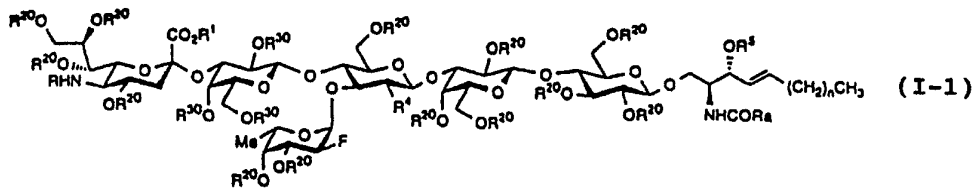




<p>(51) 国際特許分類6 C08B 37/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/08207</p> <p>(43) 国際公開日 1997年3月6日(06.03.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02250</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月8日(08.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/203242 1995年8月9日(09.08.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ダイキン工業株式会社(DAIKIN INDUSTRIES LTD.)(JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 飯田隆夫(IIDA, Takao)(JP/JP) 大平 豊(OHIRA, Yutaka)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市御幸が丘3番地 ダイキン工業株式会社内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: FLUORINATED SIALYL-LEWIS X DERIVATIVES AND INTERMEDIATES FOR SYNTHESIS THEREOF

(54)発明の名称 フッ素含有シアリルルイスX誘導体及びその合成中間体

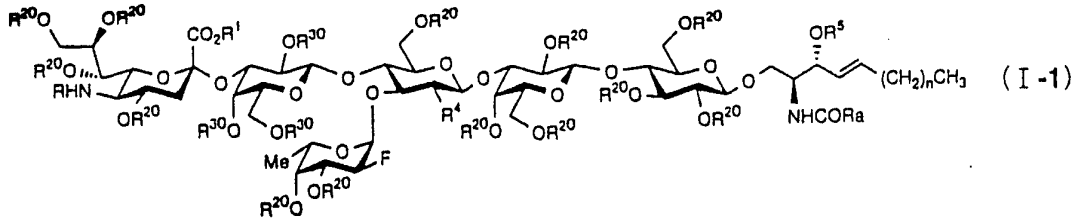


(57) Abstract

Sialyl-Lewis X derivatives wherein the 2-hydroxyl group of fucose has been substituted by a fluorine atom as represented by general formula (I-1) and intermediates for use in synthesizing the derivatives.

(57) 要約

一般式：



で表されるフコースの2位の水酸基をフッ素で置換したシアリルルイスX  
誘導体およびその合成中間体を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		ヴァイア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CN	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
		KZ	カザフスタン	NZ	ニュー・ジーランド	VN	ヴェトナム

## 明 細 書

### フッ素含有シアリルルイスX誘導体及びその合成中間体

#### 技術分野

本発明は、フコースの2位の水酸基をフッ素で置換したシアリルルイスX誘導体とその合成中間体およびその製造方法に関するものである。この誘導体は医薬の分野、例えば、炎症や炎症に伴う血栓形成、喘息、リウマチ、免疫疾患及び癌の治療及び予防の分野に有用である。

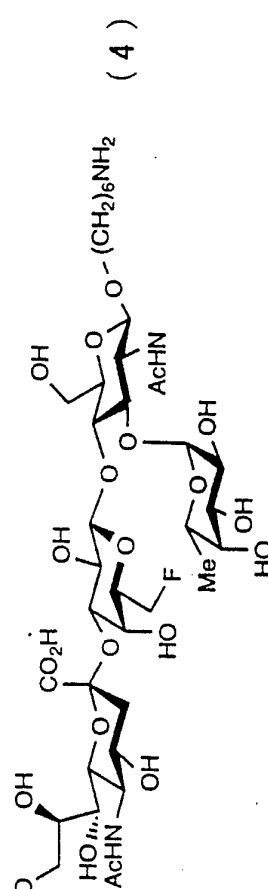
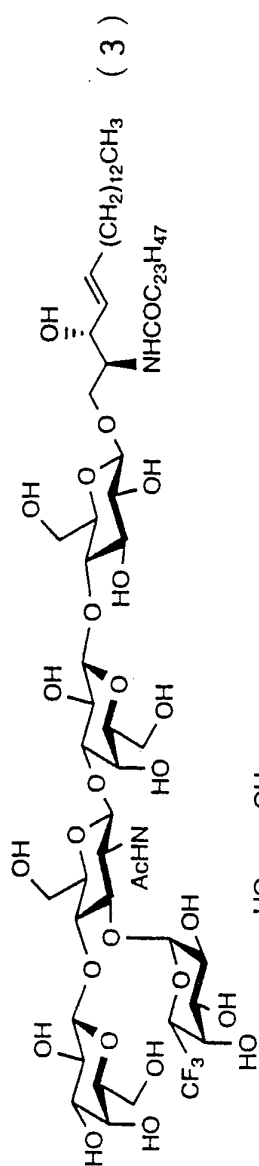
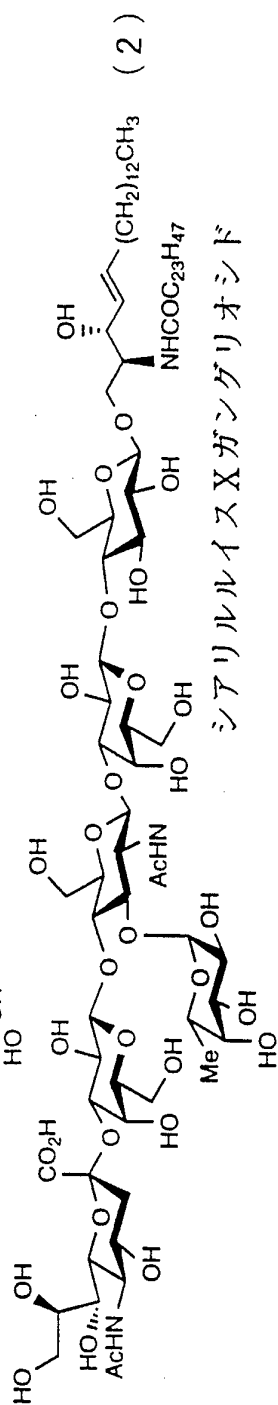
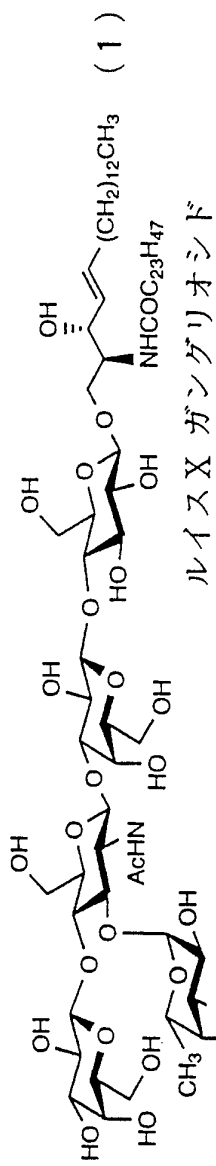
#### 背景技術

フコースを含むオリゴ糖であるシアリルルイスX糖鎖は、炎症時に白血球が血管内皮細胞と相互作用し、血管外に出るホーミング現象に関わる分子として近年注目を集めている。このホーミング現象のうちいくつかは、セレクトインと呼ばれるレクチン様細胞接着分子とシアリルルイスXオリゴ糖との相互作用によって始まる。したがって、シアリルルイスXオリゴ糖をセレクトイン結合阻害剤として用いることができれば、好中球（白血球の一種）依存性かつセレクトイン依存性の急性炎症を抑制できると期待されている。実際、ミシガン大学のグループによって、コブラ毒因子を用いてラットで実験的に起こした肺の急性炎症は、シアリルルイスX糖鎖の投与で軽減されることが示された [M. S. Mulligan他, Nature 364, 149(1993)]。

そこで、種々の誘導体、例えば、ルイスXガングリオシド(1)やシアリルルイスXガングリオシド(2)の水素原子や水酸基をフッ素で置換した誘導体(3) [S. Hakomori他, WO 92/19632(1992)] 及び(4) [W. Stahl他, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33, 2096(1994)] の合成研究がなされ

てきている。しかし、これら誘導体は、生体内の $\alpha$ -1,3-フコース転移酵素のためフコースを遊離してしまい、直ちに活性を失うことが考えられる。

そこで、強力なセレクチン接着阻害活性と代謝安定性を有するシアリルルイスXを創製することを試みた。そのような候補化合物としてフコースの2位水酸基をフッ素で置換した誘導体を設定したが、立体・位置選択的に、該当する含フッ素フコースを糖鎖に導入するための方法は存在しなかった。



シアリルルイスX誘導体は、細胞接着分子としての作用を有するEセレクトチンおよびLセレクトチンのリガンド部分として知られており、これらセレクトチンを特異的に発現する細胞の認識素子としての機能を有する重要な化合物であり、その活性発現に化学構造が及ぼす影響を調べるために有機化学的にフッ素で修飾した誘導体を合成することは有用である。また、このフッ素置換したシアリルルイスXは実用的な医薬品の開発や臨床面への応用も考えられるところである。

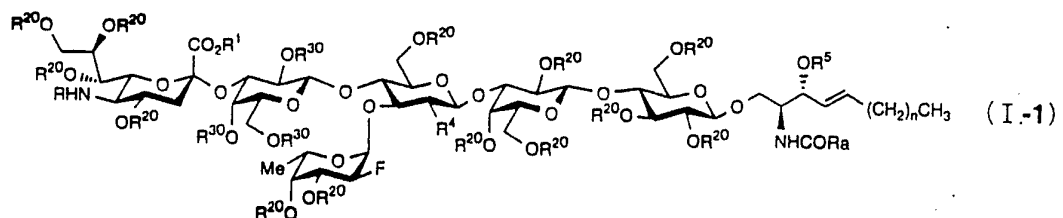
したがって、上記した本発明のシアリルルイスX誘導体の解明と、実用的な量での提供は極めて意義あるものである。

#### 発明の要約

本発明の目的は上記のような薬剤として期待される、新規な含有フッ素シアリルルイスX誘導体とその合成中間体、及びそれらの製造方法に関するものである。

フコースの2位の水酸基をフッ素で化学修飾したシアリルルイスX類縁体の合成を目的として研究を行った結果、本発明者は当該類縁体の合成に成功して本発明を完成させた。

すなわち本発明は、一般式 (I-1) :

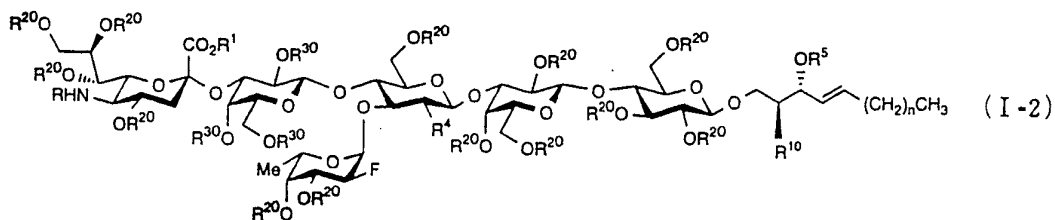


[式中、Rは炭素数2～6の脂肪族のアシル基、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～5の低級アルキル基、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は独立に水素原子又は

炭素数 2～6 の脂肪族あるいは炭素数 7～13 の芳香族のアシル基、 $R^4$  は水酸基、炭素数 2～6 の脂肪族あるいは炭素数 7～13 の芳香族のアシルアミノ基、または炭素数 2～6 の脂肪族あるいは炭素数 7～13 の芳香族のアシルオキシ基を表わし、 $R^a$  は炭素数 1～30 の直鎖または分岐状の、飽和または不飽和の脂肪族基、Me はメチル基、 $n$  は 0～20 の整数を表わす。ただし、 $R^1$  が水素原子のときは、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  および  $R^5$  は共に水素原子、 $R^4$  は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^1$  が低級アルキル基のときは、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  および  $R^5$  は脂肪族又は芳香族のアシル基、 $R^4$  は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表されるシアリルルイス X 誘導体に関する。

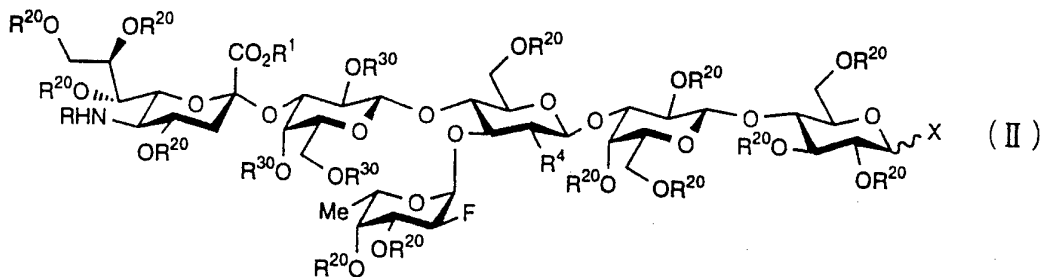
本発明はまた、一般式 (I-1) で表される化合物の合成中間体である、一般式 (I-2) :



[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、Me および  $n$  は上に定義したとおりであり、 $R^{10}$  は  $N_3$  又は  $NH_2$  基を表す。ただし、 $R^1$  が水素原子のときは、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  および  $R^5$  は共に水素原子、 $R^4$  は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^1$  が低級アルキル基のときは、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$  および  $R^5$  は脂肪族又は芳香族のアシル基、 $R^4$  は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物に関する。

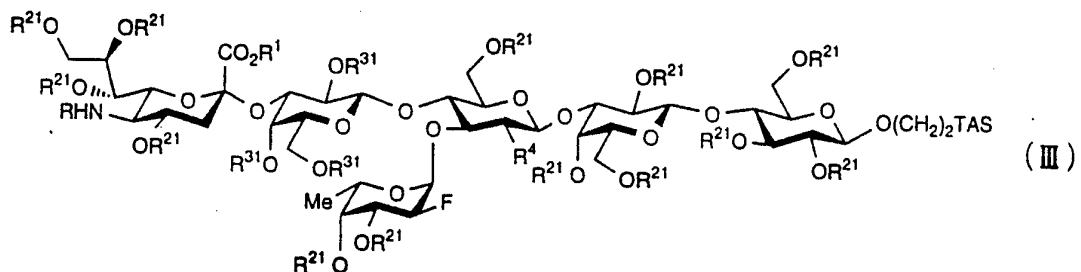
本発明はさらに、一般式 (I-2) で表される化合物の合成中間体である、  
一般式 (II) :



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>4</sup>およびMeは上に定義したとおりであり、Xは水酸基、フッ素原子、チオアルキル基（炭素数1～5）、チオアリール基（炭素数6～12）、または-OC(NH)CCl<sub>3</sub>基を表す。ただし、R<sup>1</sup>が水素原子のとき、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>は共に水素原子、R<sup>4</sup>は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、Xは水酸基を表し、R<sup>1</sup>が低級アルキル基のときは、R<sup>20</sup>およびR<sup>30</sup>は脂肪族又は芳香族のアシル基、R<sup>4</sup>は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基、Xはフッ素原子、チオアルキル基、チオアリール基又は-OC(NH)CCl<sub>3</sub>基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

本発明はさらに、一般式 (III) :



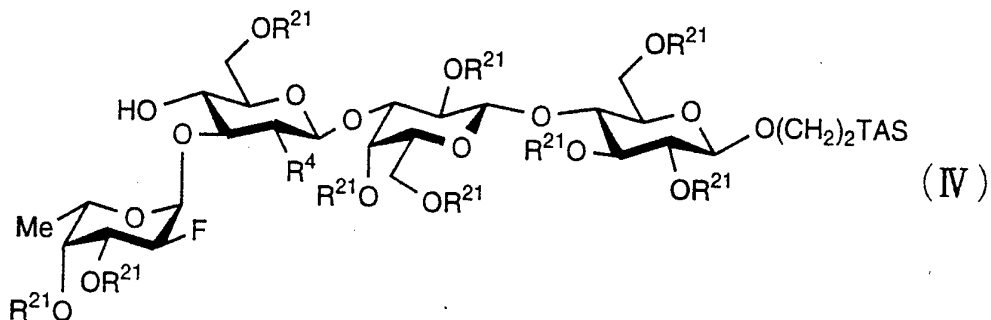
[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびMeは上に定義したとおりであり、R<sup>21</sup>およ



び $R^{31}$ は独立に水素原子、炭素数7~13の無置換もしくは置換フェニルメチル基、又は炭素数2~6の脂肪族あるいは炭素数7~13の芳香族のアシル基を表わし、TASはトリアルキルシリル基（アルキル基の炭素数1~7）を表わす。ただし、 $R^1$ が水素原子のときは、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は共に水素原子、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^1$ が低級アルキル基のときは、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は無置換若しくは置換フェニルメチル基または脂肪族又は芳香族のアシル基、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物に関する。

本発明はさらに、一般式 (IV) :

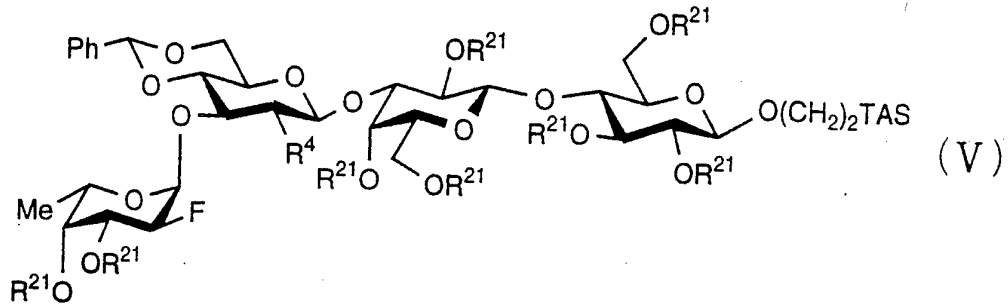


[式中、 $R^{21}$ 、 $R^4$ およびTASは上に定義したとおりである。ただし、 $R^{21}$ が水素原子のときは、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^{21}$ が脂肪族若しくは芳香族のアシル基、または無置換もしくは置換フェニルメチル基のとき、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

本発明はさらに、一般式 (IV) で表される化合物の前駆体である、一般

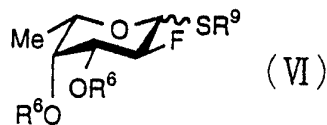
式 (V) :



[式中、 $R^{21}$ 、 $R^4$ およびTASは上に定義したとおりであり、Phは無置換または置換フェニル基を表わす。ただし、 $R^{21}$ が水素原子のときは、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^{21}$ が無置換もしくは置換フェニルメチル基、または脂肪族もしくは芳香族のアシル基のときは、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

本発明はさらに、一般式 (VI) :



[式中、 $R^6$ は無置換もしくは置換フェニルメチル基を表わし、 $R^9$ は炭素数1~5の低級アルキル基、または炭素数6~12の無置換もしくは置換フェニル基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

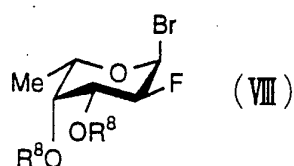
本発明はさらに、一般式 (VII) :



[式中、 $R^{11}$ は炭素数1～10の低級置換アルキル基、または炭素数7～13の無置換もしくは置換フェニルメチル基を表わし、 $R^7$ は、水素原子、無置換もしくは置換フェニルメチル基、又は炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシル基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

本発明はさらに、一般式 (VIII) :



[式中、 $R^8$ は炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシル基を表わす。]

で表される化合物にも関する。

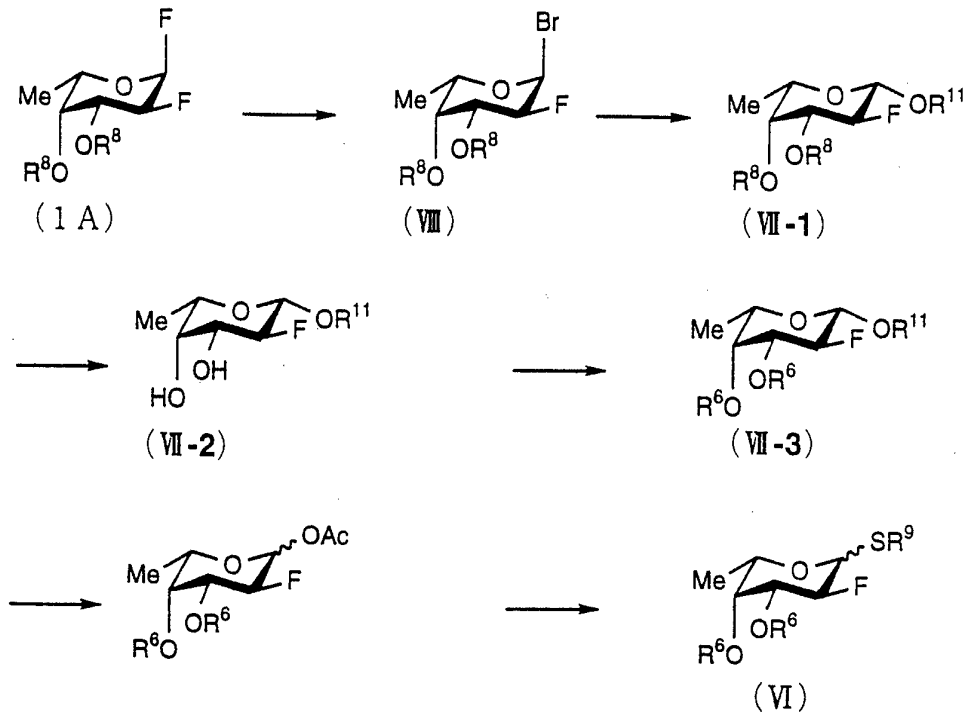
#### 発明の好ましい態様

以下に本発明のシアリルルイスX誘導体の製造方法につき例示的に説明する。

本発明のフッ素置換シアリルルイスXは、化学構造式 (I-1) に見られる通り、シアリルガラクトース部分、フコース部分、グルコサミンラクトース部分及びセラミド部分から構成されるものである。

先ずフッ素置換シアリルルイスX誘導体のフコース部分を下記の反応スキーム1に従って合成する。

## 反応スキーム1



式中、R<sup>8</sup>は脂肪族または芳香族のアシル基を表し、R<sup>11</sup>は低級置換アルキル基または無置換若しくは置換フェニルメチル基を表し、R<sup>6</sup>は無置換若しくは置換フェニルメチル基を表し、R<sup>9</sup>は低級アルキル基、または無置換若しくは置換フェニル基を表す。

即ち3,4-ジ-*O*-アシル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシルフルオリド〔化合物(1A)〕を出発原料として、臭化水素/酢酸などの試薬（他に三臭化リンや五臭化リン等が挙げられる）により、1位をブロム化した一般式(VIII)の化合物を得る。

なお化合物(1A)は、Tetrahedron, 35, 2551-2554(1979)に記載した方法に従ってL-フコピラノーステトラアセテートから合成することができる。このときのR<sup>8</sup>の例としてはアセチル、プロピオニル、ピバロイル、*sec*-ブチロイル、ベンゾイル、クロロベンゾイル、またはメトキシベンゾ

イルなどが挙げられ、化合物(1A)を合成する際にアセチル基の代わりにあらかじめ導入することは常法により行われる。

次に一般式(VIII)で表される化合物を例えば銀塩の存在下、低級置換アルコール、ベンジルアルコール、または置換フェニルメチルアルコールと反応させ、一般式(VII-1)で表わされる化合物へ誘導できる。低級置換アルコールとしてはトリアルキルシリルエチルアルコール(アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、またはデカニルが挙げられる)、4-ペンテニルアルコール等が、また置換フェニルメチルアルコールとしては4-メトキシベンジルアルコール、4-アセタミドベンジルアルコール、4-ニトロベンジルアルコール、4-クロロベンジルアルコール、または4-ブロモベンジルアルコール等が用いられる。

次に一般式(VII-1)で表される化合物のアシル型保護基をベンジル型保護基に変換する。すなわち、メタノール中でのナトリウムメトキシドまたはエタノール中ナトリウムエトキシドなどの方法により、アシル型保護基を除去して一般式(VII-2)の化合物を得、次に所望の保護基で保護して一般式(VII-3)の化合物を得る。

即ち一般式(VII-2)の化合物にハロゲン化ベンジルまたはハロゲン化置換フェニルメチル(置換フェニルメチルとしては4-メトキシベンジル、4-アセタミドベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、または4-ブロモベンジル等が挙げられる)を水素化ナトリウム、トリエチルアミン、又は無置換もしくは置換ピリジン等の塩基存在下反応させ、無置換もしくは置換フェニルメチルエーテル誘導体に変換する。

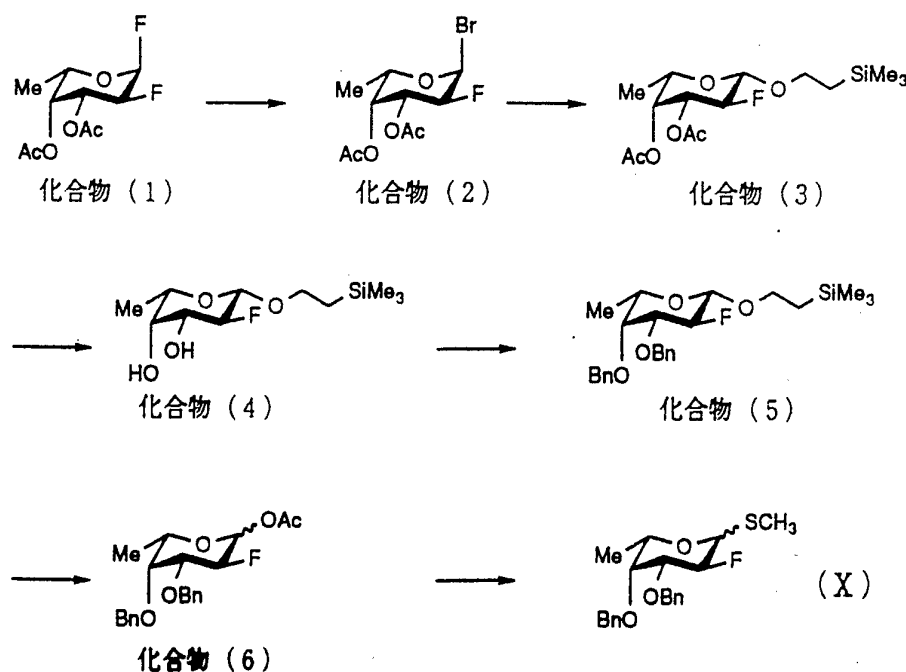
次に一般式(VII-3)の化合物-OR<sup>11</sup>基をアセチル(-OAc)基を経由してSR<sup>9</sup>基に変換する。例えば、R<sup>11</sup>がトリアルキルシリルエチル

基である場合には、ルイス酸、例えば三フッ化ホウ素エーテル錯体存在下無水酢酸でアセチル化を行い、さらにアルキルメルカプタン、(アルキルチオ)トリメチルシラン等のアルキルチオ化剤または無置換もしくは置換チオフェノールなどによって一般式 (VI) の化合物に誘導する。

また、 $R^{11}$ が無置換または置換フェニルメチル基である場合、例えば4-メトキシベンジルの場合はDDQ (2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン) により1位の保護基を選択的に除去したのち、無水酢酸でアセチル化を行い、さらにアルキルメルカプタン、(アルキルチオ)トリメチルシラン等のアルキルチオ化剤または無置換もしくは置換チオフェノールなどによって一般式 (VI) の化合物に誘導する。

一般式 (VI) で表されるフッ素を有するフコース誘導体の製造の好ましい態様を以下の反応スキーム2に示す。

#### 反応スキーム2



式中、Meはメチル基を表し、Acはアセチル基を表し、Bnはベンジル

基を表す。

即ち出発物質として3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシルフルオライド〔化合物(1)〕を用いて、臭化水素/酢酸により、その1位をブロム化した化合物(2)を得たのち、トリメチルシリルエタノールと銀塩存在下で反応させて化合物(3)を得、脱保護して化合物(4)、次いで化合物(5)へ誘導する。さらに三フッ化ホウ素エーテル錯体存在下無水酢酸と、 $-30\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で3時間反応させ、アセテートである化合物(6)が得られる。三フッ化ホウ素エーテル錯体と(メチルチオ)トリメチルシランを反応させることで、一般式(VI)に対応する化合物(X)を得る。

かくして得られた一般式(VI)のフコース誘導体を反応スキーム3に示すようにグルコサミンラクトース誘導体〔化合物(7)〕と縮合させ、場合により水酸基の保護基を変換した後、還元して一般式(IV-1)で表される化合物とした後、一般式(XIII)で表されるシアリルガラクトース誘導体と縮合させて一般式(III-1)で表される化合物を得る。

化合物(7)および一般式(XIII)で表される化合物はCarbohydrate Research, 200, 269-285(1990)に記載の方法に類似した方法に従って容易に合成することができる。





式中、T A Sはトリアルキルシリル基を表し、Phは無置換または置換フェニル基を表し、R<sup>4'</sup>は脂肪族若しくは芳香族のアシルオキシ基、または脂肪族若しくは芳香族のアシルアミノ基を表し、R<sup>21'</sup>およびR<sup>31'</sup>は独立に無置換若しくは置換フェニルメチル基、または脂肪族若しくは芳香族アシル基を表し、Rは脂肪族アシル基を表し、R<sup>1'</sup>は低級アルキル基を表し、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、Me、Bnは上に定義したとおりである。

一般式(VI)で表される化合物と化合物(7)とを、反応に関与しない溶媒(例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン、またはそれらの混合溶媒)中で適当なグリコシル化促進剤(N-ヨードスクシンイミド/テトラブチルアンモニウムトリフレート、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムトリフレート、N-ブロモスクシンイミド/トリフルオロメタンスルホン酸銀など)の存在下、縮合させることにより、一般式(V-1)で示される化合物へ誘導する。

なお化合物(7)はCarbohydrate Research, 200, 269-285(1990)に記載の方法に類似した方法に従って容易に合成することができる。

ここで得られる一般式(V-1)化合物について、水酸基の保護基を所望の他の保護基に変換することができる。一つの方法は水素雰囲気下接触還元等により水酸基の保護基を外して水素原子に変換し、除去した保護基と異なる置換フェニルメチル基(置換フェニルメチルとしては4-メトキシベンジル、4-アセタミドベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、または4-ブロモベンジル等が挙げられる)を水素化ナトリウム、トリエチルアミン、又は無置換もしくは置換ピリジン等の塩基存在下反応させ、置換フェニルメチルエーテル誘導体に変換する方法であり、別法は、上述のように水酸基の保護基を水素原子に変換した後、ハロゲン化アシル、酸無水物等のアシル化剤によって、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、

又は無置換もしくは置換ピリジン等の塩基存在下反応させ、脂肪族あるいは芳香族のアシル基（アシル基としてはアセチル、プロピオニル、ピバロイル、sec-ブチロイル、ベンゾイル、クロロベンゾイル、または4-メトキシベンゾイルなどが挙げられる）を導入するものである。ここでトリアルキルシリル基中のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、またはデカニルが挙げられ、互いに同じであっても異なってもよいものである。かくして一般式 (V) で表される化合物を得る。

次いで金属水素化物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-トリメチルアミン、トリエチルシラン等）を用いて、反応に関与しない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、エーテルなど）中で、一般式 (V-2) の化合物の環状ベンジリデン部分を還元して一般式 (IV-1) で表される化合物に誘導する。

この化合物について  $R^{21}$  は除去することができる。 $R^{21}$  が脂肪族あるいは芳香族のアシル基である場合、メタノール中でのナトリウムメトキシドまたはエタノール中ナトリウムエトキシドなどの方法により、 $R^{21}$  を水素原子に変換できる。また  $R^{21}$  が無置換もしくは置換フェニルメチル基である場合、水素雰囲気下での接触還元等により  $R^{21}$  を除去できる。 $R^{4'}$  が脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基である場合も、メタノール中でのナトリウムメトキシドまたはエタノール中ナトリウムエトキシドなどの方法により、 $R^{4'}$  を水酸基に変換できる。かくして一般式 (IV) で表される化合物を得ることができる。

次に一般式 (IV-1) で表される化合物を、一般式 (XIII) で示された化合物と縮合させることによって一般式 (III-1) で表される化合物が得

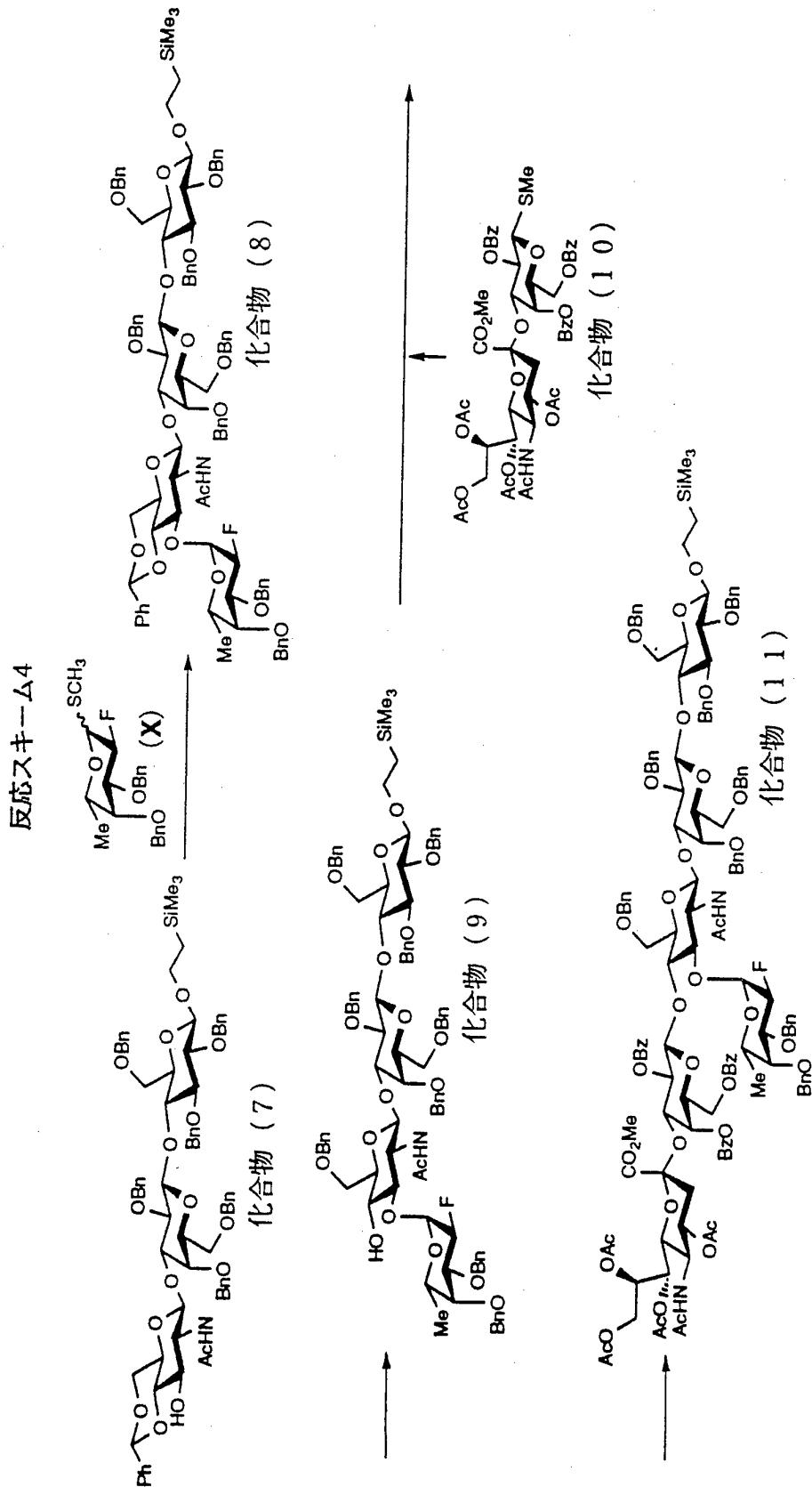
られる。すなわち、反応に関与しない溶媒（例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン、またはそれらの混合溶媒）中で適当なグリコシル化促進剤（N-ヨードスクシンイミド/テトラブチルアンモニウムトリフレート、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムトリフレート、N-ブロモスクシンイミド/トリフルオロメタンスルホン酸銀など）の存在下、一般式(IV-1)と一般式(XIII)の化合物を縮合することにより、一般式(III-1)で示される化合物へ誘導できる。

なお一般式(XIII)で表される化合物はCarbohydrate Research, 200, 269-285(1990)に記載の方法に類似した方法に従って容易に合成することができる。

この一般式(III-1)で表される化合物において、R<sup>1</sup>が低級アルキル基、R<sup>21'</sup>、及びR<sup>31'</sup>が脂肪族あるいは芳香族のアシル基で、R<sup>4'</sup>が脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基である場合、メタノール中でのナトリウムメトキシドまたはエタノール中ナトリウムエトキシドなどの方法により、これらの保護基を水素原子に変換できる。またR<sup>21'</sup>およびR<sup>31'</sup>が無置換もしくは置換フェニルメチル基で、R<sup>1</sup>が低級アルキル基、R<sup>4'</sup>が脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基である場合、水素雰囲気下での接触還元等によりR<sup>21</sup>およびR<sup>31</sup>を除去でき、さらにハロゲン化アシル、酸無水物等のアシル化剤によって、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、又は無置換もしくは置換ピリジン等の塩基存在下反応させ、脂肪族あるいは芳香族のアシル基（アシル基としてはアセチル、プロピオニル、ピバロイル、sec-ブチロイル、ベンゾイル、クロロベンゾイル、またはメトキシベンゾイルなどが挙げられる）を導入できる。このようにして一般式(III)で表される化合物が得られる。

一般式(III)で表される化合物の製造の好ましい態様を以下の反応ス

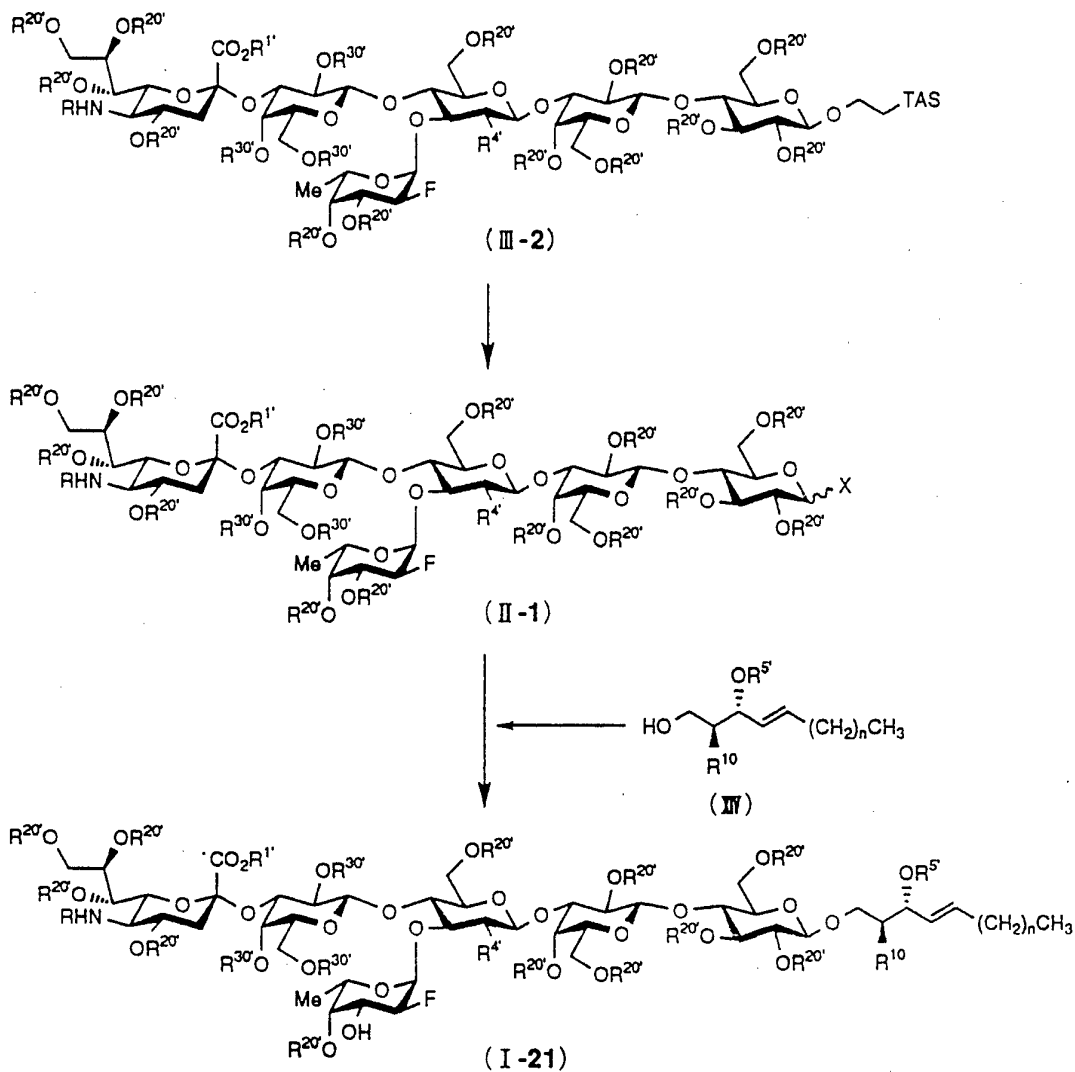
キーム4に示す。



チオメチル体 (X) を、スキーム 4 に示すように、化合物 (7) と、反応に関与しない溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン、またはそれらの混合溶媒) 中で適当なグリコシル化促進剤 (N-ヨードスクシンイミド/テトラブチルアンモニウムトリフレート、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムトリフレートなど) の存在下、0℃で2~3時間反応させることにより、化合物 (8) に誘導することができる。次にこの化合物のグルコサミンのベンジリデン部分を還元することで化合物 (9) が得られる。還元は、適当な還元剤 (例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン-トリメチルアミン、トリエチルシランなど) を用いて、反応に関与しない溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、エーテルなど) 中で0~30℃の温度で2時間以内で反応を完結させることができる。化合物 (9) はグルコサミン部分の4位の水酸基を除いて全ての水酸基が保護されているので、シアリルガラクトース (化合物 (10)) と結合させることで化合物 (11) が得られる。

次に反応スキーム 5 に示すように、このようにして得られた一般式 (III-1) で表される化合物 (ベンジル型水酸保護基の場合にはアシル型水酸保護基に変換する) からトリアルキルシリルエチル基を除去した後、活性化し、次に一般式 (XIV) で表されるスフィンゴシン誘導體と縮合させて一般式 (I-21) で表される化合物を得る。

反応スキーム5



式中、R<sup>20'</sup>、R<sup>30'</sup> および R<sup>5'</sup> は脂肪族あるいは芳香族のアシル基を表し、R<sup>12</sup> は N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub> または NHCORa 基 (Ra は飽和または不飽和のアシル基を表す) を表し、n は 0~20 の整数を表し、X は水酸基、フッ素原子、チオアルキル基、チオアリアル基または -OC(NH)CCl<sub>3</sub> 基を表し、R、R<sup>1'</sup>、R<sup>4'</sup>、TAS は上に定義したとおりである。

トリアルキルシリルエチル基の脱保護は一般式 (III-2) の化合物をルイス酸 (例えば、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体等) で

処理することで行われる。

かくして得られた一般式 (II-1) で表される化合物において X が水酸基である化合物について、ジエチルアミノサルファートリフルオライド (DAST) での処理、無水酢酸でアセチル化後ルイス酸存在下アルキルチオトリメチルシランでの処理、無水酢酸でアセチル化後ルイス酸存在下芳香族メルカプタンでの処理、または 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) 存在下でのトリクロロアセトニトリル ( $\text{CCl}_3\text{CN}$ ) 処理により、X が各々フッ素原子、チオアルキル基、チオアリアル基またはトリクロロアセトイミデート  $[-\text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3]$  に変換された一般式 (II-1) の化合物とすることができる。

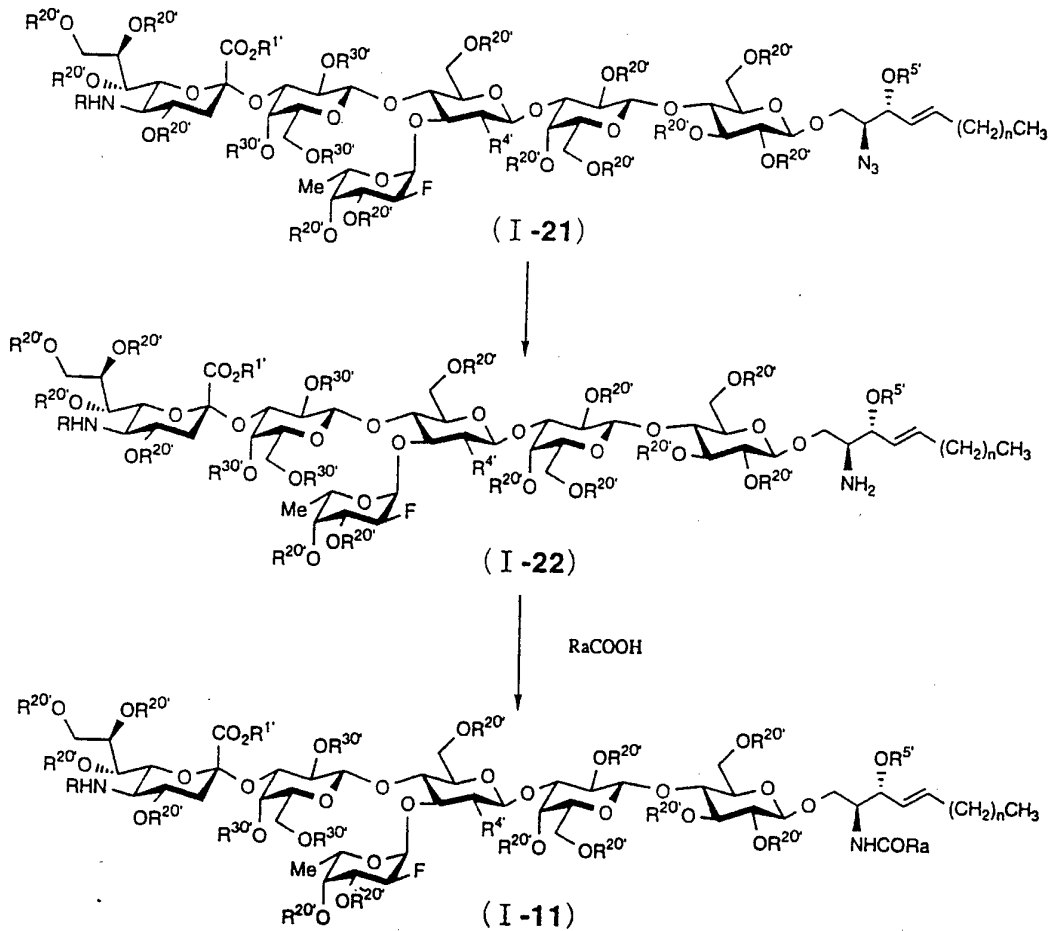
最後に、一般式 (II-1) の化合物とスフィンゴシン誘導体 [一般式 (XIV)] とを、種々のグリコシル化促進剤 (例えば塩化三フッ化ホウ素エーテル錯体、トリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート、N-ヨードスクシンイミド/テトラブチルアンモニウムトリフレート、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムトリフレート、塩化スズ(II)/過塩素酸銀、ジルコノセン/トリフルオロメタンスルホン酸銀など) 存在下で、縮合して、一般式 (I-21) の化合物を得ることができる。

なお一般式 (XIV) で表される化合物は、例えば Carbohydrate Research, 202, 177-191(1990)に記載の方法に準じて、アジドスフィンゴシンを合成し、この1位の一級水酸基を適当な保護基、例えばトリフェニルメチル基等で保護した後、例えば塩化ベンゾイル等を用いて、常法により3位の水酸基を保護し、この後、例えば三フッ化ホウ素エーテル錯体で1位の脱保護を行うことにより、容易に得ることが可能である。

スフィンゴシン部分の  $\text{R}^{10}$  がアジド基の場合、スキーム 6 に示すようにこのアジド基を選択的に還元 (例えば硫化水素など) して、次に脱水縮合

剤 [1,2-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) など] 存在下所望のカルボン酸を反応させれば対応する全て保護されたフッ素置換シアリルルイスXガングリオシド (I-11) を得ることができる。

スキーム6

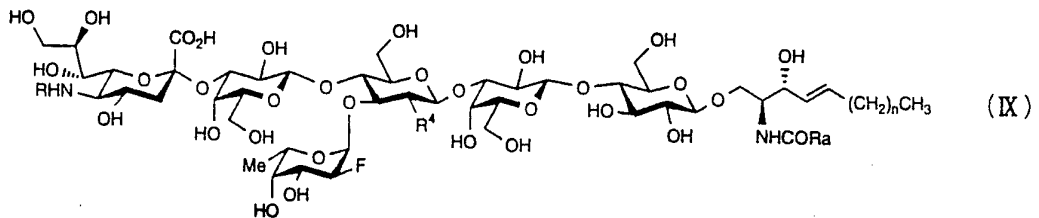


式中、Raは飽和または不飽和の脂肪族基を表し、R、R<sup>1'</sup>、R<sup>20'</sup>、R<sup>30'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup> およびnは上に定義したとおりである。

ナトリウムメトキシド-メタノール、ナトリウムエトキシド-エタノールなどのアルカリ条件下で、溶媒中での脱-O-アシル化を行ない、加水分解して、一般式 (I-1) で表される化合物においてR<sup>1</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>お

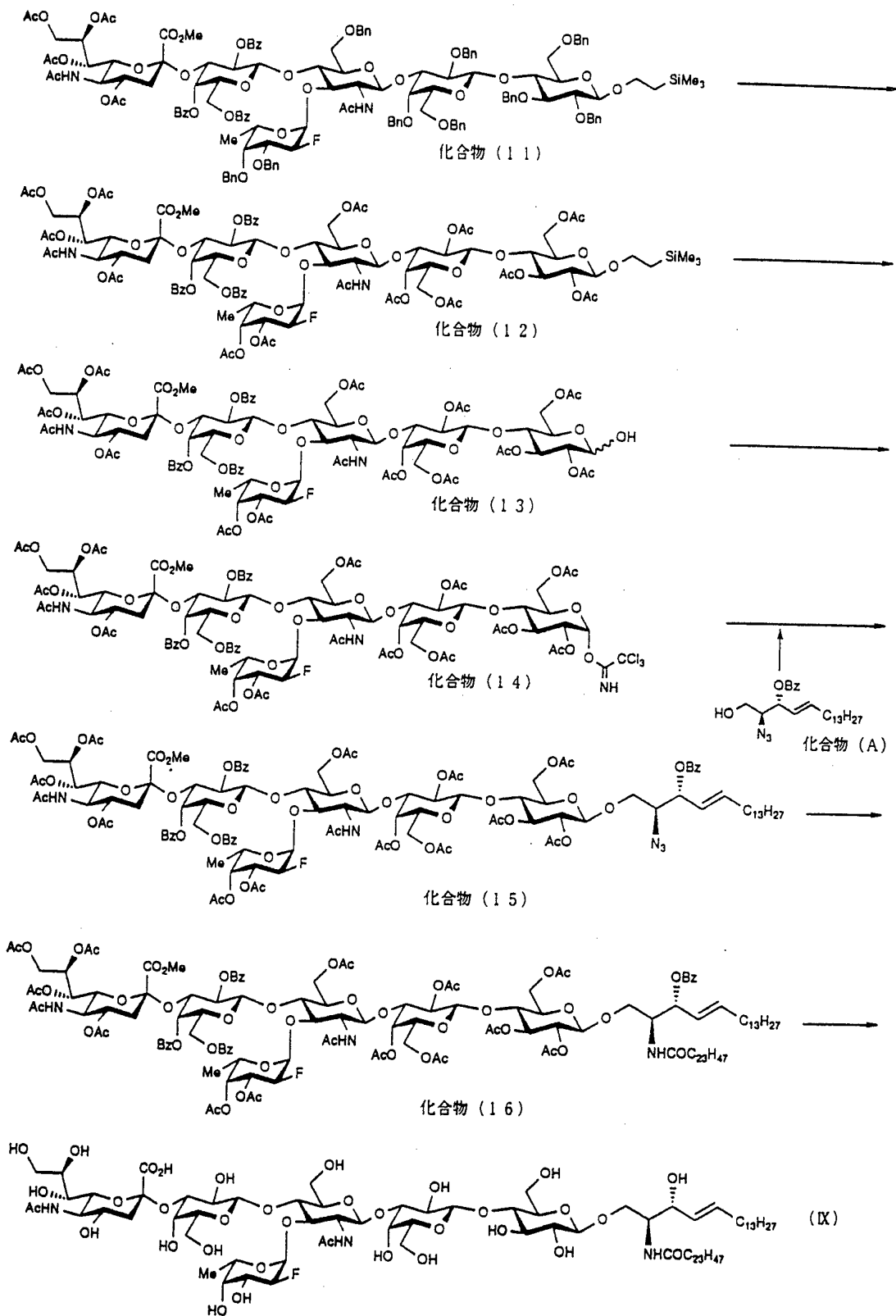


よびR<sup>5</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が水酸基又はアセチルアミノ基である一般式 (IX) で表されるフッ素置換シアリルルイスXガングリオシドを得ることができる。



好ましい態様を以下の反応スキーム7に示す。

反応スキーム 7



化合物(11)のベンジル基を接触還元で除去し、遊離した水酸基をアセチル化して一般式(II)で表される化合物(12)としてから、トリフルオロ酢酸を作用させ、グルコースの2位のトリメチルシリルエチル基を脱保護して、一般式(II)で表される化合物(13)を得る。これを1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)とトリクロロアセトニトリル( $CCl_3CN$ )を用いて一般式(II)で表される化合物(14)とする。次いで、アジドスフィンゴシン誘導体{化合物(A)}存在下、三フッ化ホウ素エーテル錯体を作用させて、一般式(I)で表される化合物(15)とする。さらに、硫化水素ガスでアジド基を還元し、脱水縮合剤[例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩など]存在下、テトラコサン酸を縮合させて化合物(16)とし、保護基を脱保護することにより、望みのフッ素置換シアリルルイスX誘導体である化合物(IX)を得る。上記アジド基を還元する際に用いられる還元剤としては硫化水素に限定されるものではなく、アジドの還元能力があり、かつ二重結合を還元せず、アシル保護基を脱離しない還元剤であれば何れでもよい。この反応行程は反応スキーム3に示される通りである。

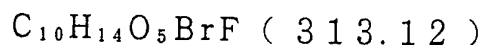
本発明の化合物はセレクチン接着阻害活性と代謝安定性を有することが予想される。これらのことより、好中球(白血球の一種)依存性かつセレクチン依存性の急性炎症を抑制でき、さらに炎症や炎症に伴う血栓形成、喘息、リウマチ、免疫疾患及び癌の治療及び予防の分野に有用であると期待される。

以下に実施例を説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

### 実施例

実施例 1 3,4-ジ-0-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ-  
 $\alpha$ -L-フコピラノシル ブロマイド [以下、化合物 (2) と略す] の合  
成

化合物 (1) 0.300g (1.19mmol) を酢酸-無水酢酸 2 : 1 の混合溶媒 0.7ml に溶かし、氷水冷却後、10°C で 33% 臭化水素-酢酸溶液 (メルク社製) 1.35ml (281mmol) を加えた。密栓をして、氷浴をはずし、内温 20~25°C で 24 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、冷却水、飽和炭酸水素ナトリウム水、冷却水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、0.364g (Y. 97.7%) の化合物 (2) を得た。



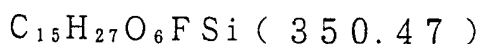
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ ; TMS ) :  $\delta$  6.61 ( d, 1H,  $J_{1,2}=4.2\text{Hz}$ , H-1 ), 5.48 ( dd, 1H,  $J_{2,3}=10.0\text{Hz}$ , 1H,  $J_{3,4}=3.4\text{Hz}$ , H-3 ), 5.38 ( dd, 1H,  $J_{3,4}=3.4\text{Hz}$ ,  $J_{4,5}=1.0\text{Hz}$ , H-4 ), 4.74 ( ddd, 1H,  $J_{F,2}=50.5\text{Hz}$ ,  $J_{1,2}=4.2\text{Hz}$ ,  $J_{2,3}=10.0\text{Hz}$ , H-2 ), 4.44 ( m, 1H, H-5 ), 2.17, 2.07 ( 2s, 6H, 2AcO ), 1.22 ( d, 3H,  $J_{5,6}=6.5\text{Hz}$ , H-6 ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CFCl}_3$  ) :  $\delta$  -195 ( ddd,  $J_{F,2H}=50.5\text{Hz}$ ,  $J_{F,3H}=9.4\text{Hz}$ ,  $J_{F,1H}=3.0\text{Hz}$  )

実施例 2 2-(トリメチルシリル)エチル 3,4-ジ-0-アセチル-  
2-デオキシ-2-フルオロ- $\beta$ -L-フコピラノシド [以下、化合物 (3)  
) と略す] の合成

化合物 (2) 0.364g (1.16mmol) を無水ジクロロメタン 2ml に

溶解し、活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 180 mg を加えて、アルゴン雰囲気下、1 時間攪拌した (混合物 A)。一方、2-(トリメチルシリル)エタノール 0.16 ml (1.12 mmol) を、過塩素酸銀 0.130 g (0.63 mmol)、炭酸銀 0.170 g (0.62 mmol) と共に、アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン 1 ml に混合し、活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 180 mg を加えてから、遮光下、室温で 2 時間攪拌した (混合物 B)。以上の両混合物を、共に氷冷し、混合物 B を混合物 A に加え、遮光下、室温に昇温して 12 時間攪拌した。不溶部を濾取し、ジクロロメタンで洗浄後、濾液及び洗液を合して、5% 炭酸ナトリウム水溶液での洗浄、次いで、硫酸ナトリウム乾燥を行った。溶媒を減圧濃縮した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル = 6:1) に供し、化合物 (3) (277 mg, 68.0%) を得た。



融点 48~50°C

$$[\alpha]_D^{24} = -26.4^\circ (c 1.0, CHCl_3)$$

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1750, 1270 (エステル), 870, 840 (Me<sub>3</sub>Si),

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS): δ 5.26 (ddd, 1H, J<sub>3,4</sub> = J<sub>F,4</sub> = 2.7 Hz, J<sub>4,5</sub> = 1.0 Hz, H-4), 5.09 (ddd, 1H, J<sub>F,3</sub> = 14 Hz, J<sub>2,3</sub> = 9.7 Hz, J<sub>3,4</sub> = 2.7 Hz, H-3), 4.53 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 7.7 Hz, H-1), 4.45 (ddd, 1H, J<sub>F,2</sub> = 4.4 Hz, J<sub>2,3</sub> = 9.7 Hz, J<sub>1,2</sub> = 7.7 Hz, H-2), 4.03 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Si), 3.82 (dq, 1H, J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, J<sub>4,5</sub> = 1.0 Hz, H-5), 3.60 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Si), 2.05, 2.15 (s, 6H, 2AcO), 1.21 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-

6), 1.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFC1<sub>3</sub>): δ - 207 (dd, 1F, J<sub>F, 2H</sub> = 44 Hz, J<sub>F, 3H</sub> = 14 Hz, 2-F),

質量分析: m/z C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>FSiについての計算値 351.1639 (M+H); 測定値 351.1637.

実施例3 2-(トリメチルシリル)エチル 3,4-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フルオロ-β-L-フコピラノシド [以下、化合物(5)と略す]の合成

化合物(3) 0.277g (0.79mmol) を無水メタノール1.5mlに溶かし、ナトリウムメトキシド8mg (0.15mmol) を加えてから、アルゴン雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液をそのまま、アンバーライトIR-120(H型)に吸着し、溶出液をメタノールにして、濾過した。濾液を減圧濃縮し、この残渣(0.187g)を無水ジメチルホルムアミド4mlに溶解した。アルゴン雰囲気下、0℃で油性水素化ナトリウム(約60%) 60mg (1.5mmol) を加え、同温度で30分攪拌し、次いで、同温度で臭化ベンジル0.26ml (2.2mmol) を滴下した。攪拌下、0℃で30分反応後、室温に昇温し、2時間攪拌した。再度0℃に冷却し、メタノール0.15mlを加えてから、減圧濃縮次いで真空乾燥し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=8:1)に供し、化合物(5) (339mg, 96.0%)を得た。

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>FSi (446.65)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +19.4° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

IR<sup>neat</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1120(エーテル), 860, 840(Me<sub>3</sub>Si), 700(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS): δ 7.26-7.40 (m, 10H,

Ph), 4.81 (ABq, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (ABq, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.69 (ddd, 1H, J<sub>F,2</sub>=51 Hz, J<sub>1,2</sub>=J<sub>2,3</sub>=7.6 Hz, H-2), 4.38 (dd, J<sub>1,2</sub>=7.6 Hz, J<sub>F,1</sub>=4.3 Hz, H-1), 4.00 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Si), 3.55 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Si), 3.65-3.55 (m, 2H, H-4, H-3), 3.48 (q, 1H, J<sub>5,6</sub>=6.5 Hz, H-5), 1.19 (d, 3H, J<sub>5,6</sub>=6.5 Hz, H-6), 1.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>): δ-206 (dd, 1F, J<sub>F,2H</sub>=51 Hz, J<sub>F,3H</sub>=12 Hz, 2-F),

質量分析: m/z C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>FSiについての計算値 447.2366 (M+H); 測定値 447.2356.

実施例4 1-O-アセチル-3,4-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フルオロ-α,β-L-フコピラノース [以下、化合物(6)と略す]の合成

化合物(5) 0.220g (0.493 mmol) を無水トルエン4 ml及び無水酢酸0.7 mlに溶かし、アルゴン雰囲気下、-30℃に冷却下、三フッ化ホウ素-エーテル錯体50 μl (0.41 mmol) を滴下した。攪拌しながら、3時間かけて0℃に昇温後、ジクロロメタンで希釈し、1M 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=6:1)に供し、化合物(6) (α:β=1:2, 187 mg, 97.8%)を得た。

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>F (388.44)

IR<sup>neat</sup> max cm<sup>-1</sup>: 1730, 1250 (エステル), 730, 700 (Ph).

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ ; TMS ) :  $\delta$  7.2-7.5 ( m, 10 H, Ph ), 6.38 ( d, 0.33 H,  $J_{1,2}=4.0\text{ Hz}$ ,  $\alpha\text{H-1}$  ), 5.65 ( dd, 0.66 H,  $J_{1,2}=8.0\text{ Hz}$ ,  $J_{F,1H}=4.8\text{ Hz}$ ,  $\beta\text{H-1}$  ), 2.14 ( s, 0.66 H, Ac( $\beta$ ) ), 2.12 ( s, 0.33 H, Ac( $\alpha$ ) ), 1.19 ( d, 2 H,  $J_{5,6}=6.4\text{ Hz}$ ,  $\beta\text{H-6}$  ), 1.16 ( d, 1 H,  $J_{5,6}=6.4\text{ Hz}$ ,  $\alpha\text{H-6}$  ).

実施例5 メチル 3,4-ジ- $\text{O}$ -ベンジル-2-デオキシ-2-フルオロ-1-チオ- $\alpha,\beta$ -L-フコピラノース [以下、化合物 (X) と略す] の合成

化合物 (6) 0.187 g (0.481 mmol) を無水ジクロロメタン 5 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、(メチルチオ)トリメチルシラン 0.33 ml (2.33 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  に冷却してから、三フッ化ホウ素-エーテル錯体 0.13 ml (1.06 mmol) を滴下した。室温に昇温して、19時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、1 M 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液:  $n$ -ヘキサン-酢酸エチル = 8 : 1) に供し、化合物 (X) ( $\alpha : \beta = 3 : 2$ , 133 mg, 97.8%) を得た。

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{FS}$  ( 376.50 )

$\text{IR}^{\text{neat}}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  : 1120 ( エーテル ), 730, 700 ( Ph ).

質量分析:  $m/z$   $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{FS}$  についての計算値 377.1587 (  $\text{M}+\text{H}$  ); 測定値 377.1588.

$\alpha$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ ; TMS ) :  $\delta$  7.5-7.2 ( m, 10 H, Ph ), 5.42 ( d, 1 H,  $J_{1,2}=5.7\text{ Hz}$ ,  $\alpha\text{H-1}$  ), 5.22 ( ddd, 1 H,  $J_{F,2}=5.0\text{ Hz}$ ,  $J_{2,3}=1.0\text{ Hz}$ ,  $J_{1,2}=5.7\text{ Hz}$ , H-2 ), 4.81 ( ABq, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  ), 4.75 ( ABq, 2 H,  $\text{CH}_2\text{P}$



h), 4.18 (dq, 1H,  $J_{4,5}=1.0$  Hz,  $J_{5,6}=6.4$  Hz, H-5),  
 3.86 (ddd, 1H,  $J_{F,3}=9.3$  Hz,  $J_{2,3}=10$  Hz,  $J_{3,4}=3.1$   
 Hz, H-3), 3.68 (ddd, 1H,  $J_{F,4}=4.3$  Hz,  $J_{3,4}=3.1$  Hz,  
 $J_{4,5}=1.0$  Hz, H-4), 2.10 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.17  
 (d, 3H,  $J_{5,6}=6.4$  Hz, H-6).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -198 (ddd, 1F,  
 $J_{F,2H}=50$  Hz,  $J_{F,3H}=9.3$  Hz,  $J_{F,4H}=4.3$  Hz, 2-F),  
 $\beta$ ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS):  $\delta$  7.5-7.2 (m, 10  
 H, Ph), 4.82 (ABq, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.76 (ABq, 2H,  
 CH<sub>2</sub>Ph), 4.76 (ddd, 1H,  $J_{F,2}=51$  Hz,  $J_{1,2}=J_{2,3}=9.5$   
 Hz, H-2), 4.34 (dd, 1H,  $J_{1,2}=9.5$  Hz,  $J_{F,1}=3.2$   
 Hz, H-1), 3.7-3.6 (m, 2H, H-3 及び H-4), 3.55  
 (q, 1H,  $J_{5,6}=6.5$  Hz, H-5), 2.21 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>)  
 , 1.22 (d, 3H,  $J_{5,6}=6.5$  Hz, H-6).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -197 (ddd, 1F,  
 $J_{F,2H}=51$  Hz,  $J_{F,3H}=13.1$  Hz,  $J_{F,1H}=3.2$  Hz, 2-F),

実施例 6 2-(トリメチルシリル)エチル O-(3,4-ジ-O-ベン  
ジル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)  
-O-(2-アセタミド-4,6-O-ベンジリデン-2-デオキシ- $\beta$ -  
D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンジ  
- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベン  
ジル- $\beta$ -D-グルコピラノシド [以下、化合物 (8) と略す] の合成

化合物 (X) 90 mg (0.239 mmol) 及び 2-(トリメチルシリル)エ  
 チル O-(2-アセタミド-4,6-O-ベンジリデン-2-デオキシ-  
 $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベン

ジルーβ-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシド [以下、化合物(7)と略す] 220 mg (0.173 mmol) を無水ベンゼン 7 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 1 g を加えた。室温で 8 時間攪拌後、約 7°C に冷却し、ジメチル(メチルチオ)スルホニウム トリフレート 360 mg (1.39 mmol) と活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 360 mg との混合物をくわえ、同温度で 1 時間 30 分攪拌した。4°C に冷却し、メタノール 3.6 ml、次いでトリエチルアミン 1.2 ml を加え、同温度で 30 分攪拌した。不溶部を吸引濾別し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液及び洗液を合して、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 2) に供し、化合物(8) (195 mg, 70.4%) を得た。

$C_{94}H_{108}NO_{19}FSi$  (1603.0)

$[\alpha]_D^{22} = -49.0^\circ$  (c 0.91, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3400(NH), 1690, 1540(アミド), 1100(エーテル), 860, 840(Me<sub>3</sub>Si), 740, 700(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS): δ 7.5-7.1(m, 45H, 9Ph), 5.48(s, 1H, PhCH), 4.92(d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3.8 Hz, H-1, フコース部), 1.51(s, 3H, AcN), 1.00(m, 2H, CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 0.73(d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.4 Hz, H-6, フコース部).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFC<sub>3</sub>): δ -207(ddd, J<sub>F,2H</sub> = 51 Hz, J<sub>F,3H</sub> = 9.7 Hz, J<sub>F,1H</sub> = 3.6 Hz, 2-F).

質量分析: m/z  $C_{94}H_{108}NO_{19}FSi$  についての計算値 1603.7381 (M+H); 測定値 1603.7351.

実施例7 2-(トリメチルシリル)エチル O-(3,4-ジ-O-ベン  
 ジル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)  
 -O-(2-アセタミド-6-O-ベンジル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グル  
 コピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- $\beta$ -D  
 -ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- $\beta$   
 -D-グルコピラノシド [以下、化合物(9)と略す] の合成

化合物(8) 125mg (0.0779mmol) を無水テトラヒドロフラン  
 2.5ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、活性化したモレキュラーシーブ 4  
 Å 400mg を加えた。室温で1時間攪拌後、同温度でシアノ水素化ほう素  
 ナトリウム 74mg (1.18mmol) を加え、0°C に冷却し、1M塩酸-エ  
 ーテル溶液 1.75ml (1.75mmol) をアルゴン雰囲気下で滴下した。室  
 温へ昇温してから、20分攪拌し、ジクロロメタン 15ml と水 3ml を加え  
 て、不溶部を濾別後、ジクロロメタンで洗浄した。濾液及び洗液を合して、  
 2M塩酸水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥を行った。減圧  
 濃縮後の残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン-  
 酢酸エチル=3:2) に供し、化合物(9) (95mg, 76.0%) を得  
 た。

$C_{94}H_{110}NO_{19}FSi$  (1605.0)

$[\alpha]_D^{22} = -19.5^\circ$  (c 1.12, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3700 - 3200 (OH, NH), 1660,  
 1500 (アミド), 1070 (エーテル), 860, 840 (Me<sub>3</sub>Si), 7  
 40, 700 (Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS):  $\delta$  7.5-7.0 (m, 45H,  
 9 Ph), 1.51 (s, 3H, AcN), 1.14 (d, 3H, J<sub>5,6</sub>=6.4  
 Hz, H-6, フコース部), 1.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>).

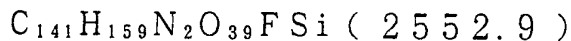
$^{19}\text{F}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CFCl}_3$  ) :  $\delta$  - 208 ( dd,  $J_{\text{F}, 2\text{H}}$  = 54 Hz,  $J_{\text{F}, 3\text{H}}$  = 6.5 Hz, 2-F ).

質量分析 :  $m/z$   $\text{C}_{94}\text{H}_{110}\text{NO}_{19}\text{FSi}$  についての計算値 1605.7537 ( M+H ); 測定値 1605.7520.

実施例 8 2-(トリメチルシリル)エチル O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)-(2 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンゾイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(3,4-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-O-(2-アセタミド-6-O-ベンジル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシド [以下、化合物 (11) と略す] の合成

化合物 (9) 157 mg (0.0978 mmol) 及びメチル O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)-(2 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-トリ-O-ベンゾイル-1-チオ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド {化合物 (10)} 134 mg (0.135 mmol) を無水ジクロロメタン 5 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 320 mg を加えた。室温で 4 時間攪拌後、同温度でジメチル(メチルチオ)スルホニウム トリフレート 100 mg (0.387 mmol) と活性化したモレキュラーシーブ 4 Å 100 mg との混合物をくわえ、アルゴン雰囲気下、同温度で 22 時間攪拌した。水冷して、メタノール 0.36 ml 及びトリエチルアミン 0.18 ml を加え、同温度で 30 分攪拌した。ジクロ

ロメタンで希釈後、濾過、洗浄を行い、この濾液と洗液を合して、水で洗浄した。硫酸ナトリウム乾燥し、減圧濃縮の残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン-酢酸エチル=1:3）に供し、化合物（11）（98mg, 39.3%）を得た。



$$[\alpha]_D^{24} = -13.7^\circ (c 1.25, \text{クロロホルム})$$

IR<sup>KBr</sup> max cm<sup>-1</sup> : 3400(NH), 1740, 1270(エステル), 1690, 1500(アミド), 1070(エーテル), 860, 840(Me<sub>3</sub>Si), 740, 710(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS) : δ 8.3-7.0(m, 60H, 12Ph), 5.67(m, 1H, H-8, シアル酸部), 5.43(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=8.2Hz, J<sub>2,3</sub>=9.9Hz, H-2, ガクトース部), 5.30(幅広 d, 1H, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub>=3.5Hz, H-2, ガラクトース部), 5.23(dd, 1H, J<sub>7,8</sub>=12.4Hz, J<sub>6,7</sub>=2.6Hz, H-7, シアル酸部), 3.78(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43(dd, 1H, J<sub>3e,3a</sub>=12.7Hz, J<sub>3e,4</sub>=4.6Hz, H-3e, シアル酸部), 2.14, 1.95, 1.92, 1.80(4s, 12H, 4AcO), 1.53, 1.50(2s, 6H, 2AcN), 1.09(d, 3H, J<sub>5,6</sub>=6.4Hz, H-6, シアル酸部), 1.01(m, 2H, Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) : δ -208(dd, J<sub>F,2H</sub>=53Hz, J<sub>F,3H</sub>=7.0Hz, 2-F).

質量分析 : m/z C<sub>141</sub>H<sub>159</sub>N<sub>2</sub>O<sub>39</sub>FSiについての計算値 2553.0385(M+H); 測定値 2553.0404.

実施例9 2-(トリメチルシリル)エチル O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリ

セロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)-(2 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンゾイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-O-(2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド [以下、化合物(12)と略す]の合成

化合物(11) 98mg (0.038mmol)を、エタノール15ml及び酢酸5.5mlに溶かし、10%パラジウム-炭素90mgの存在下、45℃に加温しながら、常圧水素圧で4日間接触還元した。濾過したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣にピリジン4ml、無水酢酸2mlを加えて、室温で20時間攪拌した。減圧濃縮後の残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=1:6)に供し、化合物(12)(66.6mg, 81.8%)を得た。

$C_{96}H_{123}N_2O_{48}FSi(2120.1)$

$[\alpha]_D^{23} = -23.2^\circ$  (c 0.73, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup> max  $cm^{-1}$ : 3400(NH), 1740, 1230(エステル), 1700, 1530(アミド), 1070(エーテル), 860, 840(Me<sub>3</sub>Si), 720(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS):  $\delta$  8.2-7.4(m, 15H, 3Ph), 5.66(m, 1H, H-8, シアル酸部), 5.27(dd, 1H, J<sub>6,7</sub>=2.9Hz, J<sub>7,8</sub>=9.9Hz, H-7, シアル酸部), 5.35(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=3.3Hz, H-1, フコース部), 5.15(dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>3,4</sub>=9.3Hz, H-3, グルコース部), 4.46(d, 1H,

$J_{1,2} = 7.9$  Hz, H-1, グルコース部), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-3, ガラクトース部), 2.41 (dd, 1H,  $J_{3a,3e} = 12.7$  Hz,  $J_{3e,4} = 4.7$  Hz, H-3e, シアル酸部), 2.13, 2.10, 2.09, 2.08, 2.07, 2.07, 2.06, 2.03, 2.02, 2.00, 1.93, 1.91, 0.91 (13s, 39H, 13AcO), 1.78, 1.56 (2s, 6H, 2AcN), 1.09 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6, フコース部), 0.90 (m, 2H, Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFC1<sub>3</sub>):  $\delta$  -208 (ddd,  $J_{F,2H} = 50$  Hz,  $J_{F,3H} = 7.6$  Hz,  $J_{F,1H} = 2.5$  Hz, 2-F).

質量分析: m/z C<sub>96</sub>H<sub>123</sub>N<sub>2</sub>O<sub>48</sub>FSiについての計算値 2120.7110 (M+H); 測定値 2120.7072.

実施例10 O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)-(2 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベンゾイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-O-(2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノシース [以下、化合物(13)と略す]の合成

化合物(12) 60mg (0.028mmol)を、アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン0.8mlに溶解後、0°Cに冷却してからトリフルオロ酢酸1.6mlを滴下した。同温度で5時間攪拌後、酢酸エチル2mlを加えて、同温度で、減圧次いで真空下で濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン→ジクロロメタン-メタノール=30:1→20:1）に供して、化合物（13）（49.0mg, 85.7%）を得た。

$C_{91}H_{111}N_2O_{48}F$  (2019.8)

$[\alpha]_D^{25} = -9.4^\circ$  (c 0.75, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3600-3200(OH, NH), 1740, 1230(エステル), 1670, 1540(アミド), 1070(エーテル), 720(Ph).

質量分析: m/z  $C_{91}H_{111}N_2O_{48}F$  についての計算値 2020.6402 (M+H); 測定値 2020.6392.

実施例 11 O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-  
-ノヌロピラノシロネート)-(2→3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベン  
ゾイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(3,4-ジ-O  
-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1  
→3)]-O-(2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -  
D-グルコピラノシル)-(1→3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル  
- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセ  
チル- $\alpha$ -D-グルコピラノシル トリクロロアセトイミデート [以下、  
化合物 (14) と略す] の合成

化合物 (13) 49.0mg (0.0242mmol) を無水ジクロロメタン 3ml に溶解後、アルゴン雰囲気下、0℃ に冷却してから、トリクロロアセトニトリル 0.1ml (0.997mmol)、次いで 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン (DBU) 3 $\mu$ l (0.02mmol) を加え、同温度で 3 時間攪拌した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ



フィー（溶出液：ジクロロメタン→ジクロロメタン-メタノール=40：1→20：1）に供して、化合物（14）（45.0mg, 85.9%）を得た。

$C_{93}H_{111}N_3O_{48}Cl_3F$  (2164.2)

$[\alpha]_D^{23} = -0.83^\circ$  (c 0.69, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3400(NH=C), 1740, 1230.(エステル), 1680, 1540(アミド), 1070(エーテル), 760, 720(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS) :  $\delta$  8.65 (s, 1H, NH=C), 8.2-7.4 (m, 15H, 3Ph), 6.47 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1, グルコース部), 5.66 (m, 1H, H-8, シアル酸部), 5.36 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1, フコース部), 5.28 (dd, 1H,  $J_{6,7} = 2.7$  Hz,  $J_{7,8} = 9.9$  Hz, H-7, シアル酸部), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.9$  Hz,  $J_{3,4} = 4.0$  Hz, H-3, ガラクトース部), 2.41 (dd, 1H,  $J_{3a,3e} = 12.7$  Hz,  $J_{3e,4} = 4.4$  Hz, H-3e, シアル酸部), 2.14, 2.10, 2.10, 2.08, 2.07, 2.07, 2.04, 2.03, 2.00, 1.96, 1.93, 1.92, 1.91 (13s, 39H, 13AcO), 1.78, 1.56 (2s, 6H, 2AcN), 1.10 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6, フコース部), 0.90 (m, 2H, Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  -209 (dd,  $J_{F,2H} = 54$  Hz,  $J_{F,3H} = 10$  Hz, 2-F).

質量分析: m/z  $C_{93}H_{111}N_3O_{48}Cl_3F$  についての計算値 2163.5498 (M+H); 測定値 2163.5454.

実施例 12 O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O  
-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2  
-ノヌロピラノシロネート)-(2 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベン  
ゾイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(3,4-ジ-O  
-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1  
 $\rightarrow$ 3)]-O-(2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -  
D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル  
- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-アセ  
チル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 1)-(2S,3R,4E)-2-  
アジド-3-O-ベンゾイル-4-オクタデセン-1,3-ジオール [以  
下、化合物(15)と略す]の合成

化合物(14) 45mg (0.021mmol) 及び (2S,3R,4E)-2-アジド-3-O-ベンゾイル-4-オクタデセン-1,3-ジオール {化合物(A)} 20mg (0.047mmol) を無水ジクロロメタン1.5mlに溶解後、活性化したモレキュラーシーブ 4Å 0.45gを加えて、アルゴン雰囲気下、室温で30分攪拌後、0°Cに冷却した。三フッ化ホウ素・エーテル錯体0.012mlを(0.10mmol)を加え、同温度で3時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、不溶部を濾別後、ジクロロメタンで洗浄して、濾液と洗液を合した。この有機層を1M炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン $\rightarrow$ ジクロロメタン-メタノール=50:1 $\rightarrow$ 30:1)に供して、化合物(15)(36mg, 71.5%)を得た。

$C_{116}H_{148}N_5O_{50}F$  (2431.5)

$[\alpha]_D^{23} = -24.8^\circ$  (c 1.13, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 2950, 2850(メチル, メチレン), 2100  
(アジド), 1750, 1230(エステル), 1680, 1550(アミド),  
1070(エーテル), 800, 720(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS) : δ 8.2-7.4(m, 15H,  
3Ph), 5.91(dt, 1H, J<sub>4,5</sub>=15.2Hz, J<sub>5,6</sub>=6.6Hz, H  
-5, スフィンゴシン部), 5.67(m, 1H, H-8, シアル酸部),  
5.35(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=3.1Hz, H-1, フコース部), 5.27(  
dd, 1H, J<sub>6,7</sub>=2.7Hz, J<sub>7,8</sub>=9.9Hz, H-7, シアル酸部),  
5.14(dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>3,4</sub>=9.2Hz, H-3, グルコース部),  
4.49(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=7.7Hz, H-1, グルコース部), 3.8  
0(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44(dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=10.3Hz, J<sub>3,4</sub>  
=3.6Hz, H-3, ガラクトース部), 2.40(dd, 1H, J<sub>3a,3e</sub>  
=12.5Hz, J<sub>3e,4</sub>=4.4Hz, H-3e, シアル酸部), 2.14, 2.  
11, 2.08, 2.08, 2.07, 2.07, 2.06, 2.04, 2.0  
2, 2.01, 1.94, 1.91, 1.91(13s, 39H, 13AcO),  
1.79, 1.56(2s, 6H, 2AcN), 1.27(s, 22H, 11  
CH<sub>2</sub>), 1.10(d, 3H, J<sub>5,6</sub>=6.5Hz, H-6, フコース部),  
0.87(t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) : δ -208(dd, J<sub>F,2H</sub>=  
51Hz, J<sub>F,3H</sub>=10Hz, 2-F).

質量分析: m/z C<sub>116</sub>H<sub>148</sub>N<sub>5</sub>O<sub>50</sub>Fについての計算値 2431.92  
88(M+H); 測定値 2431.9258.

実施例13 O-(メチル 5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O  
-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-α-D-ガラクト-2  
-ノヌロピラノシロネート)-(2→3)-O-(2,4,6-トリ-O-ベン

ゾイル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-2-フルオロ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-O-(2-アセタミド-6-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル)-(1→1)-(2S,3R,4E)-3-O-ベンゾイル-2-テトラコサンアミド-4-オクタデセン-1,3-ジオール [以下、化合物(16)と略す] の合成

化合物(15) 43mg (0.018mmol) をピリジン4.17mlと水0.83mlの混合溶媒に溶解し、0℃に冷却下、硫化水素ガスを60時間流した。溶液中の硫化水素を除去するため、窒素ガスを10分流した後、濃縮した残渣を無水のジクロロメタン2mlに溶解し、0℃に冷却した。テトラコサン酸13mg (0.035mmol)、次いで 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド10mg (0.050mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン→ジクロロメタン-メタノール=50:1→30:1)に供して、化合物(16) (32mg, 66.0%)を得た。

$C_{140}H_{196}N_3O_{51}F$  (2756.1)

$[\alpha]_D^{24} = -15.3^\circ$  (c 0.83, クロロホルム)

IR<sup>KBr</sup><sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3400(NH), 2950, 2850(メチル, メチレン), 1750, 1230(エステル), 1680, 1530(アミド), 1070(エーテル), 810, 710(Ph).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; TMS): δ 8.2-7.4(m, 15H, 3Ph), 5.85(dt, 1H, J<sub>4,5</sub>=14.1Hz, J<sub>5,6</sub>=6.9Hz, H

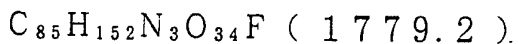
-5, スフィンゴシン部), 5.66 (m, 1H, H-8, シアル酸部),  
 5.35 (d, 1H,  $J_{1,2}=2.8$  Hz, H-1, フコース部), 5.27 (dd, 1H,  $J_{6,7}=2.8$  Hz,  $J_{7,8}=9.8$  Hz, H-7, シアル酸部),  
 5.14 (dd, 1H,  $J_{2,3}=J_{3,4}=9.3$  Hz, H-3, グルコース部),  
 4.43 (d, 1H,  $J_{1,2}=7.7$  Hz, H-1, グルコース部), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (dd, 1H,  $J_{2,3}=10.0$  Hz,  $J_{3,4}=3.6$  Hz, H-3, ガラクトース部), 2.41 (dd, 1H,  $J_{3a,3e}=12.7$  Hz,  $J_{3e,4}=4.7$  Hz, H-3e, シアル酸部), 2.13, 2.10, 2.07, 2.07, 2.07, 2.05, 2.01, 2.00, 2.00, 1.93, 1.93, 1.90, 1.90 (13s, 39H, 13AcO), 1.78, 1.56 (2s, 6H, 2AcN), 1.26 (s, 64H, 32CH<sub>2</sub>), 1.10 (d, 3H,  $J_{5,6}=6.4$  Hz, H-6, フコース部), 0.87 (t, 6H,  $J=6.6$  Hz, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  -208 (dd,  $J_{F,2H}=50$  Hz,  $J_{F,3H}=11$  Hz, 2-F).

質量分析: m/z C<sub>140</sub>H<sub>196</sub>N<sub>3</sub>O<sub>51</sub>F についての計算値 2756.2932 (M+H); 測定値 2756.2867.

実施例 14 O-(5-アセタミド-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- $\alpha$ -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸)-(2 $\rightarrow$ 3)-O- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-O-(2-アセタミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 1)-(2S, 3R, 4E)-2-テトラコサンアミド-4-オクタデセン-1,3-ジオール [以下、化合物 (IX) と略す] の合成

化合物(16) 33.0mg (0.0119mmol) を無水メタノール2mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温でナトリウムメトキシド10mg (0.19mmol) を加えた後、40℃で24時間攪拌した。室温に放冷後、水0.18mlを加え、8時間攪拌した。アンバーライトIR-120(H型)の層を通し(溶出液;メタノール)、減圧濃縮した残渣をセファデックスLH20(15g)によるゲル濾過カラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム-メタノール-水=50:40:7)に供して、化合物(IX)(20.6mg, 66.0%)を得た。



$[\alpha]_D^{24} = -16.0^\circ$  (c 0.35, クロロホルム-メタノール-水=50:40:7)

IR<sup>KBr</sup> max cm<sup>-1</sup>: 3700 - 3200(OH, NH), 2920, 2850(メチル, メチレン), 1700(カルボン酸), 1650, 1540(アミド), 1070(エーテル).

<sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO-D<sub>2</sub>O=50:1; TMS]: δ 5.32(dt, 1H, J<sub>4,5</sub>=15.3Hz, J<sub>5,6</sub>=6.6Hz, H-5, スフィンゴシン部), 5.34(dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=7.3Hz, J<sub>4,5</sub>=15.3Hz, H-4, スフィンゴシン部), 5.10(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=3.5Hz, H-1, フコース部), 4.74(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=6.8Hz, H-1, N-アセチルグルコサミン部), 4.16(d, 1H, J<sub>1,2</sub>=7.8Hz, グルコース部), 2.77(dd, 1H, J<sub>3a,3e</sub>=12.2Hz, J<sub>3e,4</sub>=4.8Hz, H-3e, シアル酸部), 1.89, 1.78(2s, 6H, 2AcN), 1.23(s, 64H, 32CH<sub>2</sub>), 0.96(d, 3H, J<sub>5,6</sub>=6.3Hz, H-6, フコース部), 0.85(t, 6H, J=6.4Hz, 2C H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$ -NMR [  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-\text{D}_2\text{O}=50:1$  ;  $\text{CFCl}_3$  ] :  $\delta$   
- 208 ( dd,  $J_{\text{F},2\text{H}}=54\text{ Hz}$ , ,  $J_{\text{F},3\text{H}}=8\text{ Hz}$ , 2-F ).

質量分析:  $m/z$   $\text{C}_{85}\text{H}_{152}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{F}$  についての計算値 1801.0  
139 ( M+Na ); 測定値 1801.0167.

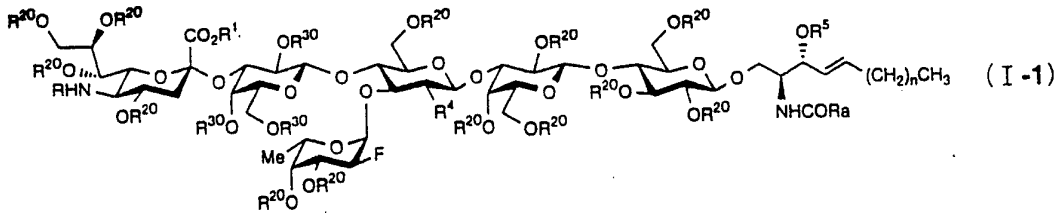
元素分析:  $\text{C}_{85}\text{H}_{152}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{F}\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}\cdot 1.75\text{CHCl}_3$  につい  
ての

計算値 C: 51.25, H: 7.87, N: 2.07;

測定値 C: 51.18, H: 8.17, N: 2.16.

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I-1) :

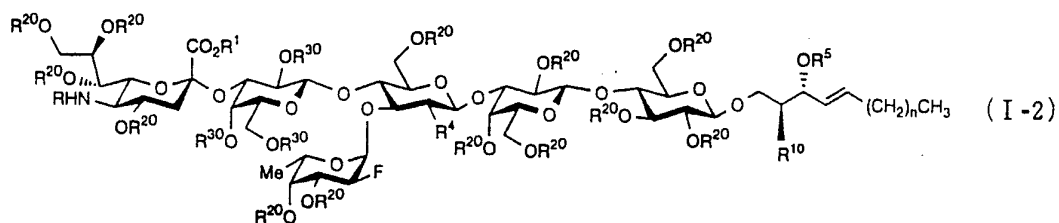


[式中、Rは炭素数2～6の脂肪族のアシル基、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～5の低級アルキル基、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は独立に水素原子又は炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシル基、R<sup>4</sup>は水酸基、炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシルアミノ基、または炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシルオキシ基、Raは炭素数1～30の直鎖または分岐状の、飽和または不飽和の脂肪族基、Meはメチル基、nは0～20の整数を表わす。ただし、R<sup>1</sup>が水素原子のときは、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は共に水素原子、R<sup>4</sup>は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表し、R<sup>1</sup>が低級アルキル基のときは、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は脂肪族又は芳香族のアシル基、R<sup>4</sup>は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物。

## 2. 一般式 (I-2) :

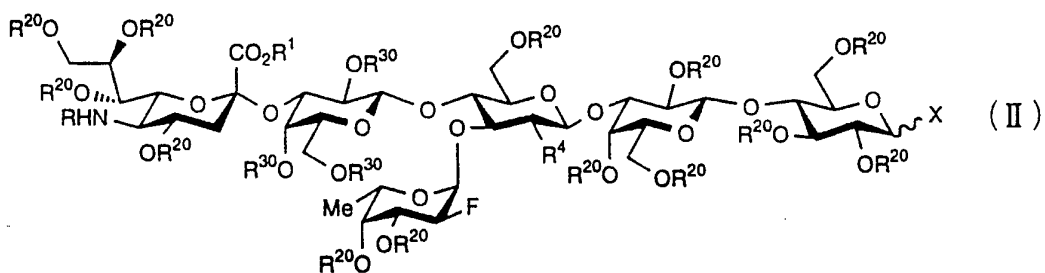




[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Meおよびnは上に定義したとおりであり、R<sup>10</sup>はN<sub>3</sub>又はNH<sub>2</sub>基を表す。ただし、R<sup>1</sup>が水素原子のときは、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は共に水素原子、R<sup>4</sup>は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、R<sup>1</sup>が低級アルキル基のときは、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>5</sup>は脂肪族又は芳香族のアシル基、R<sup>4</sup>は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物。

### 3. 一般式 (II) :

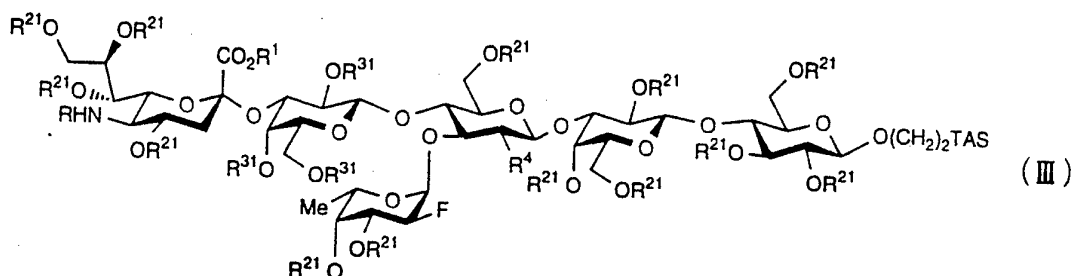


[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>4</sup>およびMeは上に定義したとおりであり、Xは水酸基、フッ素原子、チオアルキル基(炭素数1~5)、チオアール基(炭素数6~12)、または-OC(NH)CCl<sub>3</sub>基を表す。ただし、R<sup>1</sup>が水素原子のときは、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>は共に水素原子、R<sup>4</sup>は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、Xは水酸基を表わし、R<sup>1</sup>が低

級アルキル基のときは、 $R^{20}$ および $R^{30}$ は脂肪族又は芳香族のアシル基、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基、 $X$ はフッ素原子、チオアルキル基、チオアリール基又は $-OC(NH)CCl_3$ 基を表す。]

で表される化合物。

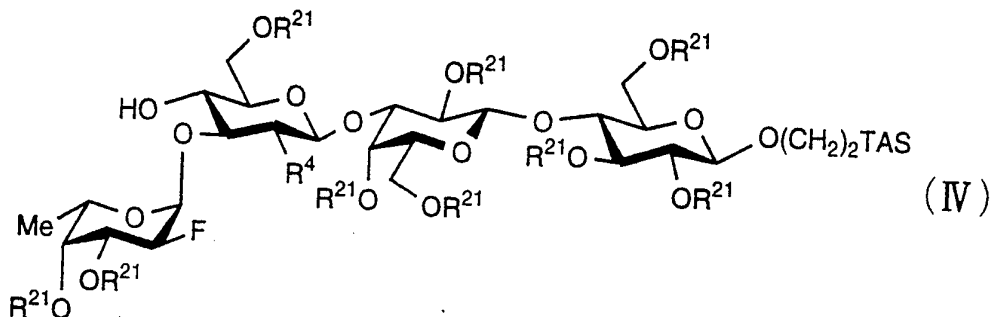
4. 一般式 (III) :



[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ および $Me$ は上に定義したとおりであり、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は独立に水素原子、炭素数7~13の無置換もしくは置換フェニルメチル基、又は炭素数2~6の脂肪族あるいは炭素数7~18の芳香族のアシル基を表わし、 $TAS$ はトリアルキルシリル基(アルキル基の炭素数1~7)を表わす。ただし、 $R^1$ が水素原子のときは、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は共に水素原子、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^1$ が低級アルキル基のときは、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は無置換若しくは置換フェニルメチル基または脂肪族又は芳香族のアシル基、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物。

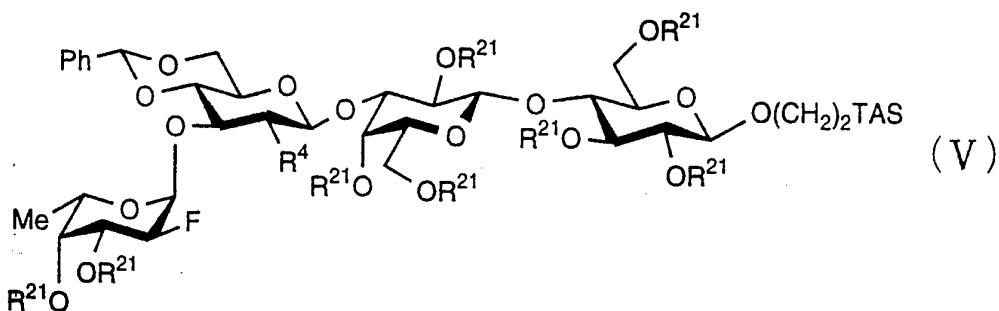
5. 一般式 (IV) :



[式中、 $R^{21}$ 、 $R^4$ およびTASは上に定義したとおりである。ただし、 $R^{21}$ が水素原子のときは、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^{21}$ が脂肪族若しくは芳香族のアシル基、または無置換若しくは置換フェニルメチル基のときは、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物。

6. 一般式 (V) :

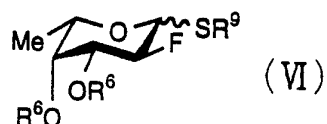


[式中、 $R^{21}$ 、 $R^4$ およびTASは上に定義したとおりであり、Phは無置換または置換フェニル基を表わす。ただし、 $R^{21}$ が水素原子のときは、 $R^4$ は水酸基、脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基を表わし、 $R^{21}$ が無置換もしくは置換フェニルメチル基、または脂肪族もしくは芳香族のアシル基のときは、 $R^4$ は脂肪族あるいは芳香族のアシルアミノ基、または脂

肪族あるいは芳香族のアシルオキシ基を表わす。]

で表される化合物。

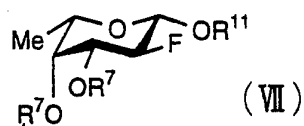
7. 一般式 (VI) :



[式中、R<sup>6</sup>は無置換もしくは置換フェニルメチル基を表わし、R<sup>9</sup>は炭素数1～5の低級アルキル基、または炭素数6～12の無置換もしくは置換フェニル基を表わす。]

で表される化合物。

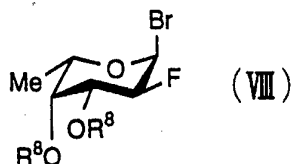
8. 一般式 (VII) :



[式中、R<sup>11</sup>は炭素数1～10の低級置換アルキル基、または炭素数7～13の無置換もしくは置換フェニルメチル基を表わし、R<sup>7</sup>は、水素原子、無置換もしくは置換フェニルメチル基、又は炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族のアシル基を表わす。]

で表される化合物。

9. 一般式 (VIII) :



[式中、R<sup>8</sup>は炭素数2～6の脂肪族あるいは炭素数7～13の芳香族の

アシル基を表わす。]

で表される化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl <sup>6</sup> C08B37/00 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) Int. Cl <sup>6</sup> C08B37/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-4801, A (Rikagaku Kenkyusho), January 9, 1990 (09. 01. 90) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 63-159402, A (Rikagaku Kenkyusho), July 2, 1988 (02. 07. 88) (Family: none)	1 - 9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search October 16, 1996 (16. 10. 96)		Date of mailing of the international search report October 29, 1996 (29. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C08B37/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C08B37/00		
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		
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)		
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 請求の範囲の番号
A	JP, 2-4801, A (理化学研究所), 9. 1月. 1990 (09. 01. 90), (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 63-159402, A (理化学研究所), 2. 7月. 1988 (02. 07. 88), (ファミリーなし)	1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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	16. 10. 96	国際調査報告の発送日 <b>29.10.96</b>
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 弘 實 謙 二 印	4C 7433
		電話番号 03-3581-1101 内線 3454