理恒数：IR ν_{\max} (KBr) 3470 (broad), 2925, 2854, 1455 cm⁻¹. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.21–1.60 (26H, m, containing two 3H, singlets at 1.31 and 1.44 ppm), 2.02–2.06 (2H, m), 3.15–3.45 (6H, m, containing 3H, s, at 3.27 ppm), 3.57 (1H, m), 3.85–4.08 (7H, m), 4.58–4.99 (7H, m, containing an anomeric H), 5.46–5.85 (2H, m), 7.26–7.40 (15H, m).

化合物 30' の一部物理データ用に、分取シリカゲル TLC 板にて二重結合 E, Z 異性体を分離した。

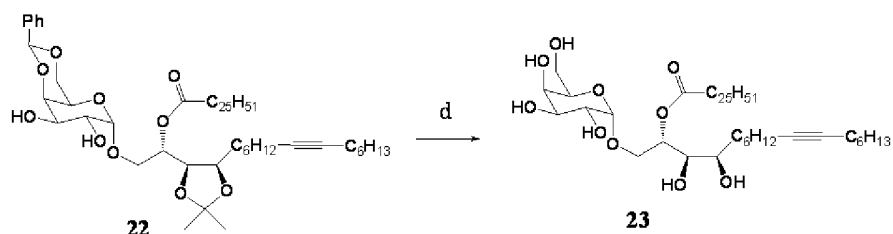
[0288] 化合物 30 (127 mg、0.16 mmol)、セロチン酸 (126 mg、0.32 mmol)、DMAP (194 mg、1.59 mmol) 及びWSC塩酸塩 (305 mg、1.59 mmol) のTHF-ジクロロメタン (1:1、14 ml) 懸濁液を室温で3日間攪拌した。トリクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9:1、更に7:1) で溶出すると、蠟状物質として表題化合物 31 (75 mg、40%) が得られた。

IR ν_{\max} (KBr) 2919, 2850, 1738, 1468 cm^{-1} . 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20–1.60 (72H, m, containing isopropylidene two methyl protons), 1.98–2.22 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.36, 3.39 (2H, AB-q, $J=10.0$ Hz), 3.66 (1H, m), 3.83–3.95 (4H, m), 4.03 (1H, dd, $J=3.6, 10.0$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J=8.2, 14.6$ Hz), 4.54–5.00 (8H, m, containing anomeric H, doublet $J=3.6$ Hz at 4.89 ppm), 4.64, 4.73 (2H, AB-q, $J=11.4$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=3.2$ Hz, anomeric H), 5.02 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.34–5.80 (2H, m), 7.26–7.39 (15H, m).

[0289] 実施例 6

(2S, 3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシー-2-ヘキサコサノイルオキシ-11-オクタデシン-1-イル α -D-ガラクトピラノシド (化合物 23) の合成

[0290] [化46]



[0291] (工程 d)

化合物 22 (180 mg、0.18 mmol) のジクロロメタン-アセトニトリル (1:1、70 ml) 溶液に水 (508 mg、28.2 mmol)

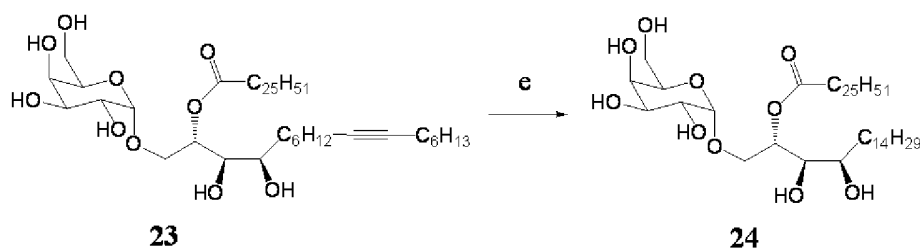
と46%HF水(196mg、4.56mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。トリクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。トリクロロメタン-メタノール(19:1、更に37:3)で溶出し、表題化合物23を得た。

本工程で得られた化合物23の物理恒数は、下記の化合物23の物理恒数と同値であった。

[0292] 実施例7

(2S, 3R, 4R)-3,4-ジヒドロキシー-2-ヘキサコサノイルオキシオクタデシル α -D-ガラクトピラノシド(化合物24)の合成

[0293] [化47]



[0294] (工程 e)

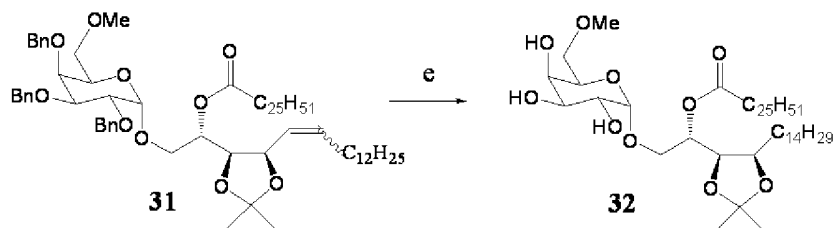
化合物23(34mg、0.04mmol)のトリクロロメタン-メタノール(1:1、20ml)溶液に20% Pd(OH)₂炭素(34mg)を懸濁し、水素気流中室温で4時間攪拌し、濾過した。触媒はトリクロロメタン-メタノール(1:1)でよく洗浄し、集めた濾液は濃縮した。粗残渣は分離用薄層シリカゲル板にて精製[トリクロロメタン-メタノール(7:1)展開]して、蠟状物質として表題化合物24(26mg、76%)を得た。

[0295] 本工程で得られた化合物24の物理恒数は、下記の化合物24の物理恒数と同値であった。

[0296] 実施例8

(2S, 3R, 4R)-2-ヘキサコサノイルオキシ-3,4-O-イソプロピリデンオクタデシル 6-O-メチル- α -D-ガラクトピラノシド(化合物32)の合成

[0297] [化48]



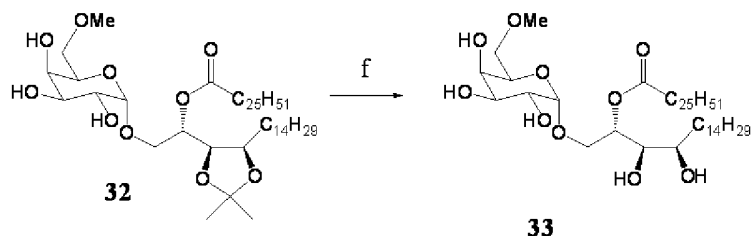
[0298] 化合物 31 (62 mg、0.05 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 20% Pd(OH)₂ 炭素 (31 mg) 加え、水素気流中室温で 16 時間攪拌し、触媒を濾去し、濾液を減圧下溜去した。残る残渣を分取薄層シリカゲル板にて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 展開し、表題化合物 32 (20 mg、42%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3814 (broad), 2919, 2851, 1732, 1470 cm⁻¹. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86–0.90 (6H, m), 1.25–1.59 (78H, m, containing two 3H, singlets at 1.34 and 1.43 ppm), 2.26–2.33 (2H, m), 2.34 (1H, bs, OH), 2.56 (1H, broad s, OH), 3.00 (1H, bs, OH), 3.41 (3H, s), 3.67–3.75 (4H, m), 3.82 (1H, m), 3.93 (1H, t, J=4.8 Hz), 4.04 (1H, dd, J=1.8, 11.4 Hz), 4.07 (1H, bs), 4.13–4.20 (2H, m), 4.92 (1H, d, J=3.6 Hz, anomeric H), 5.04 (1H, m). [α]_D²⁶ + 40.9° (c 0.9, CHCl₃).

[0299] 実施例 9

(2S, 3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシー-2-ヘキサコサノイルオキシオクタデシル 6-O-メチル- α -D-ガラクトピラノシド (化合物 33) の合成

[0300] [化49]



[0301] 化合物 32 (50 mg、0.06 mmol) のジクロロメタン-MeCN (1 : 1、20 ml) 溶液に水 (50 mg、2.8 mmol) と 46% H

F水（25 mg、0.58 mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。反応物をトリクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィーにて精製した。CHCl₃-MeOH（7：1）で展開し、蠟状物質として表題化合物33（29 mg、61%）を得た。

$[\alpha]_D^{26} +54.5^\circ$ (c 0.78, CHCl₃-CH₃OH (12:1));

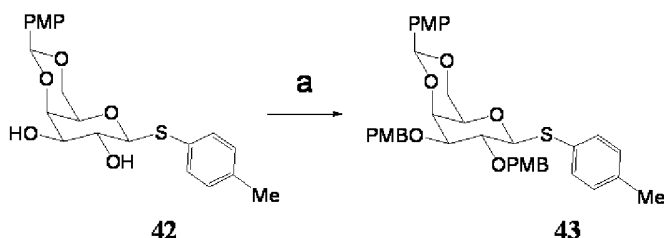
IR ν_{\max} (KBr) 3383 (broad), 2919, 2850, 1734, 1468 cm⁻¹. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD, 19:1) δ 0.88 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.20–1.62 (72H, m), 2.32 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.40 (3H, s), 3.62–3.67 (3H, m), 3.74–3.81 (2H, m), 3.81–3.88 (2H, m), 3.96 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.00 (1H, d, J=3.0 Hz), 4.04 (1H, dd, J=4.0, 11.2 Hz), 4.93 (1H, d, J=3.6 Hz, anomeric H), 5.08 (1H, m). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃-CD₃OD, 12:1) 14.07, 22.66, 24.90, 25.90, 29.19, 29.33, 29.35, 29.51, 29.63, 29.67, 29.70, 31.90, 34.34, 59.35, 67.29, 69.06, 70.02, 71.79, 71.88, 72.52, 72.87, 99.24, 173.25. FABMS: m/z 895.7 [M+Na]⁺. HRFABMS; calcd. For C₅₁H₁₀₀O₁₀Na: 895.7214; observed: 895.7213.

[0302] 上記化合物23は、以下の方法によっても製造することができる。

[0303] 製造例19

4-メチルフェニル 4, 6-O-(4-メトキシベンジリデン)-2, 3-ジ-O-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド（化合物43）の合成

[0304] [化50]



[0305] (工程a)

文献既知化合物42 (S. Roy, A. Chakraborty and R. Ghosh, Carbohydr.

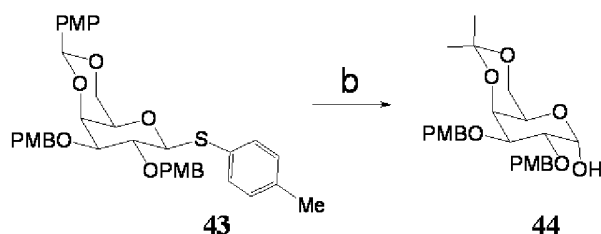
Res., 2008, 343, 2523-2529.) (23.285 g, 57.487 mmol) と 4-メトキシベンジルクロライド (19 g, 121.32 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (150 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%オイル分散, 5.1 g, 127.5 mmol) とテトラブチルアンモニウムイオダイド (1 g) を加えた。60分間、70°Cに加熱し、室温に冷却後、氷 (100 g) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出) し、結晶として表題化合物 43 (31.2 g, 84%) を得た。

270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.36 (1H, s), 3.54-4.67 (19H, m, containing three 3H singlets at 3.79, 3.81 and 3.82 ppm), 5.42 (1H, s), 6.81-7.62 (16H, m).

[0306] 製造例 20

4, 6- O -イソプロピリデン-2, 3- O -4-メトキシベンジル- α -D-ガラクトピラノース (化合物 44) の合成

[0307] [化51]



[0308] (工程 b)

化合物 43 (31.16 g, 48.32 mmol) のアセトン (1000 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (NBS) (10.32 g, 57.99 mmol) を -20°C で加え、45分間攪拌した。粉末状塩化アンモニウム (10 g) と飽和重曹水 (100 g) を加え、五分の1まで濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、次いで食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残る混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。ヘキサン-酢酸エチル

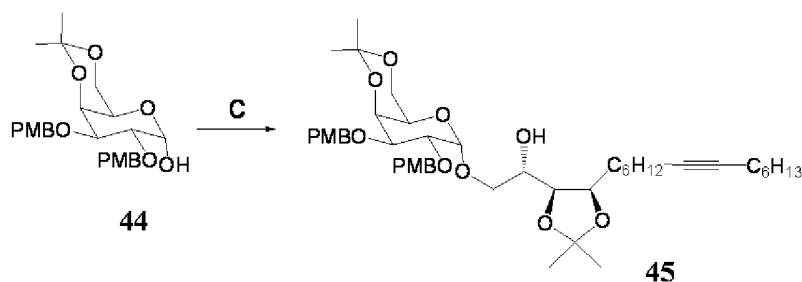
ル（１：１、更に１：２）で溶出し、油状物として表題化合物４４（１３．５ｇ、６１％）を得た。

270 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.93 (1H, d, $J=6.0$ Hz, OH) 3.71–4.65 (16H, m, containing two 3H, s, at 3.80 and 3.81 ppm), 5.42 (1H, d, $J=6.0$ Hz, changed to a singlet on addition of D_2O , anomeric H), 6.85–6.91 (4H, m) 7.17–7.54 (4H, m).

[0309] 实施例 10

(2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3, 4-*O*-イソプロピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4, 6-*O*-イソプロピリデン-2, 3-ジ-*O*-(4-メトキシベンジル)- α -D-ガラクトピラノシド (化合物 45) の合成

[0310] [化52]



[0311] (工程 c)

化合物 44 (460 mg、1.0 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に Cl_3CCN (1.44 g、10 mmol) と炭酸セシウム (480 mg、1.47 mmol) を加え、16 時間室温で攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、化合物 44 のイミデートを得た。(このイミデート化合物は精製することなく次の反応に使用した。) このイミデート化合物とアセチレンジオールである化合物 19 (170 mg、0.477 mmol) をジクロロメタン (25 ml) に溶解した。ここに粉末 MS (モレキュラーシーブ) 4 Å (1.6 g) を加え、30 分間攪拌し、更に 0°C に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) (200 mg、0.778 mmol)

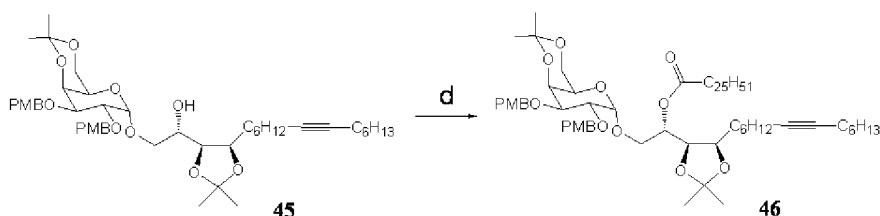
）を加え 1 時間、更に室温で 2 時間攪拌した。ろ過後ジクロロメタンで洗浄し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル（3 : 1、2 : 1、更に 1 : 1）で溶出し、油状化合物として化合物 45（166 mg、44 %）を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3483 (broad), 2980, 2933, 2861, 1612, 1515 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.27–1.74 (30H, m, containing four 3H, singlet at 1.31, 1.33, 1.39 and 1.41 ppm), 2.11–2.15 (4H, m), 2.92 (1H, bs, OH), 3.58 (1H, dd, $J=6.8, 10.7$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J=7.0, 8.5$ Hz), 3.78–4.00 (12H, m, containing two 3H, singlet at 3.81 and 3.821 ppm), 4.07 (1H, dd, $J=4.4, 7.1$ Hz), 4.11–4.18 (2H, m), 4.49, 4.67 (2H, AB-q, $J=11.4$ Hz), 4.52, 4.57 (2H, AB-q, $J=11.3$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=4.2$ Hz, anomeric H), 6.86–6.91 (4H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz). ESIMS: m/z 819 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: Calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{O}_{11}\text{Na}$: 819.4654. Observed: 819.4645.

[0312] 实施例 1 1

(2S, 3R, 4R) - 2 - ヘキサコサノイルオキシ - 3, 4 - O - イソプロピリデン - 11 - オクタデシン - 1 - イル 4, 6 - O - イソプロピリデン - 2, 3 - ジ - O - (4 - メトキシベンジル) - α - D - ガラクトピラノシド (化合物 46) の合成

[0313] [1E53]



[0314] (工程 d)

化合物45 (166mg、0.208mmol)、セロチン酸 (330mg、0.832mmol)、DMAP (509mg、4.165mmol)

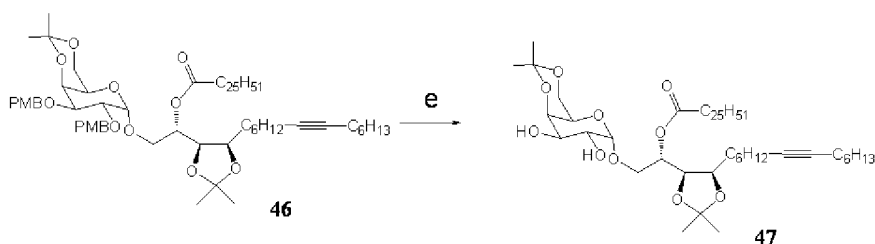
及び 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC 塩酸塩 (800 mg、4.165 mmol)) の THF-メチレンクロリド (1:1、32 ml) 懸濁液を室温で 4 日間攪拌した。トリクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (5:1) で溶出し、蠟状物質として化合物 46 (116 mg、47%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 2922, 2852, 1737, 1616 (w), 1515 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87-0.89 (6H, m), 1.25-1.68 (76H, m), 2.11-2.14 (4H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 3.63 (1H, s), 3.66 (1H, dd, $J=4.4, 11.5$ Hz), 3.73 (1H, m), 3.77-4.70 (20H, m, containing two 3H, singlets at 3.80 and 3.81 ppm), 5.01 (1H, d, $J=4.0$ Hz, anomeric H), 5.06 (1H, m), 6.85-6.90 (4H, m), 7.20 (2H, m), 7.30 (2H, m). ESIMS: m/z 1197.85 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: Calcd. for $\text{C}_{72}\text{H}_{118}\text{O}_{12}\text{Na}$: 1197.8516. Observed: 1197.8517.

[0315] 実施例 12

(2S, 3R, 4R) -2-ヘキサコサノイルオキシ-3, 4- α -イソプロピリデン-11-オクタデシン-1-イル 4, 6- α -イソプロピリデン- α -D-ガラクトピラノシド (化合物 47) の合成

[0316] [化54]



[0317] (工程 e)

化合物 46 (113 mg、0.096 mmol) のジクロロメタン-水 (10:1、11 ml) 溶液に DDQ (113 mg、0.498 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水 (2 回)、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残

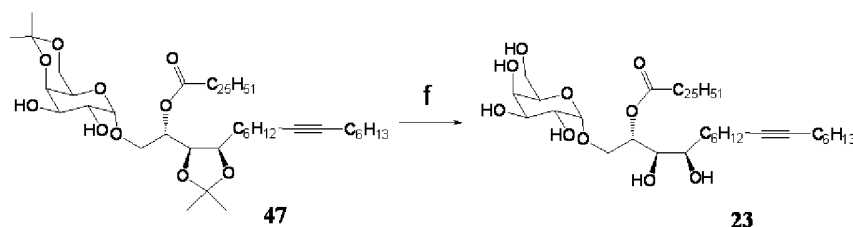
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル（２：１、更に３：２）で溶出し、蠟状物質として表題化合物４７（５７ｍｇ、６３％）を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3483, 3233, 2920, 2851, 1737 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87-0.90 (6H, m), 1.21-1.62 (64H, m, containing four 3H, s, at 1.33, 1.37, 1.42 and 1.45 ppm), 2.13 (4H, t, $J=7.1$ Hz), 2.27-2.32 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=5.7, 11.3$ Hz), 3.83 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J=6.7, 8.7$ Hz), 3.98-4.04 (3H, m), 4.11 (1H, dd, $J=2.1, 11.2$ Hz), 4.15-4.18 (2H, m), 4.21 (1H, dd, $J=6.6, 13.5$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=4.4$ Hz, anomeric H), 5.02 (1H, m). ESIMS: m/z 957.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: Calcd. for $\text{C}_{56}\text{H}_{102}\text{O}_{10}\text{Na}$: 957.7365; Observed: 957.7357.

[0318] 実施例 13

(2S, 3R, 4R) - 2-ヘキサコサノイルオキシ-11-オクタデシン-1-イル α -D-ガラクトピラノシド（化合物２３）の合成

[0319] [化55]



[0320] (工程 f)

化合物４７（３５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン-アセトニトリル（１：１、１４ｍｌ）溶液に水（８２ｍｇ）を加えた。ここに４６％フッ化水素酸水溶液（約３２ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。直ちに飽和重曹水で中和し、ろ過し、ジクロロメタンで希釈した。飽和重曹水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。 CHCl_3 - MeOH （１９：１）で溶出すると、蠟状物質として化合物２３（６ｍｇ、１９％）と、化合物２３のセロチン酸部分がＣ４位の水酸基に転移した化合物との混合物（約１：１

、18 mg、56%) が得られた。それぞれの化合物の薄層クロマトグラフィーでの R_f 値は、酢酸エチル-メタノール (19 : 1) 系で、化合物 23 (R_f = 0.495) 及び C4 転移物 (R_f = 0.433) であった。混合物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物 23 が得られた。

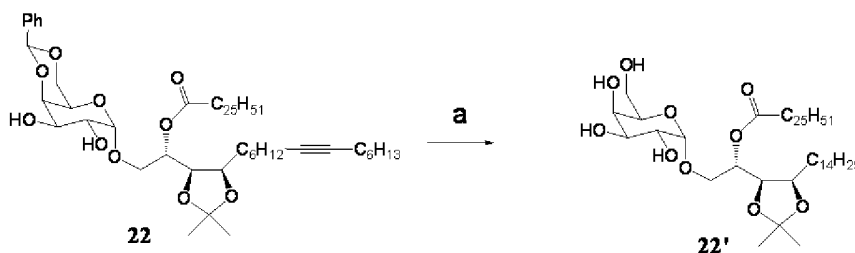
$[\alpha]_D^{28} + 31.1$ (c 0.33, CHCl₃-CH₃OH (11:1)). IR ν_{\max} (KBr) 3382–3330, 2922, 2851, 1735, 1468 cm⁻¹. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD, 10:1) δ 0.88 (3H, t, J=6.9 Hz), 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.22–1.69 (64H, m), 2.13 (4H, t, J=7.1 Hz), 2.34 (2H, m), 3.60–3.78 (6H, m), 3.83 (1H, dd, J=3.7, 7.2 Hz), 4.02–4.07 (2H, m), 4.16 (1H, t, J=7.7 Hz), 4.88 (1H, d, J=4.7 Hz, anomeric H), 5.10 (1H, dt, J=4.3, 9.9 Hz). 125MHz ¹³C NMR (CDCl₃-CD₃OD, 10:1) 13.98, 14.05, 18.68, 18.70, 22.52, 22.64, 24.84, 25.69, 28.52, 28.83, 29.10, 29.12, 29.13, 29.17, 29.28, 29.32, 29.47, 29.61, 29.66, 29.68, 31.33, 31.88, 32.01, 34.29, 63.85, 67.53, 71.52, 71.88, 71.90, 72.13, 72.14, 73.66, 73.67, 74.71, 80.08, 80.28, 101.72, 173.56. ESIMS: m/z 877.67 [M+Na]⁺. HRESIMS: calcd. for C₅₀H₉₄O₁₀Na, 877.6739; observed, 877.6742.

[0321] 上記化合物 24 は、以下の方法によっても製造することができる。

[0322] 実施例 14

(2S, 3R, 4R) - 2-ヘキサコサノイルオキシ-3, 4-O-イソプロピリデンオクタデシル α -D-ガラクトピラノシド (化合物 22') の合成

[0323] [化56]



[0324] (工程 a)

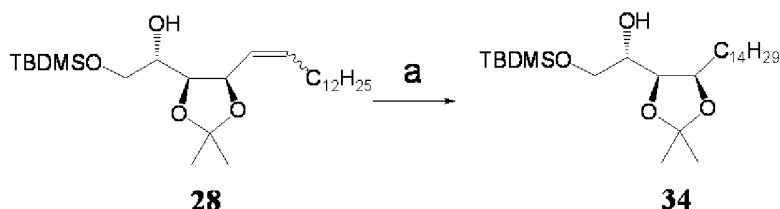
化合物 22 (20 mg、0.020 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液中、20% Pd(OH)₂炭素 (20 mg) を触媒として室温で 16 時間加水素分解を行った。分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒：トリクロロメタン-メタノール (9 : 1)) にて精製すると、表題化合物 22' (12 mg、66%) が得られた [化合物が存在する場所は UV 検出器では検出できないが、展開層から薄層板を取り出した後、展開溶媒で濡れている間は濃度差がありその場所を特定できるので、そこを掻取り CHCl₃-MeOH (7 : 1) で溶出した。]。又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。トリクロロメタン-メタノール (19 : 1、さらに 9 : 1) で溶出すると表題化合物 22' (15 mg、82%) が得られた。

IR ν_{\max} (KBr) 3367 (broad), 2919, 2850, 1732, 1471 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25 (70H, bs), 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.53–1.67 (2H, m), 2.26–2.35 (4H, m, containing two OH), 2.59 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 2.83 (1H, s, OH), 3.71 (1H, dd, $J=5.7, 11.3$ Hz), 3.75–3.88 (4H, m), 3.95 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J=1.7, 11.5$ Hz), 4.10 (1H, bs), 4.16–4.18 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J=3.2$ Hz, anomeric H), 5.04 (1H, m). ESIMS: m/z 921.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: Calcd. for $\text{C}_{53}\text{H}_{102}\text{O}_{10}\text{Na}$: 921.7365. Observed: 921.7357.

[0325] 製造例 2 1

(2S, 3S, 4R) - 1 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 3, 4 - O - イソプロピリデンオクタデカン (化合物 34) の合成

[0326] [1457]



[0327] (工程 a)

化合物 28 (500mg、1.062mmol) の酢酸エチル (20ml)

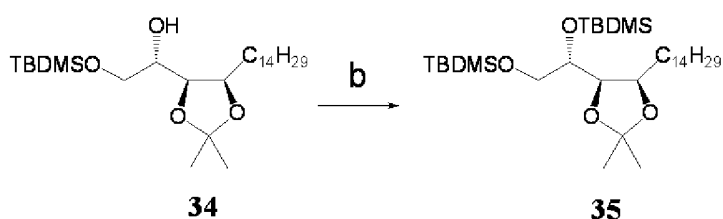
）溶液に、触媒として 20% Pd (OH)₂ 炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下で水素添加を行なった。室温で 1 時間放置した後、ろ過し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1) で溶出すると油状物質として表題化合物 34 (478 mg、95%) が得られた。

IR: ν_{\max} (KBr) 3535 (broad), 2926, 2856, 1517, 1464 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.25 (23H, bs), 1.32 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.52–1.59 (2H, m), 1.72 (1H, m), 3.64–3.70 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.91 (1H, dd, $J=5.6, 8.8$ Hz), 4.17 (1H, m). EIMS: m/z 457 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. HREIMS: calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}$: 457.3713; observed, 457.3717.

[0328] 製造例 2 2

(2S, 3R, 4R) - 1, 2 - ジー t - ブチルジメチルシリルオキシ - 3, 4 - オ - イソプロピリデンオクタデカン (化合物 35) の合成

[0329] [化58]



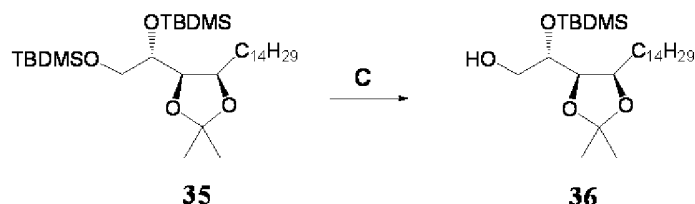
[0330] (工程 b)

化合物 34 (180 mg、0.381 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 2,6-ルチジン (204 mg、1.903 mmol) と t-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルフォネート (302 mg、1.142 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19:1) で溶出すると油状物質として表題化合物 35 (221 mg、99%) が得られた。

[0331] 製造例 23

(2S, 3S, 4R) - 2 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 3, 4 - O -
 - イソプロピリデンオクタデカン - 1 - オール (化合物 36) の合成

[0332] [化59]



[0333] (工程 c)

化合物 35 (6.41 g、10.92 mmol) のピリジン (48 ml) と THF (80 ml) 溶液に HF-ピリジン (16 ml) を 0°C で加え 4 時間室温で撹拌した。酢酸エチルで希釈し固体重曹粉末で中和し、さらに飽和重曹水を少しずつ滴下し、酢酸エチル層を分取した。飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1、さらに 4 : 1) で溶出すると、原料化合物 35 (2.12 g、33% 回収) と油状物質として表題化合物 36 (2.34 g、45%) が得られた。

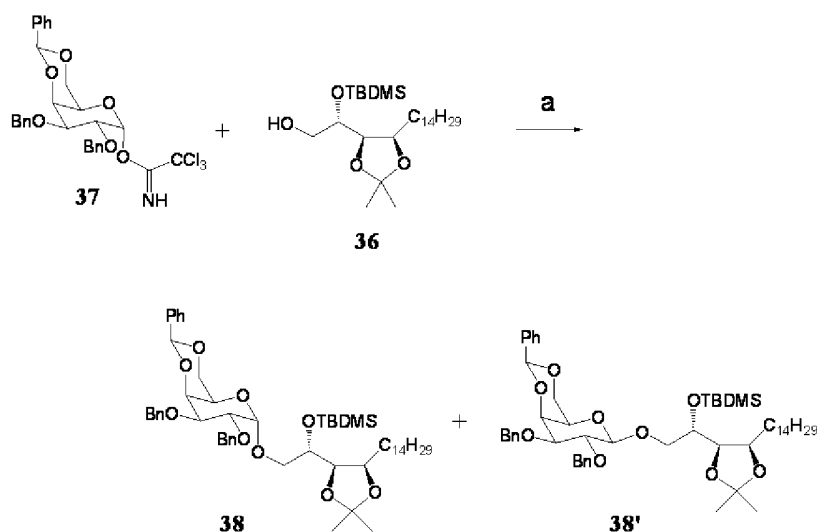
IR: ν_{\max} (KBr) 3500 (broad) cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.11 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.88 (12H, bs), 1.26 (26H, bs), 1.35 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.26 (1H, t, $J=4.5$ Hz, OH), 3.72–3.75 (3H, m), 3.83 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.12 (1H, m). EIMS: m/z 457 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. HREIMS: calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}$: 457.3713; observed, 457.3710.

[0334] 实施例 15

(2S, 3R, 4R) - 2 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 3, 4 - O -
 - イソプロピリデンオクタデシル 2, 3 - ジ - O - ベンジル - 4, 6 - O -
 - ベンジリデン - α - D - ガラクトピラノシド (化合物 38) 及び

(2S, 3R, 4R) - 2 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 3, 4 - O -
 - イソプロピリデンオクタデシル 2, 3 - ジ - O - ベンジル - 4, 6 - O -
 - ベンジリデン - β - D - ガラクトピラノシド (化合物 38') の合成

[0335] [化60]



[0336] (工程 a)

文献既知化合物 37 (C-H, Wong 等、J. Org. Chem, 2002, 67, 4559-4564) (純度約 90%、540mg、0.82mmol) と化合物 36 (355mg、0.75mmol) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、粉末モレキュラーシーブ (MS) 4 Å (1.6g) を加え、室温で 30 分間攪拌し、更に 0°C に冷却してトリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) (200mg、0.778mmol) を加えて 30 分間、更に室温で 2 時間攪拌した。ろ過後ジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9:1、次に 4:1) で溶出し、ガム状物質として表題化合物 38 (315mg、46%) および表題化合物 38' (246mg、39%) を単離精製した。

化合物 38 の物理恒数: R_f=0.412 (hexane:EtOAc=4:1); IR ν_{\max} (KBr) 2925, 2854, 1457, 1367, 1249, 1218 cm⁻¹; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.85 (9H, s), 0.90 (3H, m), 1.26 (26+3H, bs), 1.37 (3H, s), 1.52-1.58 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.62 (1H, bs), 3.84 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.99-4.19 (7H, m), 4.68-4.84 (4H, m), 5.01 (1H, d, J=

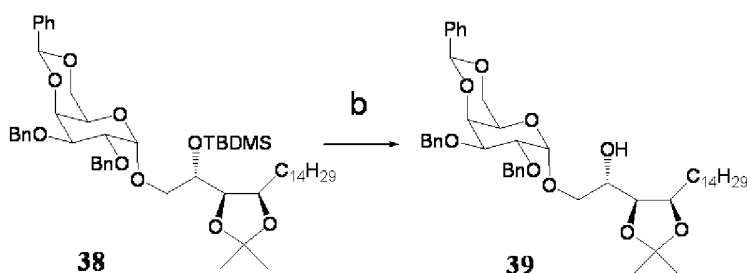
3.5 Hz, anomeric H), 5.49 (1H, s), 7.25–7.40 (13H, m), 7.51–7.53 (2H, m). HRESIMS: calcd. for $C_{54}H_{82}O_9SiNa$, 925.5620; observed, 925.5612.

化合物 38' の物理恒数: Rf=0.163 (hexane:EtOAc=4:1); IR ν_{max} (KBr) 2925, 2854, 1456, 1367 cm^{-1} . 500 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13 (3H, s), 0.25 (3H, s), 0.87 (12H, bs), 1.25–1.62 (32H, m, containing two 3H singlets at 1.30 and 1.41 ppm), 3.29 (1H, s), 3.55 (1H, m), 3.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.87 (1H, m), 3.97–4.10 (6H, m), 4.27 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.5 Hz, anomeric H), 4.71–4.77 (2H, m), 4.82, 4.94 (2H, AB-q, J=11.2 Hz), 5.46 (1H, s), 7.26–7.40 (13H, m), 7.53–7.55 (2H, m). HRESIMS: calcd. for $C_{54}H_{82}O_9SiNa$, 925.5620; observed, 925.5610.

[0337] 実施例 16

(2S, 3S, 4R)–2–ヒドロキシー–3, 4–O–イソプロピリデンオクタデシル 2, 3–ジ–O–ベンジル–4, 6–O–ベンジリデン– α –D–ガラクトピラノシド (化合物 39) の合成

[0338] [化61]



[0339] (工程 b)

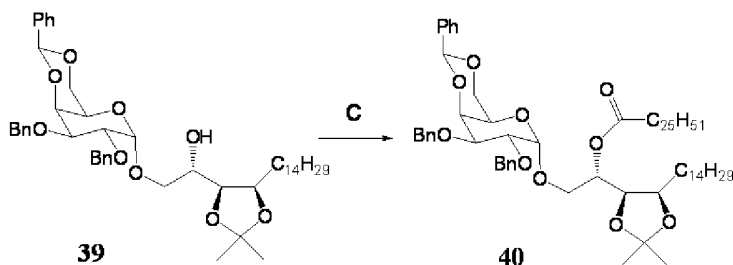
化合物 38 (115 mg、0.127 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1M THF 溶液、0.6 ml) の THF (5 ml) 溶液を、室温で 50 分間攪拌した。そのまま濃縮した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン–酢酸エチル (4:1) で溶出し、ガム状物質として表題化合物 39 (87 mg、87%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 3511 (br), 2924, 2854, 1456, 1373 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25–1.40 (28H, m, containing two 3H singlets at 1.31 and 1.38 ppm), 1.47–1.56 (3H, m), 1.69 (1H, m), 3.24 (1H, bs, OH), 3.47 (1H, dd, $J=8.1, 10.8$ Hz), 3.69 (1H, s), 3.80 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J=5.7, 9.1$ Hz), 3.99–4.03 (3H, m), 4.09 (1H, dd, $J=3.7, 10.0$ Hz), 4.14 (1H, m), 4.21–4.24 (2H, m), 4.68, 4.88 (2H, AB-q, $J=11.5$ Hz), 4.74, 4.78 (2H, AB-q, $J=12.0$ Hz), 5.48 (1H, s), 7.27–7.42 (13H, m), 7.51–7.53 (2H, m). ESIMS (positive-ion): m/z 811.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{O}_9\text{Na}$: 811.4756; observed: 811.4750.

[0340] 実施例 17

(2S, 3R, 4R)–2–ヘキサコサノイルオキシ–3, 4–O–イソプロピリデンオクタデシル 2, 3–ジ–O–ベンジル–4, 6–O–ベンジリデン– α –D–ガラクトピラノシド (化合物 40) の合成

[0341] [化62]



[0342] (工程 c)

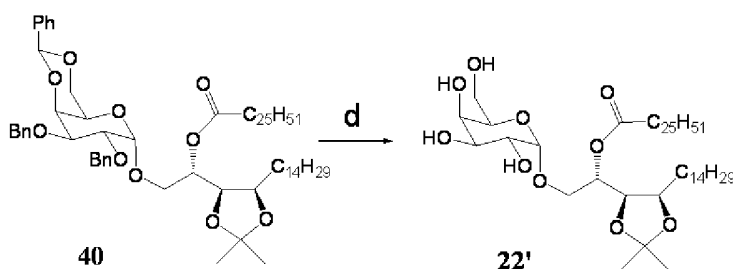
化合物 39 (165 mg、0.209 mmol)、セロチン酸 (332 mg、0.836 mmol)、DMAP (511 mg、4.182 mmol) 及び 1–[3–(ジメチルアミノ)プロピル]–3–エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC 塩酸塩 (802 mg、4.182 mmol)) の THF–ジクロロメタン (1:1、30 ml) 懸濁液を、室温で 5 日間攪拌した。トリクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサン–酢酸エチル (9:1、さらに 4:1) で溶出し、蠟状物質として表題化合物 40 (228 mg、93%) を得た。

IR ν_{\max} (KBr) 2918, 2850, 1740, 1471, 1170 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.24–1.56 (78H, m, containing two 3H singlets at 1.32 and 1.41 ppm), 2.23 (2H, m), 3.65 (1H, s), 3.72 (1H, dd, $J=5.9, 11.6$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J=2.4, 11.4$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J=3.4, 10.0$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J=1.5, 13.0$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J=3.4, 10.0$ Hz), 4.10 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.20 (1H, s), 4.23 (1H, dd, $J=5.7, 8.1$ Hz), 4.68, 4.80 (2H, AB-q, $J=11.7$ Hz), 4.72, 4.80 (2H, AB-q, $J=12.3$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=3.5$ Hz, anomeric H), 5.02 (1H, m), 5.47 (1H, s), 7.26–7.40 (13H, m), 7.31–7.37 (5H, m), 7.50–7.53 (2H, m). E SIMS: m/z 1189.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRESIMS: calcd. for $\text{C}_{74}\text{H}_{118}\text{O}_{10}\text{Na}$, 1189.8617; observed, 1189.8611.

[0343] 実施例 18

(2S, 3R, 4R)–2–ヘキサコサノイルオキシ–3, 4–O–イソプロピリデンオクタデシル α -D-ガラクトピラノシド (化合物 22') の合成

[0344] [化63]



[0345] (工程 d)

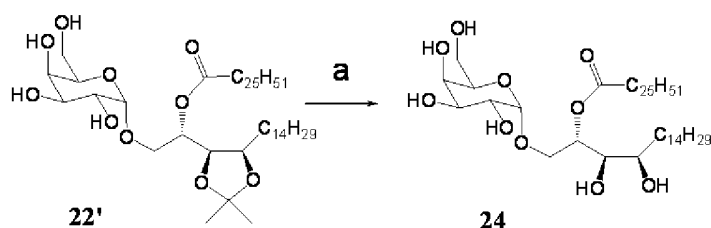
化合物 40 (82 mg、0.091 mmol) のテトラヒドロフラン (66 ml) 溶液中、20% Pd(OH)₂炭素 (74 mg) を触媒として、室温で24時間加水素分解を行った。ろ過し、触媒はトリクロロメタン–メタノール (7 : 1) で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。トリクロロメタン–メタノール (39 : 1、さらに9 : 1) で溶出すると、ガム状物質として表題化合物 22' (57 mg、90%) が得られた。

[0346] 本工程で得られた化合物 2 2' の物理恒数は、上記の化合物 2 2' の物理恒数と同値であった。

[0347] 実施例 1 9

(2 S, 3 R, 4 R) - 2 - ヘキサコサノイルオキシ - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシル α - D - ガラクトピラノシド (化合物 2 4) の合成

[0348] [化64]



[0349] (工程 a)

実施例 1 4 又は実施例 1 8 で得られた化合物 2 2' (50 mg、0.056 mmol) のジクロロメタン-アセトニトリル (1 : 1, 80 ml) 溶液に水 (460 mg) を加えた。ここに 46% フッ化水素酸水溶液 (275 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。直ちに飽和重曹水にて中和し、トリクロロメタンで希釈した。飽和重曹水、飽和食塩水洗し硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。トリクロロメタン-メタノール (19 : 1、さらに 9 : 1) で溶出すると、表題化合物 2 4 (22 mg、46%) が得られた。または分取薄層クロマトグラフィー (トリクロロメタン-メタノール (7 : 1) 展開) にて精製すると、表題化合物 2 4 (18 mg、38%) が得られた。

$[\alpha]_D^{25} 52.7$ (c 0.69, CHCl_3 -MeOH (9:1)). IR ν_{max} (KBr) 3399 (br), 2919, 2850, 1736, 1468 cm^{-1} . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD , 10:1) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (68H, bs), 1.52-1.57 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.61 (1H, m), 3.72-3.86 (7H, m), 3.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J=4.2, 11.5$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=3.7$ Hz, anomeric H), 5.10 (1H, q, $J=4.9$ Hz). 150 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3 - CD_3OD , 10:1) 14.14, 22.74, 24.98, 25.90, 29.24, 29.38, 29.41, 29.56, 29.72, 29.76, 31

. 98, 32. 07, 62. 44, 67. 20, 69. 08, 70. 12, 70. 33, 71. 89, 72. 27, 73. 41, 99. 38, 173. 63. ESIMS: m/z 881. 7 $[M+Na]^+$. HRESIMS: calcd. for $C_{50}H_{98}O_{10}Na$, 881. 7052; observed, 881. 7048.

[0350] 試験例 1

α -GalCer、化合物 23 及び化合物 24 のそれぞれについて 1 mg / mL の濃度のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を調製した。1 匹のマウスに 200 μ L を腹腔内に投与した際、投与量が 100 μ g / kg 体重になるように、上記の DMSO 溶液を 0. 5% の Tween 20 (Bio-Rad) を含有した生理食塩水 (大塚製薬株式会社製) を用いて希釈した。

[0351] 1 群 2 匹の C57BL / 6 マウスに、調製した化合物 23 及び 24 の溶液 200 μ L をそれぞれ腹腔内に注射した。対照物質として α -GalCer を用い、同様の方法により投与量が 100 μ g / kg 体重となるように調製した α -GalCer の溶液 200 μ L を腹腔内に注射した。媒体である 0. 5% の Tween 20 を含有する生理食塩水 200 μ L を投与した群をネガティブコントロールとした。投与後 6、12、24 時間経過後の血液を眼下静脈叢より 80 μ L 採取し、血清を調製した。

[0352] 投与後 6、12、24 時間経過後の血清中の IFN- γ の含有量を、サンドウィッチ ELISA (ENDOGEN) により測定した。また、投与後 12 時間経過後の血清中の IL-4 の含有量を、ELISA 法の 1 つである Cytometric bead array システム (BD Biosciences) で測定した。

[0353] IFN- γ 産生量の測定結果 (平均値) を図 1 に示す。IL-4 産生量の測定結果 (平均値) を図 2 に示す。

[0354] 試験例 2

α -GalCer 及び化合物 33 を用い、上記試験例 1 と同様の方法で、投与後 3、6、12、24、36、48 及び 60 時間経過後の血液を眼下静脈叢より 80 μ L 採取し、血清を調製した。

[0355] 投与後 3、6、12、24、36、48 及び 60 時間経過後の血清中の I

IFN- γ の含有量を、上記試験例1と同様の方法で測定した。また、投与後3、6及び12時間経過後の血清中のIL-4の含有量を、上記試験例1と同様の方法で測定した。

[0356] IFN- γ 産生量の測定結果（平均値）を図3に示す。IL-4産生量の測定結果（平均値）を図4に示す。

[0357] これらの結果より、化合物23、24及び33の投与では、 α -GalCerに比較して、IL-4の産生が少なく、一方、同等又はそれ以上のIFN- γ を産生させた。このように、本発明の化合物は、IFN- γ を優先的或いは選択的に産生することが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0358] 本発明の化合物（I）又はその塩は、免疫細胞の働きを活性化するサイトカインの一種であるIFN- γ を選択的かつ大量に産生させることができる。

[0359] したがって、本発明の化合物（I）又はその塩は、癌治療に極めて有用であり、特に留意すべき副作用がない点においても有効である。その結果、従来の癌の摘出手術等による患者への身体的、精神的負担を軽減できる。また、生物学的な試験および研究における試薬類としても使用可能である。

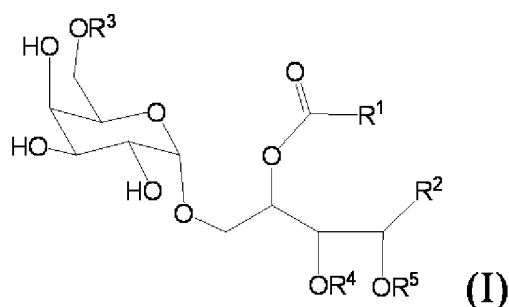
[0360] 本発明の化合物（II）又はその塩は、化合物（I）又はその塩の合成中間体として有用である。本発明の化合物（I）又はその塩のうち、R⁴とR⁵が一緒になって炭素数1～5の2価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成する化合物（例、実施例に記載の化合物32、22'等）は、R⁴及びR⁵が水素原子である化合物（I）又はその塩の合成中間体としても有用である。

[0361] 本出願は、日本で出願された特願2008-233713を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、 R^1 は、炭素数1～30の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数1～20の炭化水素基を示し、 R^3 は、水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示し、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって水素原子又は炭素数1～5の炭化水素基を示すか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数1～5の2価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成していても良い。)

で示される化合物又はその塩。

[請求項2] R^1 が、炭素数1～30のアルキル基、炭素数2～30のアルケニル基又は炭素数2～30のアルキニル基である、請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R^2 が、炭素数1～20のアルキル基、炭素数2～20のアルケニル基又は炭素数2～20のアルキニル基である、請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 請求項1記載の化合物又はその塩を含有する、医薬。

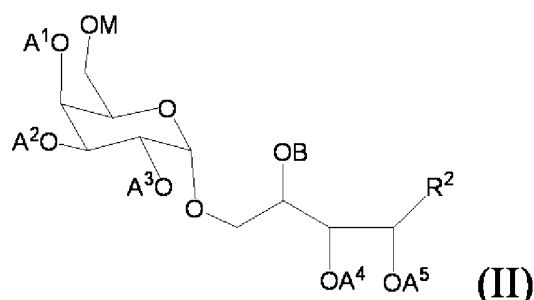
[請求項5] 請求項1記載の化合物又はその塩を含有する、免疫賦活剤。

[請求項6] 請求項1記載の化合物又はその塩を含有する、選択的IFN- γ 産生誘導剤。

[請求項7] 請求項1記載の化合物又はその塩を含有する、抗癌剤。

[請求項8] 式 (II) :

[化2]



(式中、 R^2 は、炭素数 1 ～ 20 の炭化水素基を示し、M は炭素数 1 ～ 5 の炭化水素基又は A を示し、A 及び A^1 は水酸基の保護基を示し、A 及び A^1 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 A^2 及び A^3 は同一又は異なって水素原子又は水酸基の保護基を示し、 A^2 及び A^3 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 A^4 は水酸基の保護基又は R^4 を示し、 A^5 は水酸基の保護基又は R^5 を示し、 A^4 及び A^5 が一緒になって保護基を形成していてもよく、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 ～ 5 の炭化水素基を示すか、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって炭素数 1 ～ 5 の 2 価の炭化水素基となり、隣接するエチレンジオキシと共に環構造を形成していてもよく、B は水素原子、 $-CO-R^1$ (式中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 30 の炭化水素基を示す。)、又は水酸基の保護基を示す。)

で示される化合物又はその塩。

[請求項9] B が、水素原子又は $-CO-R^1$ (式中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 30 の炭化水素基を示す。) を示す、請求項 8 記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 請求項 1 記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における免疫賦活方法。

[請求項11] 請求項 1 記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における選択的 IFN- γ 産生誘導方法。

[請求項12] 請求項 1 記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象における癌の治療方法。

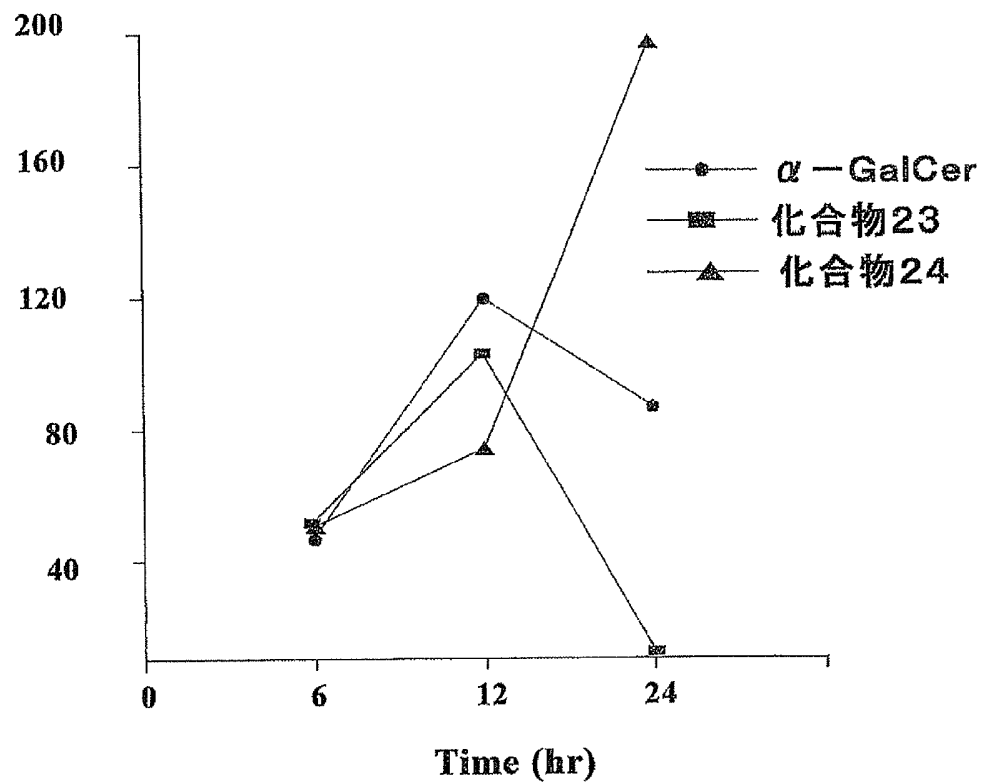
[請求項13] 免疫賦活剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物又はその塩の

使用。

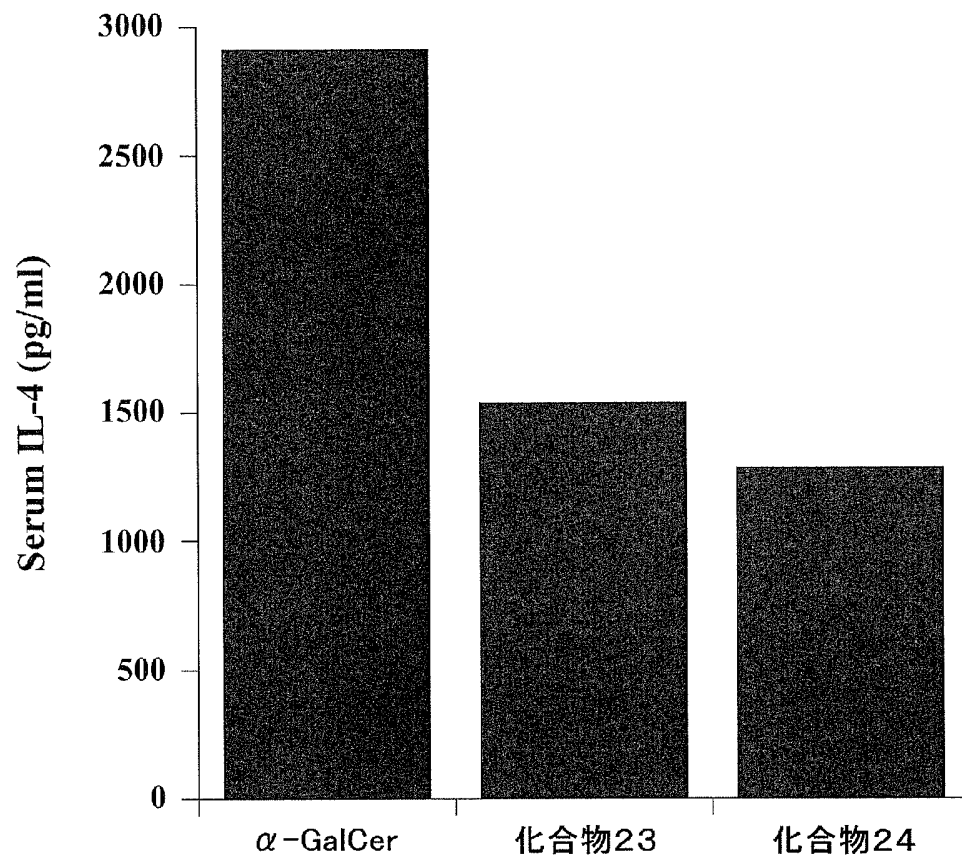
[請求項14] 選択的 I F N - γ 産生誘導剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項15] 抗癌剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物又はその塩の使用。
。

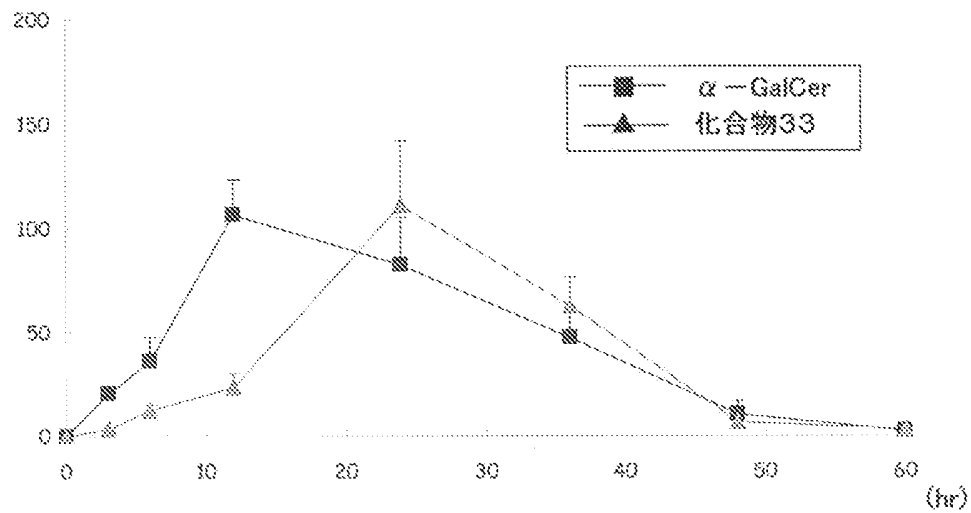
[図1]

Serum IFN- γ (ng/ml)

[図2]

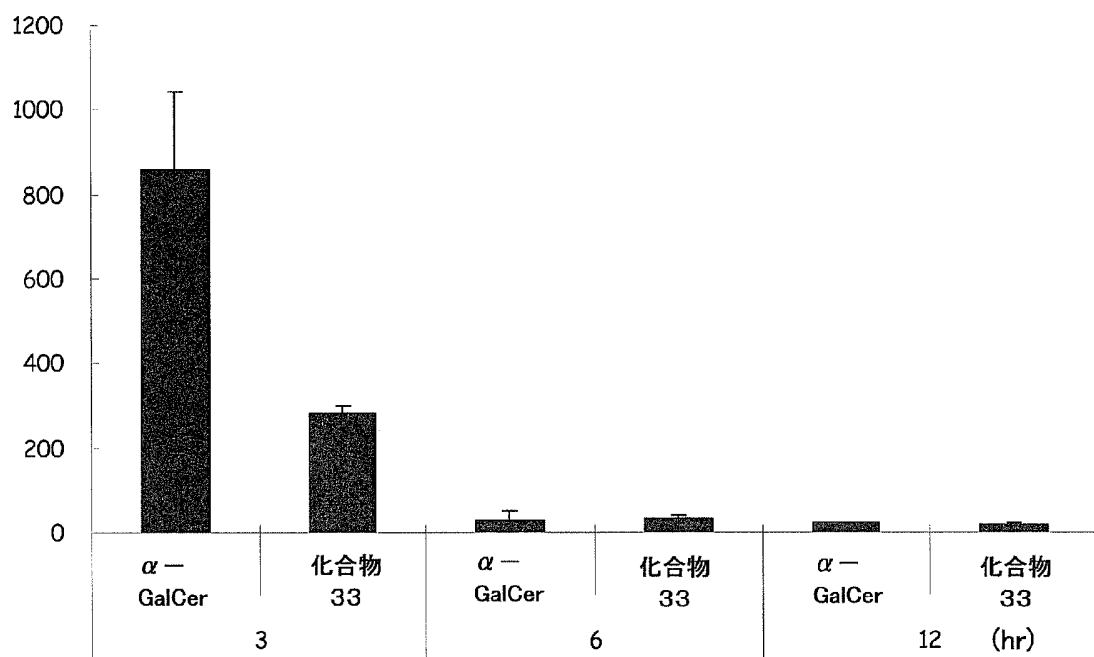


[図3]

Serum IFN- γ
(ng/ml)

[図4]

(pg/ml) Serum IL-4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H15/06(2006.01)i, A61K31/7032(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07H15/26
(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H15/06, A61K31/7032, A61K31/7048, A61P35/00, A61P37/04, A61P43/00,
C07H15/26

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PASSACANTILLI, P. et al, Neighboring-group participation in nitrile-forming Beckmann fragmentation reactions: Synthesis of enantiopure (E)-2,3-Di-O-substituted-5-methoxy-pent-4-ene-nitriles and their conversion into pyranosylamines, European Journal of Organic Chemistry, 2004, No.24, p.5083-5091	8, 9
X	PASSACANTILLI, P. et al, A highly efficient and stereocontrolled synthesis of 2-deoxy-1,5-thioanhydro-L-hexitols from D-glycals in a tandem nucleophilic displacement reaction, European Journal of Organic Chemistry, 2006, No.14, p.3097-3104	8, 9

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 October, 2009 (29.10.09)

Date of mailing of the international search report
10 November, 2009 (10.11.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065963

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CILIBERTI, E. et al, Glycals in organic synthesis: a systematic strategy for the preparation of uncommon piperidine 1,2-dideoxy-L-azasugars and 2-deoxy-1,5-anhydro-L-hexitols, European Journal of Organic Chemistry, 2007, No.9, p.1463-1473	8,9
X	GRAZIANI, A. et al, 2-Deoxy-disaccharide approach to natural and unnatural glycosphingolipids synthesis, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, Vol.11, No.19, p.3921-3937	8,9
X	PASSACANTILLI, P. et al, Oxime-based methods for synthesis of stereodefined acyclic polyfunctionalized δ -azido-nitriles and 5-substituted isoxazoles from carbohydrate derivatives, Tetrahedron, 2004, Vol.60, No.31, p.6453-6459	8,9
X	REIKO, T., Lee. et al, Preparation of some (1 \rightarrow 6)-linked disaccharides, and their derivatives suitable for protein modification, Carbohydrate Research, 1982, Vol.101, p.39-47	8,9
A	JP 2007-531768 A (New York University), 08 November 2007 (08.11.2007), entire text & US 2005/0222048 A1 & EP 1732384 A1 & WO 2005/102046 A1	1-9,13-15
A	WO 1994/009020 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 28 April 1994 (28.04.1994), entire text & US 5849716 A & EP 0666268 A1	1-9,13-15
A	JP 2008-511634 A (Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University), 17 April 2008 (17.04.2008), entire text & US 2006/0052316 A1 & EP 1784196 A1 & WO 2006/026389 A2	1-9,13-15
A	KAWANO, T. et al, CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V α 14 NKT cells by glycosylceramides, Science, 1997, Vol.278, No.5343, p.1626-1629	1-9,13-15
A	TAKUYA, Tashiro. et al, RCAI-56, a carbocyclic analogue of KRN7000: its synthesis and potent activity for natural killer (NK) T cells to preferentially produce interferon- γ , Tetrahedron Letters, 2007.05, Vol.48, p.3343-3347	1-9,13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065963

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-117582 A (Fancl Corp.), 11 May 2006 (11.05.2006), entire text (Family: none)	1-9, 13-15
A	JP 2006-519878 A (Neose Technologies, Inc.), 31 August 2006 (31.08.2006), entire text & US 2007/0275908 A1 & EP 1603932 A1 & WO 2004/080960 A2	1-9, 13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065963

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10 to 12 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of
(Continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065963

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07H15/06 (2006.01)i, A61K31/7032 (2006.01)i, A61K31/7048 (2006.01)i, A61P35/00 (2006.01)i, A61P37/04 (2006.01)i, A61P43/00 (2006.01)i, C07H15/26 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07H15/06, A61K31/7032, A61K31/7048, A61P35/00, A61P37/04, A61P43/00, C07H15/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの


日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年


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

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	PASSACANTILLI, P. et al, Neighboring-group participation in nitrile-forming Beckmann fragmentation reactions: Synthesis of enantiopure (E)-2,3-Di-O-substituted-5-methoxy-pent-4-ene-nitriles and their conversion into pyranosylamines, European Journal of Organic Chemistry, 2004, No. 24, p. 5083-5091	8, 9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。

 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日

2 9 . 1 0 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 0 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三木 寛

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 1 5 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	PASSACANTILLI, P. et al, A highly efficient and stereocontrolled synthesis of 2-deoxy-1,5-thioanhydro-L-hexitols from D-glycals in a tandem nucleophilic displacement reaction, European Journal of Organic Chemistry, 2006, No.14, p.3097-3104	8, 9
X	CILIBERTI, E. et al, Glycals in organic synthesis: a systematic strategy for the preparation of uncommon piperidine 1,2-dideoxy-L-azasugars and 2-deoxy-1,5-anhydro-L-hexitols, European Journal of Organic Chemistry, 2007, No.9, p.1463-1473	8, 9
X	GRAZIANI, A. et al, 2-Deoxy-disaccharide approach to natural and unnatural glycosphingolipids synthesis, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, Vol.11, No.19, p.3921-3937	8, 9
X	PASSACANTILLI, P. et al, Oxime-based methods for synthesis of stereodefined acyclic polyfunctionalized δ -azido-nitriles and 5-substituted isoxazoles from carbohydrate derivatives, Tetrahedron, 2004, Vol.60, No.31, p.6453-6459	8, 9
X	REIKO, T., Lee. et al, Preparation of some (1 \rightarrow 6)-linked disaccharides, and their derivatives suitable for protein modification, Carbohydrate Research, 1982, Vol.101, p.39-47	8, 9
A	JP 2007-531768 A (ニューヨーク・ユニバーシティ) 2007.11.08, 全文 & US 2005/0222048 A1 & EP 1732384 A1 & WO 2005/102046 A1	1-9, 13-15
A	WO 1994/009020 A1 (麒麟麦酒株式会社) 1994.04.28, 全文 & US 5849716 A & EP 0666268 A1	1-9, 13-15
A	JP 2008-511634 A (アルバート アインシュタイン カレッジ オブ メディシン オブ イェシバ ユニバーシティ) 2008.04.17, 全文 & US 2006/0052316 A1 & EP 1784196 A1 & WO 2006/026389 A2	1-9, 13-15
A	KAWANO, T. et al, CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V α 14 NKT cells by glycosylceramides, Science, 1997, Vol.278, No.5343, p.1626-1629	1-9, 13-15
A	TAKUYA, Tashiro. et al, RCAI-56, a carbocyclic analogue of KRN7000: its synthesis and potent activity for natural killer (NK) T cells to preferentially produce interferon- γ , Tetrahedron Letters, 2007.05, Vol.48, p.3343-3347	1-9, 13-15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-117582 A (株式会社ファンケル) 2006.05.11, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 13-15
A	JP 2006-519878 A (ネオーズ テクノロジーズ, インコーポレイテ ッド) 2006.08.31, 全文 & US 2007/0275908 A1 & EP 1603932 A1 & WO 2004/080960 A2	1-9, 13-15

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 10-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項10-12は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであって、PCT第17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。