世界知的所有権機関
国 際 事 務 局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6		(11) 国際公開番号	WO96/20204
C07H 15/04, 15/18, A61K 31/70	A1	(43) 国際公開日	1996年7月4日(04.07.96)

(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02690
(22) 国際出願日 1995年12月26日(26.12.95)

(30) 優先権データ

特願平6/340346	1994年12月28日(28.12.94)	JP
特願平7/87769	1995年2月17日(17.02.95)	JP
特願平7/152303	1995年5月26日(26.05.95)	JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP]
〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
林 正治(HAYASHI, Masaji)[JP/JP]
〒651-13 兵庫県神戸市北区藤原台中町6-2-17 Hyogo, (JP)
宮内 浩(MIYAUCHI, Hiroshi)[JP/JP]
〒597 大阪府貝塚市王子893-11 Osaka, (JP)
田中正史(TANAKA, Masashi)[JP/JP]
〒593 大阪府堺市鳳中町10-13-3-304 Osaka, (JP)
伊藤昌典(ITOH, Masanori)[JP/JP]
〒228 神奈川県相模原市相模大野2-20-3-801 Kanagawa, (JP)

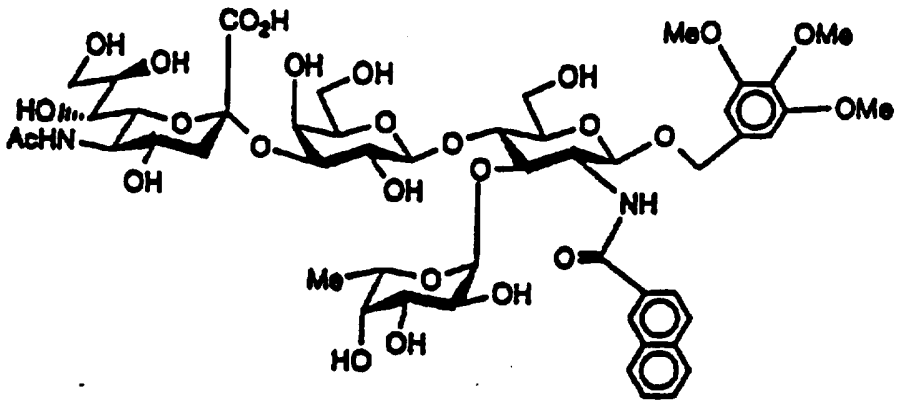
(74) 代理人
弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)
〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号
IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)

(81) 指定国
AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : LEWIS X DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 ルイスX誘導体およびその製造方法



(I)

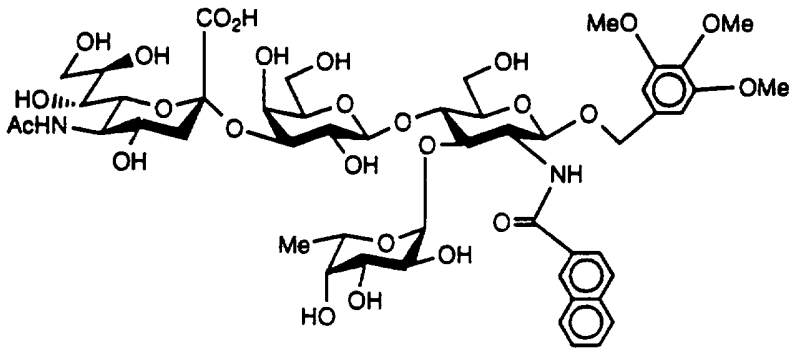
(57) Abstract

A novel sugar derivative having a cell adhesion inhibitory activity and represented by structural formula (I).

（５７）要約

細胞接着阻害活性を有する下記構造式で表される新規糖誘導体およびその製造方法を提供する。

式：



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

明 細 書

ルイスX誘導体およびその製造方法

産業上の利用分野

本発明は炎症、虚血再灌流障害、自己免疫疾患あるいは癌転移等の原因物質として知られているルイスX及びシアリルルイスX糖鎖類の、誘導体およびその製造方法に関するものである。かかる誘導体は、これらの疾患の治療および改善を目的とする医薬組成物として有用である。

従来の技術

血管内皮細胞に発現する好中球接着分子であるE－セレクチン、血管内皮細胞及び血小板に発現する好中球接着分子であるP－セレクチン、及びリンパ球のホーミングレセプターであるL－セレクチンは、ルイスX及びシアリルルイスX糖鎖構造をリガンドとして認識することが知られている（諸岡茂昭，医学のあゆみ，169，108（1994））。例えば、各種の炎症性疾患の発症は、これらのセレクチンとリガンドの結合を介した相互作用から開始することから、このような接着を阻害する物質は抗炎症薬となるのではないかと予想されている（M. P. Bevilacqua等，Thrombosis Haemostasis，70，152（1993））。従って、糖鎖誘導体はこれらセレクチンの関与する疾患への適応が期待され、糖鎖の治療薬への応用が試みられている。インビボ病態モデルでの報告としてはIgG免疫複合体（M. S. Mulligan等，J. Exp. Med.，178，623（1993））やコブラ毒素による肺障害（M. S. Mulligan等，Nature，364，149（1993））また、心臓虚血後の再灌流障害（D.Lefer等，J. Clin. Invest.，93，1140（1994））がシアリルルイスX誘導体により改善されていることから、これらの誘導体を種々効率よく

合成して構造活性相関研究を行い、より優れた活性を有する誘導体を見い出すことは、各種疾患の治療薬を創製する上で極めて重要である。

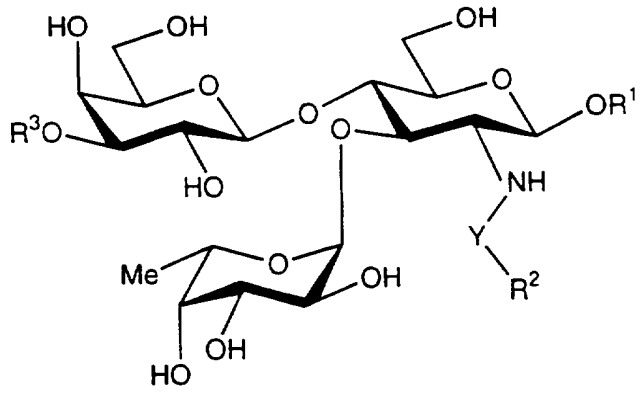
発明が解決しようとする課題

しかしながら、かかる誘導体の合成には多くの段階を要するため、これまで精力的な構造活性相関研究はほとんどなされておらず、優れた誘導体を見い出すための本格的研究成果の報告が、期待されている。本発明の目的は、Ｏ－グリコシドおよびＮ－置換基を種々変換したルイスＸ及びシアリルルイスＸ誘導体を効率よく合成し、それらの構造活性相関を詳細に検討して、優れた活性を有する誘導体を世に提供することである。

課題を解決するための手段

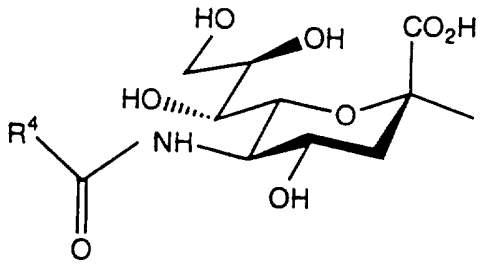
本発明者らは、上記目的を達成するための構造活性相関研究を鋭意検討した結果、本発明化合物が、Ｅ－セレクチンの好中球との接着を強く阻害することを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、第一には一般式



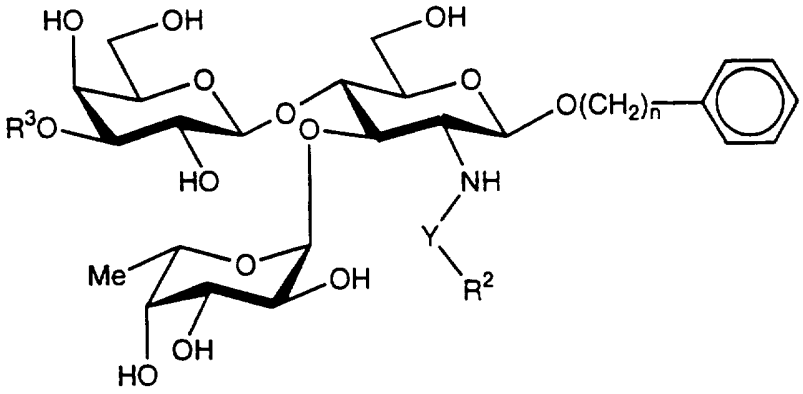
〔式中、R^1は以下に挙げる置換基Ｘを少なくとも１個以上有するC_1－C_{18}アルキル基、アリール基またはアリールC_1－C_{12}アルキル基である。R^1が置換基Ｘを２個以上有する場合、置換基Ｘは互いに異なってよい。

置換基Xは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、C_1-C_{18}アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アミノ基、アリールC_1-C_6アルキルアミノ基、モノ（C_1-C_{18}アルキル）アミノ基、ジ（C_1-C_{18}アルキル）アミノ基、（C_1-C_{18}アルキル）（アリールC_1-C_6アルキル）アミノ基、C_1-C_{18}アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、モノ（C_1-C_{18}アルキル）カルバモイル基、ジ（C_1-C_{18}アルキル）カルバモイル基、アリールC_1-C_6アルキルカルバモイル基、（C_1-C_{18}アルキル）（アリールC_1-C_6アルキル）カルバモイル基、アリールカルバモイル基、C_1-C_{18}アルカノイル基、アロイル基、C_1-C_{18}アルキルチオ基、アリールチオ基、C_1-C_{18}アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基の中から選ばれる置換基である。置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^2はアリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1-C_6アルキル基である。R^3は水素原子または一般式



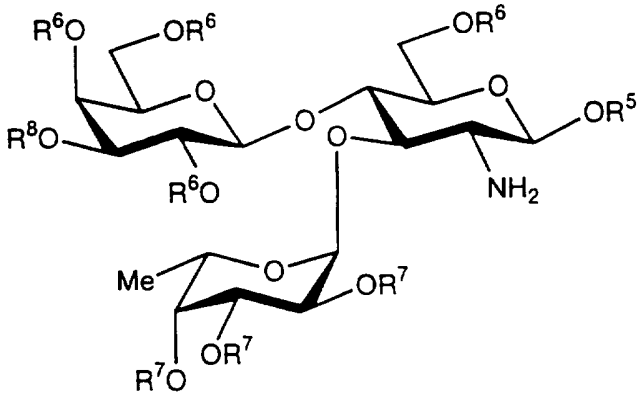
（式中、R^4はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表されるルイスX誘導体またはその塩に関する。

第二には、一般式

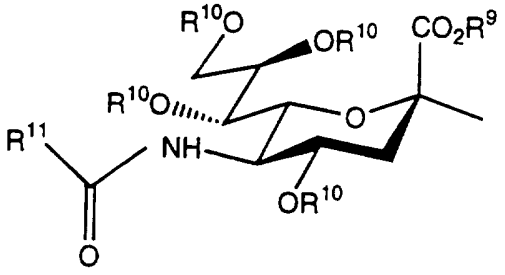


（式中、Y、R^2およびR^3は前述と同意義を示す。nは2～6の整数である。）で表されるルイスX誘導体またはその塩に関する。

第三には、ルイスX誘導体の合成中間体として有用な一般式

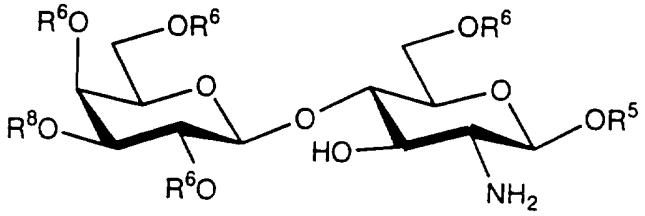


〔式中、R^5は2－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^6およびR^7はそれぞれ、水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



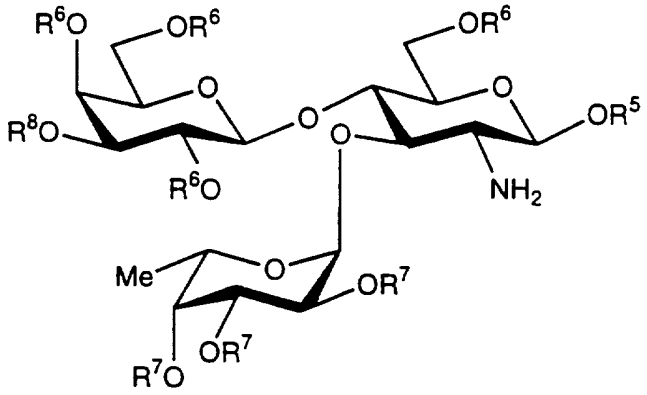
（式中、R^9は水素原子またはC_1-C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1-C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物またはその塩に関する。

第四には、ルイスX誘導体の合成中間体として有用な一般式

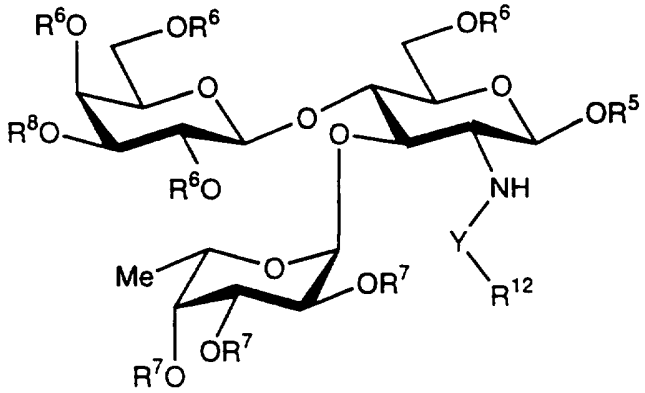


（式中、R^5、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物またはその塩に関する。

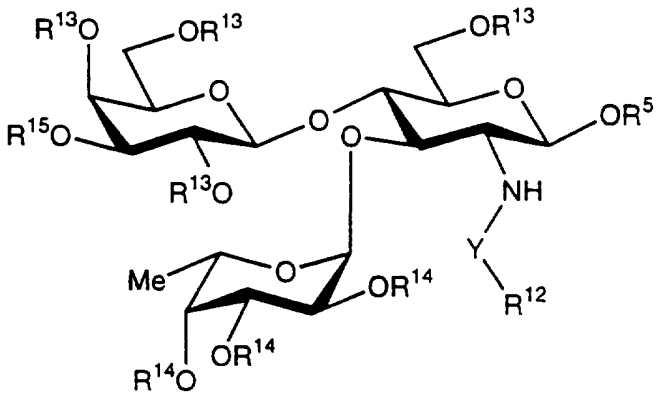
第五には、一般式



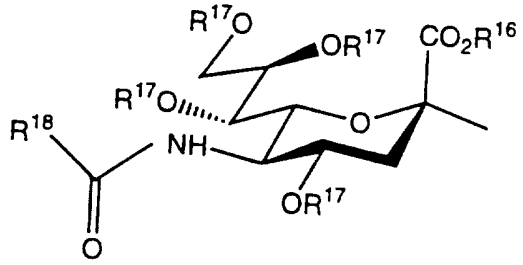
（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式



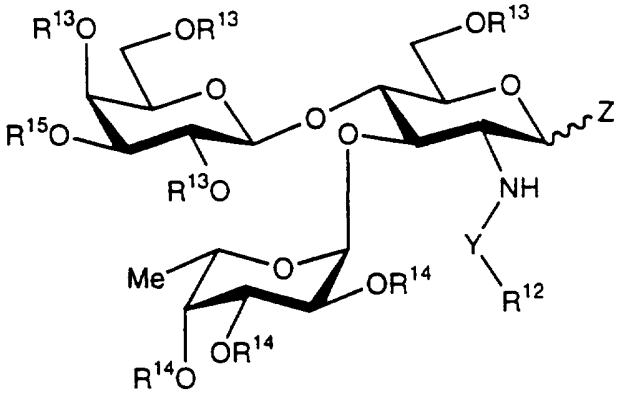
（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^{12}はC_1－C_6アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1－C_6アルキル基である。）で表される化合物となし、次いでこれをO－アシル化反応（R^9が水素原子の場合には、エステル化反応も）に付し（R^6、R^7およびR^8のいずれもが水素原子ではなく、かつR^8が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O－アシル化反応を行う必要はない）、一般式



（式中、R^5、YおよびR[12]は前述と同意義を示す。R[13]およびR[14]はC_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R[15]はC_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



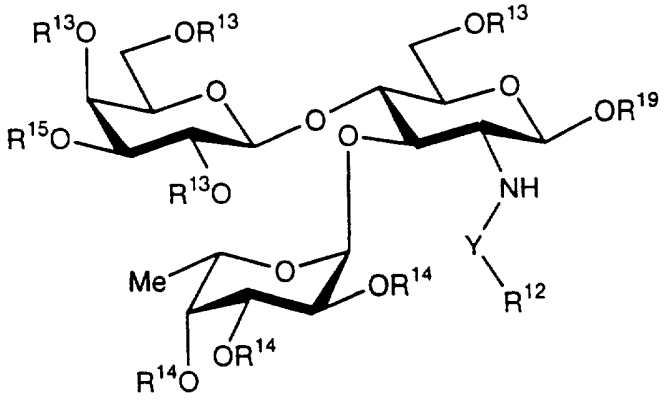
（式中、R[16]はC_1－C_6アルキル基である。R[17]はC_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R[18]はメチル基、C_1－C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物となし、ついでこの還元末端の２－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



（式中、R^{13}、R^{15}、Y、R^{14}、およびR^{12}は前述と同意義を示す。Zは脱離基である。）で表される化合物となし、ついでこれを一般式

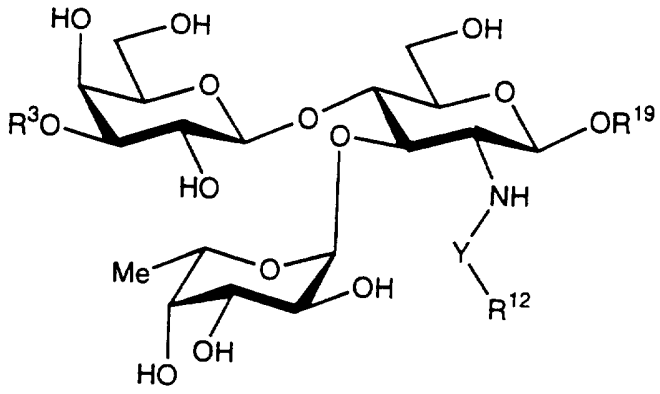
$R^{19}OH$

（式中、R^{19}は無置換のC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基、または置換基を有するC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基である。）で表される化合物とグリコシル化して、一般式



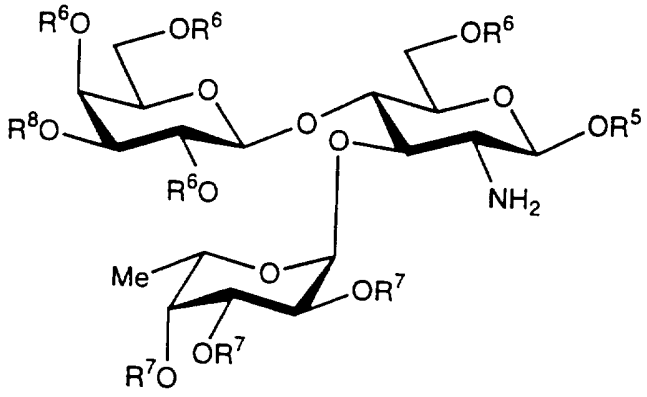
（式中、R^{13}、R^{15}、Y、R^{14}、R^{12}およびR^{19}は前述と同意義を示す。）で表わされる化合物となし、ついでこれを加水分解することを特徴とする、

一般式

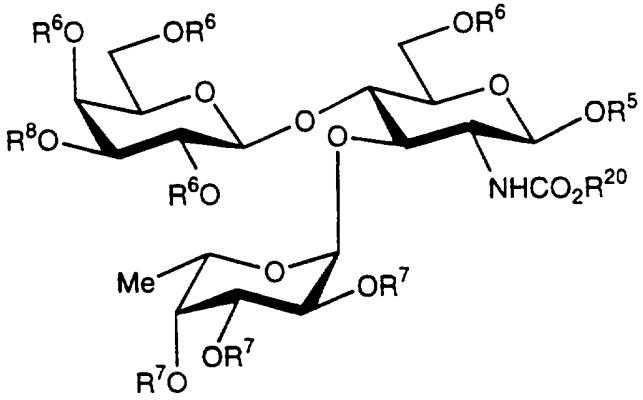


（式中、R^3、Y、R^{12}およびR^{19}は前述したものと同意義を示す。）で表されるルイスX誘導体を製造する方法に関する。

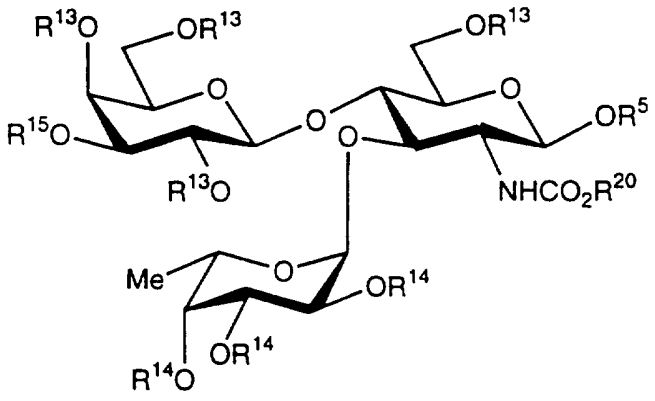
第六には、一般式



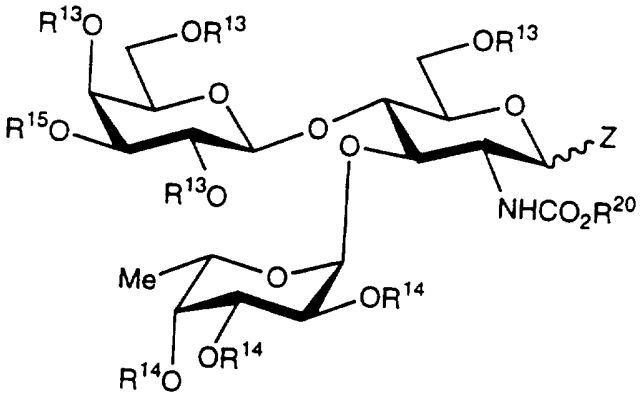
（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物のN原子を適宜保護して、一般式



（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。R^{20}はアリル基、t－ブチル基またはベンジル基である。）で表される化合物となし、次いでこれをO－アシル化反応（R^9が水素原子の場合には、エステル化反応も）に付し（R^6、R^7およびR^8のいずれもが水素原子ではなく、かつR^8が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O－アシル化反応を行う必要はない）、一般式



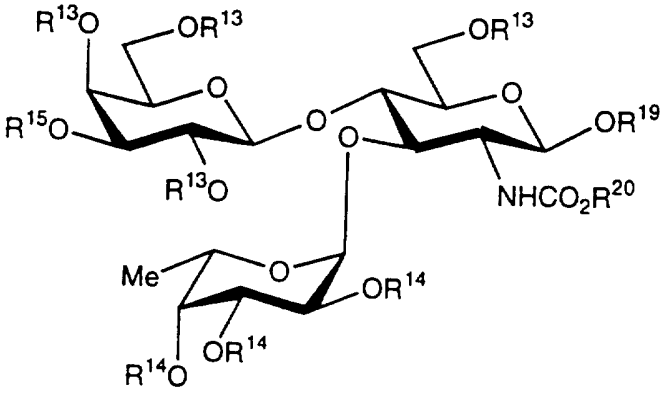
（式中、R^5、R^{13}、R^{14}、R^{15}およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いでこの還元末端の2－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



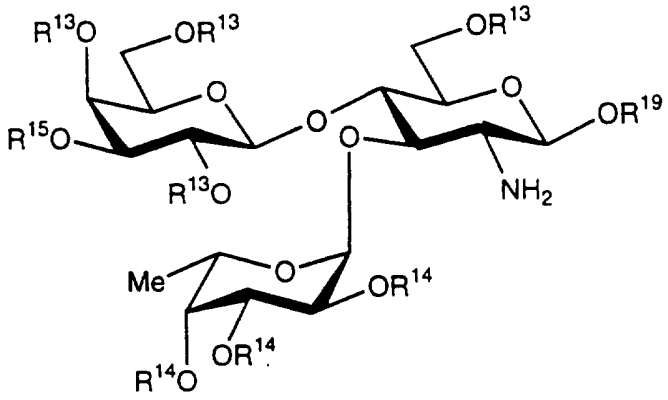
（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}、R^{20}およびZは前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、ついでこれを一般式

$R^{19}OH$

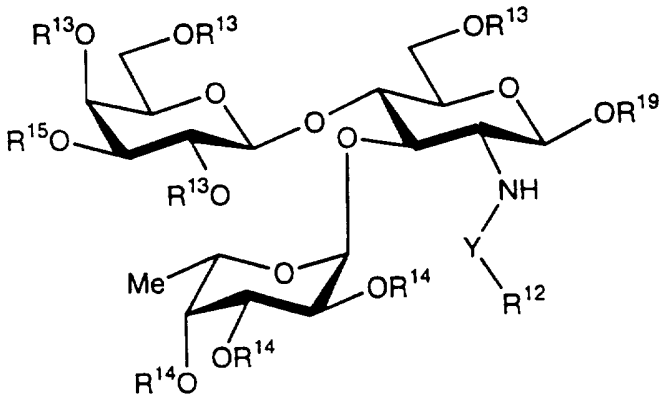
（式中、R^{19}は前述と同意義を示す。）で表される化合物とグリコシル化して、一般式



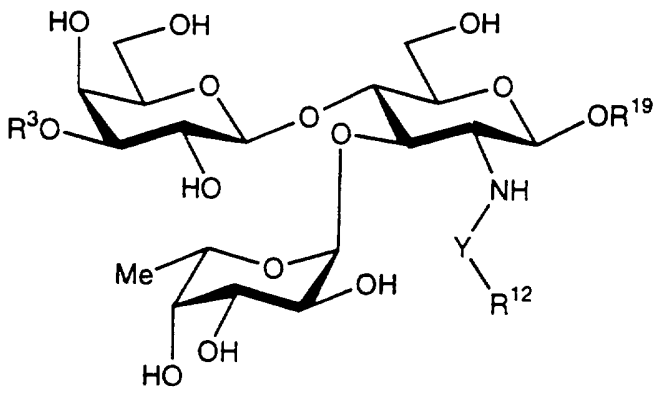
（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}、R^{19}およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を得て、引き続きN－脱保護反応を行って、一般式



（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}およびR^{19}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を得、さらにこの化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

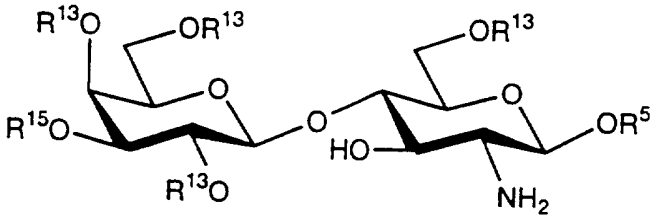


（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}、R^{12}、YおよびR^{19}は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いでこれを加水分解することを特徴とする、一般式

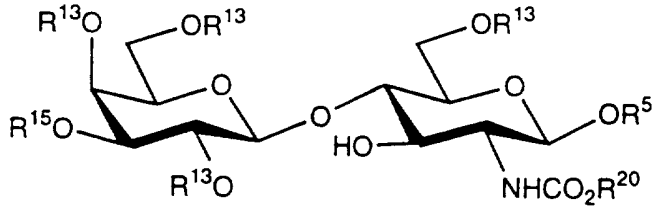


（式中、R^{12}、R^{19}、YおよびR^{3}は前述したものと同意義を示す。）で表されるルイスX誘導体を製造する方法に関する。

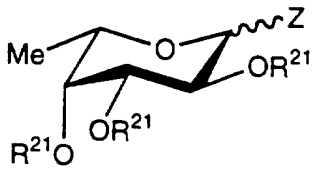
第七には、一般式



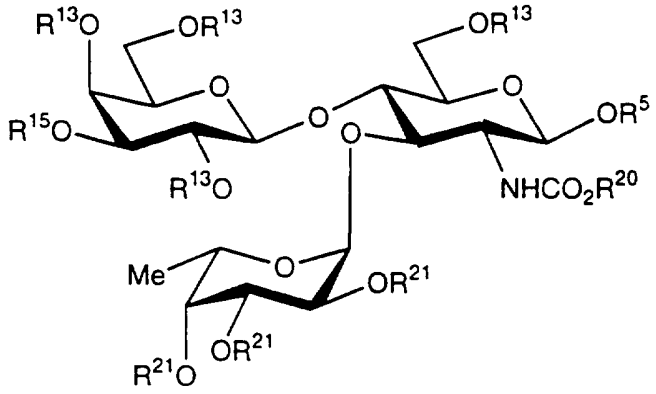
（式中、R^5 、R^{13}およびR^{15}は前述と同意義を示す。）で表される化合物のN原子を適宜保護して、一般式



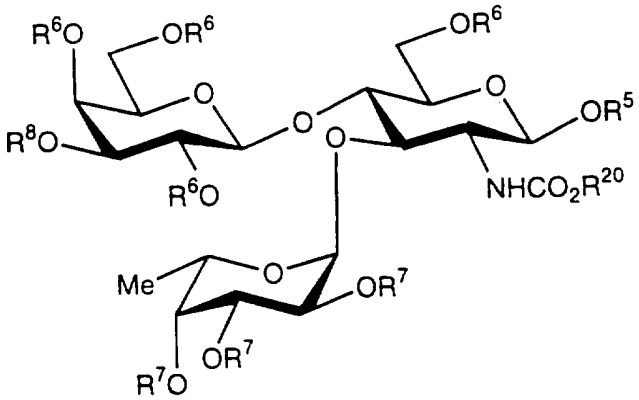
（式中、R^5 、R^{13}、R^{15}およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いでこれを、一般式



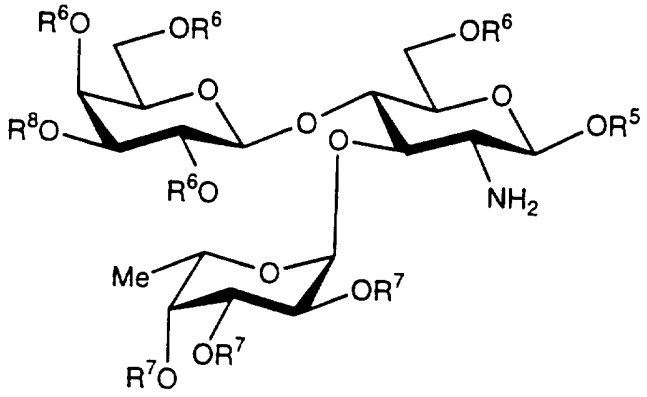
（式中、Ｚは前述と同意義を示す。Ｒ^{21}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。）で表されるＬ－フコピラノシル誘導体とのグリコシル化反応に供して、一般式



（式中、Ｒ^5、Ｒ^{13}、Ｒ^{20}、Ｒ^{15}およびＲ^{21}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を得、次いで必要に応じて、保護基を脱保護して（特にＲ^{21}がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、必ず脱保護して）、一般式

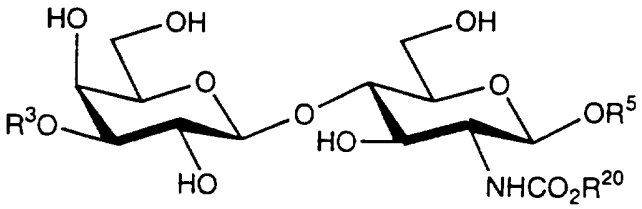


（式中、R^5、R^6、R^7、R^{20}およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物となした後、引き続きＮ－脱保護反応を行うことを特徴とする、一般式

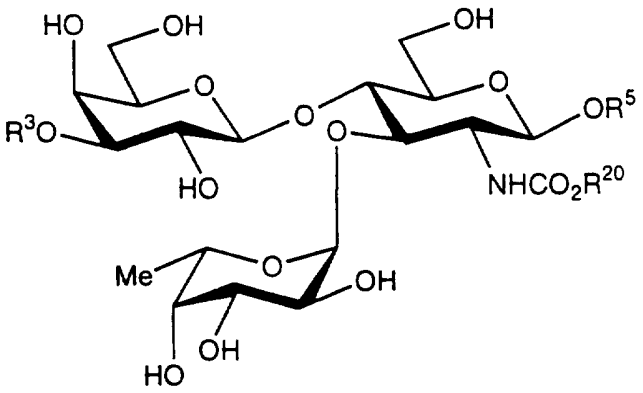


（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物の製造方法に関する。

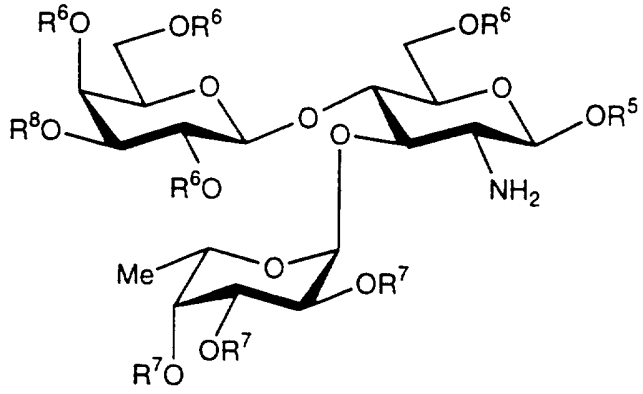
第八には、一般式



（式中、R^5、R^3およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を、フコース転移酵素を用いてＧＤＰ－フコースと反応させて、一般式

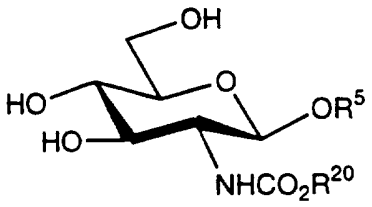


（式中、R^5、R^3およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、必要に応じてO－アシル化反応およびカルボキシル基のエステル化反応に付した後、引き続きN－脱保護反応を行うことを特徴とする、一般式

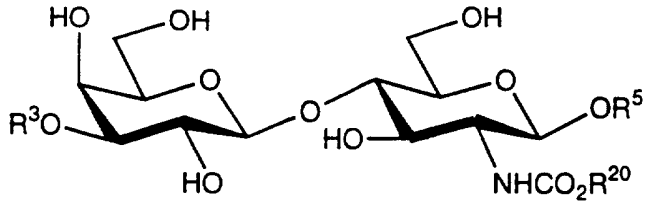


（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物の製造方法に関する。

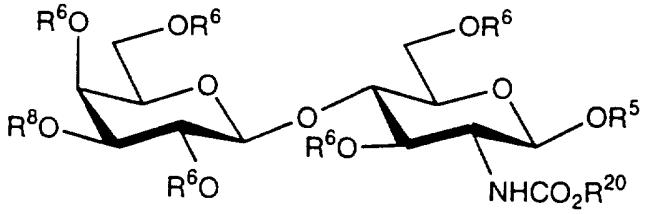
そして第九には、一般式



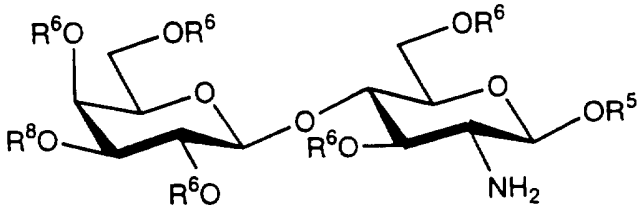
（式中、R^5およびR^{20}は前述と同意義を示す。）で表されるグルコサミン誘導体を、ガラクトース転移酵素を用いてＵＤＰ－ガラクトースと反応させ、更に、必要に応じて、シアル酸転移酵素を用いてＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸と反応させることにより、一般式



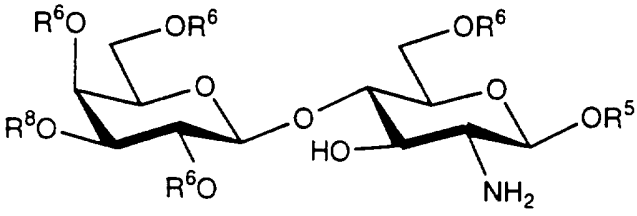
（式中、R^5、R^{20}およびＲは前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いで、必要に応じて、これをＯ－アシル化反応（必要に応じ、カルボキシル基のエステル化反応も）に付し、一般式



（式中、R^5、R^6、R^{20}およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、引き続きＮ－脱保護反応に付し、一般式



（式中、R^5、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いでこれを、位置選択的な脱アシル化反応に付すことを特徴とする、一般式



（式中、R^5、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物の製造方法に関する。

本発明における置換基を、以下に説明する。

R^{19}における置換基とは、例えば、上述の置換基Xを表す。

式中、R^1 、R^{19}およびXにおけるC_1-C_{18}アルキル基またはC_1-C_{18}アルキルとは、炭素数１～１８個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基、シクロアルキル基、（シクロアルキル）アルキル基または（シクロアルキル）シクロアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、２－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、３－ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、４－ヘプチル基、オクチル基、ノニル

基、5－ノニル基、デシル基、ウンデシル基、6－ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、7－トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、8－ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、9－ヘプタデシル基、オクタデシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、（4－シクロヘキシル）シクロヘキシル基等が挙げられる。

R^1およびR^{19}におけるアリールC_1-C_{12}アルキル基とは、例えば、フェニルC_1-C_{12}アルキル基、すなわち、末端にフェニル基を有する炭素数1～12個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基等を挙げることができる。

Xにおけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

XにおけるC_1-C_{18}アルコキシ基とは、炭素数1～18個からなる直鎖状、分枝状ないしは環状のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ペンタデシルオキシ基、ヘキサデシルオキシ基、ヘプタデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基、等が挙げられる。

R^1 、R^2 、R^{12}、R^{19}およびXにおけるアリール基またはアリールと

は、炭化水素、酸素原子を一つ含む炭化水素、硫黄原子を一つ含む炭化水素、窒素原子を一つ含む炭化水素、あるいは窒素原子を二つ含む炭化水素のいずれかが環をなすことにより形成される、五員単環式、六員単環式、六員環と五員環が縮合した縮合多環式、あるいは六員環同志が縮合した縮合多環式の芳香環基を意味する。すなわち、例えばフェニル基等の単環式芳香族炭化水素基、例えばナフチル基、アントラセニル基（アンスリル基）、フェナンスレニル基等の縮合多環式芳香族炭化水素基、例えばフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ベンゾフラニル（ベンゾ〔b〕フラニル）基、イソベンゾフラニル（ベンゾ〔c〕フラニル）基、ベンゾチエニル（ベンゾ〔b〕チエニル）基、イソベンゾチエニル（ベンゾ〔c〕チエニル）基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基等の酸素原子、硫黄原子あるいは１ないし２個の窒素原子を含む芳香族複素環式基などが挙げられる。基を形成するにあたっての結合枝の位置は、取り得る全ての位置より任意に選択することができる。なお、R^1 におけるアリール基としてはフェニル基が好ましい。

XにおけるC_1-C_{18}アルカノイル基またはC_1-C_{18}アルカノイルとは、炭素数１～１８個からなる直鎖状または分枝状のアルキルカルボニル基、もしくはシクロアルカンカルボニル基である。具体的には、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、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、イソペンタノイル基、ネオペンタノイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノニル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、ヘプタデカノイル基、オクタデカノイル基、シクロペンタンカルボニ

ル基、シクロヘキサンカルボニル基、等が挙げられる。

Xにおけるアロイル基とは、アリールカルボニル基と同意義である。

XにおけるC_1-C_{18}アルカノイルアミノ基とは、C_1-C_{18}アルキルカルボキサミド基と同意義であり、炭素数1～18個からなる直鎖状または分枝状のアルカイノル、もしくはシクロアルカンカルボニルが置換したアミノ基であり、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、シクロペンタンカルボキサミド基、ヘキサノイルアミノ基、シクロヘキサンカルボキミサド基、ヘプタノイルアミノ基、オクタノイルアミノ基、ノナノイルアミノ基、デカノイルアミノ基、ウンデカノイルアミノ基、ドデカノイルアミノ基、トリデカノイルアミノ基、テトラデカノイルアミノ基、ペンタデカノイルアミノ基、ヘキサデカノイルアミノ基、ヘプタデカノイルアミノ基、オクタデカノイルアミノ基等が挙げられる。

Xにおけるモノ（C_1-C_{18}アルキル）カルバモイル基とは、モノ（C_1-C_{18}アルキル）アミノカルボニル基と同意義であり、炭素数1～18個からなる直鎖状または分枝状のアルキルアミノもしくはシクロアルキルアミノが置換したカルボニル基であり、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、ヘプチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ノニルカルバモイル基、デシルカルバモイル基、ウンデシルカルバモイル基、ドデシルカルバモイル基、トリデシルカルバモイル基、テトラデシルカルバモイル基、ペンタデシルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、ヘプタデシルカルバモイル基、オクタデシルカルバモイル基等が挙げられる。

Xにおけるジ（C_1－C_{18}アルキル）カルバモイル基とは、ジ（C_1－C_{18}アルキル）アミノカルボニル基と同意義であり、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。

また、置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。具体的には、例えば、2－（2－エトキシエチル）オキシ基（3－オキサペンチルオキシ基）、3，6－ジオキサオクチルオキシ基、3，6，9－トリオキサウンデシルオキシ基、（3，4，5－トリメトキシベンジル）オキシ基、（2－ベンジルオキシエチル）オキシ基、〔2－（3，4，5－トリメトキシベンジル）オキシエチル〕オキシ基、7－フェニル－3，6－ジオキサヘプチルオキシ基、（2－ヒドロキシエチル）オキシ基、〔2－（2－ヒドロキシエチル）オキシエチル〕オキシ基（8－ヒドロキシ－3，6－ジオキサオクチルオキシ基）、11－ヒドロキシ－3，6，9－トリオキサウンデシルオキシ基等を例示することができる。

上述した置換基Xの、アルキル鎖上あるいはアリール環上における置換位置としては、糖鎖還元末端の酸素原子と直接結合する炭素原子を除く、全ての炭素原子上が可能である。

これらの置換基Xは、かかるアルキル鎖上あるいはアリール環上に、単にひとつのみならず、複数個（2～5個）置換することもでき、その置換基の種類は、同種のものでも異種のものでもよい。

X、R^2およびR^{12}におけるアリールC_1－C_6アルキル基またはアリールC_1－C_6アルキルとは、例えば、フェニルC_1－C_6アルキル基、すなわち、末端にフェニル基を有する炭素数1～6個からなる直鎖状ないしは分枝状のアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキ

シル基等を挙げることができる。

R^2およびR^{12}における置換されたアリール基とは、以下に述べる置換基のうち１ないし数種を、１ないし複数個、芳香環上に有するアリール基である。かかる置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、３－ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、４－ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、５－ノニル基、デシル基、ウンデシル基、６－ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、７－トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、８－ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、９－ヘプタデシル基、オクタデシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、（４－シクロヘキシル）シクロヘキシル基等の炭素数１～１８個のアルキル基、フェニル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ウンデシルオキシ基、ドデシルオキシ基、トリデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ペンタデシルオキシ基、ヘキサデシルオキシ基、ヘプタデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基等の炭素数１～１８個のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、（置換ベンジル）オキシ基、アミノ基、ベンジルアミノ基、（置換ベンジル）アミノ基、炭素数１～１８個のモノアルキルアミノ基、各々が炭素数１～１８個のジアルキルアミノ基、アルキル鎖の炭素数が１～１８個のアルキルベンジルアミノ基、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、バレリルア

ミノ基、ペンタノイルアミノ基、シクロペンタンカルボキサミド基、ヘキサノイルアミノ基、シクロヘキサンカルボキサミド基、ヘプタノイルアミノ基、オクタノイルアミノ基、ノナノイルアミノ基、デカノイルアミノ基、ウンデカノイルアミノ基、ドデカノイルアミノ基、トリデカノイルアミノ基、テトラデカノイルアミノ基、ペンタデカノイルアミノ基、ヘキサデカノイルアミノ基、ヘプタデカノイルアミノ基、オクタデカノイルアミノ基等の炭素数１～１８個のアルカノイルアミノ基（アルキルカルボキサミド基）、例えばベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基等の炭素数１～１２個のアロイルアミノ基、カルボキシル基、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、ヘプチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ノニルカルバモイル基、デシルカルバモイル基、ウンデシルカルバモイル基、ドデシルカルバモイル基、トリデシルカルバモイル基、テトラデシルカルバモイル基、ペンタデシルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、ヘプタデシルカルバモイル基、オクタデシルカルバモイル基等のアルキル部分の炭素数が１～１８個のアルキルカルバモイル基（アルキルアミノカルボニル基）、アリールカルバモイル基、炭素数が１～１８個のアルキルチオ基、アリールチオ基、炭素数が１～１８個のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基等を挙げることができる。

R^9 、R^{12}およびR^{16}におけるC_1-C_6アルキル基とは、炭素数１～６個からなる直鎖状または分枝状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等

が挙げられる。

R^6 、R^7 、R^8 、R^{10}、R^{11}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{17}、R^{18}およびR^{21}におけるC_1-C_6アルカノイル基またはC_1-C_6アルカノイルとは、炭素数１～６個からなる直鎖状または分枝状のアルキルカルボニル基であり、そのアルキル部分は１または複数個のハロゲン原子等により置換されていてもよい。具体的には、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、イソペンタノイル基、ネオペンタノイル基等が挙げられ、特に好適には、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基およびピバロイル基が挙げられる。

R^6 、R^7 、R^8 、R^{10}、R^{11}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{17}、R^{18}およびR^{21}におけるアロイル基またはアロイルとは、アリールカルボニル基と同意義であり、そのアリール部分は上に述べた如き置換されたアリール基であってもよい。

R^{21}における置換ベンジル基とは、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、炭素数１～６個からなるアルコキシ基等の置換基を有するベンジル基であり、具体的には、４－ブロモベンジル基、４－ニトロベンジル基、４－メトキシベンジル基等が挙げられる。中でも４－メトキシベンジル基が好ましい。

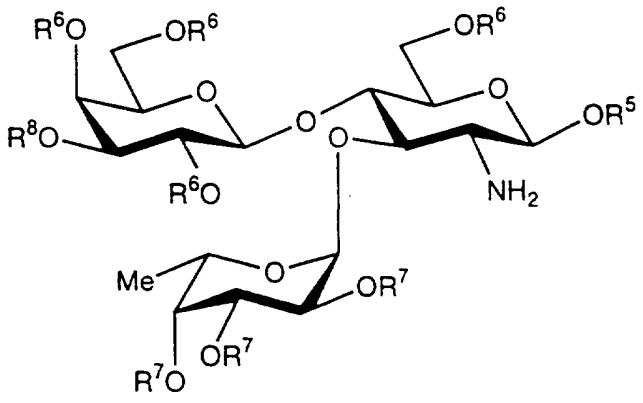
式中のR^5は、２－トリ（C_1-C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基を意味する。ここで、２－トリ（C_1-C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基とは、同種または異種のC_1-C_4アルキル基またはフェニル基が珪素原子上に計３個置換した２－シリルエチル基を意味し、具体的には、２－トリメチルシリルエチル基、２－トリエチルシリルエチル基、２－（ト

リイソプロピルシリル）エチル基、２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル基、２－トリフェニルシリルエチル基、２－（ジフェニルメチルシリル）エチル基、２－（ｔ－ブチルジフェニルシリル）エチル基などを挙げることができる。

式中のＺにおける脱離基としては、具体的には、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、例えばアセトキシ基、プロポキシ基等の炭素数１～６個からなるアルカノイルオキシ基、例えばベンゾイルオキシ基等のアロイルオキシ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等の炭素数１～６個からなる直鎖状あるいは分枝状のアルキルチオ基、フェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルセレニル基、例えばアセトイミデート基、トリクロロアセトイミデート基、Ｎ－メチルアセトイミデート基等のイミデート基、例えばジメチルホスホリル基、ジエチルホスホリル基等の炭素数１～６個のアルキル基からなるジアルキルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基等が挙げられる。

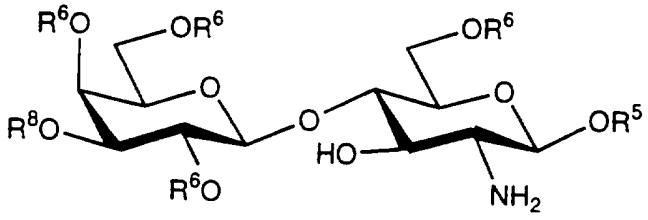
本発明のルイスＸ誘導体の塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等が挙げられる。

また、一般式



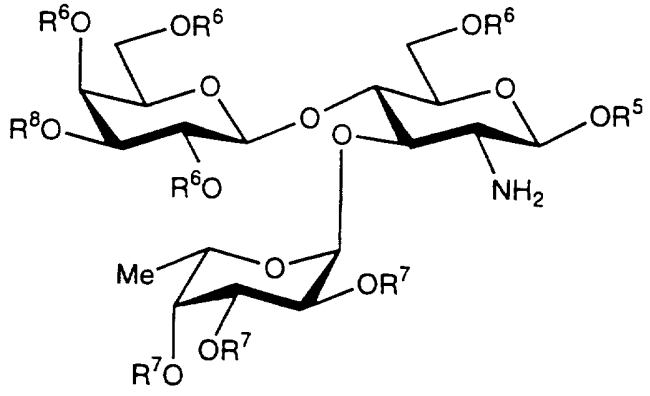
（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）

および、一般式



（式中、R^5、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物については、酸付加塩、すなわち、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば、蟻酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等のモノまたはジカルボン酸塩などとしてこれらを得ることもできる。

本発明者らは、一般式

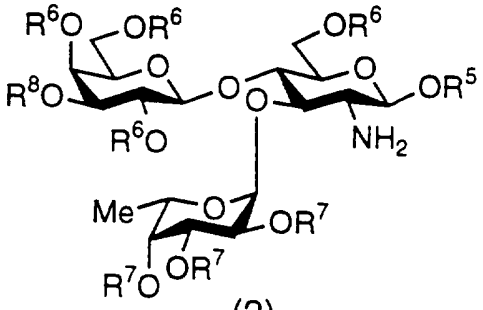


（式中、R^5、R^6、R^7およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物、すなわち、２－三置換シリルエチル　β－Ｄ－ガラクトピラノシル

－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（β－D－グルコサミノピラノシド）誘導体が、O－グリコシドおよびN－置換基を種々変換したルイスX及びシアリルルイスX誘導体の製造に有用な化合物であることを見い出し、本発明化合物の製造に用いた。

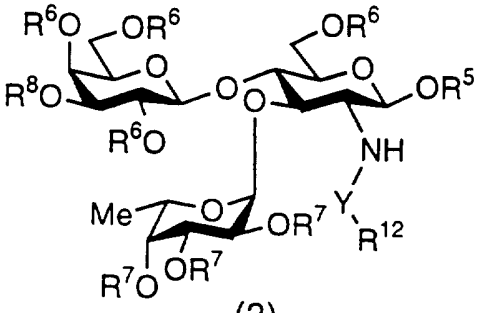
すなわち、かかるルイスX誘導体（1）は、化合物（2）より、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキームA〕



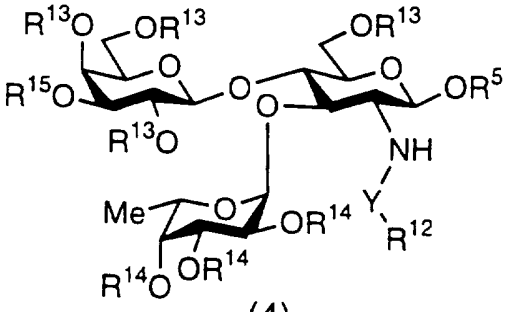
(2)

(A-1工程)



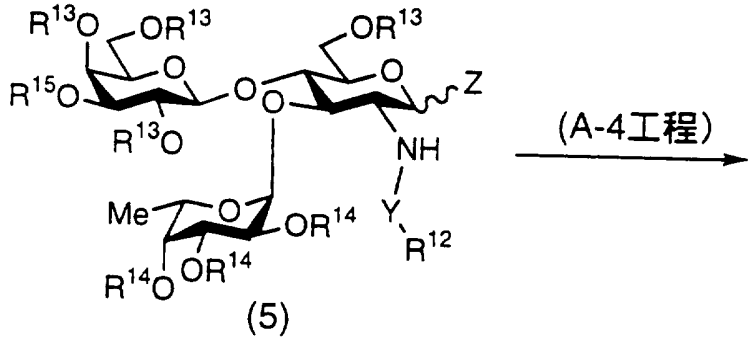
(3)

(A-2工程)

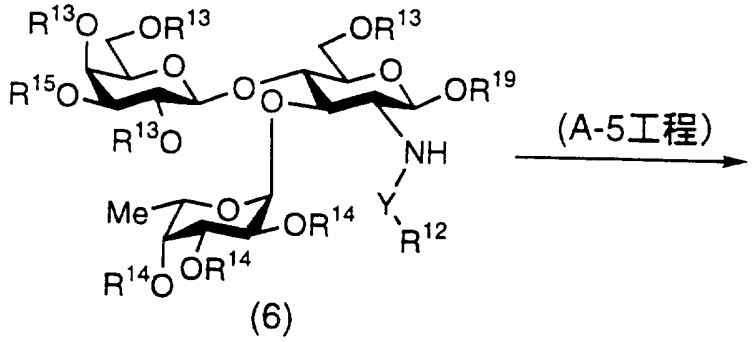


(4)

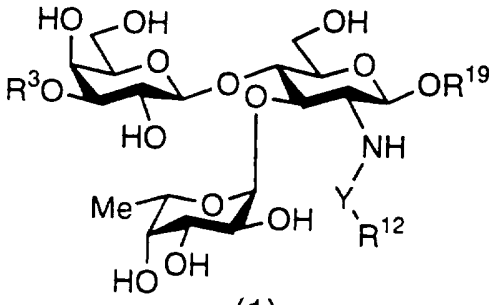
(A-3工程)



(5)



(6)



(1)

(式中、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{12}、Y、R^{13}、R^{14}、R^{15}、Z、R^{19}およびR^3は前述と同意義を示す。)

(A－1工程)

化合物(2)を種々の反応条件下で親電子剤と反応させることにより、化合物(3)を製造することができる。

塩基の存在下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR^{12}で表

される置換基を含むカルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、ハロギ酸エステル、ピロカーボネート、スルホン酸ハライド、あるいはスルホン酸無水物等を用いることができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセン（ＤＢＵ）、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

中性条件下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR^{12}で表される置換基を含むイソシアネート、イソチオシアネート等を用いることができる。

縮合剤共存下で反応せしめる場合の親電子剤としては、前記のR^{12}で表される置換基を含むカルボン酸、スルホン酸、チオカルボン酸等を用いることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＰＣ）、Ｎ－エチル－Ｎ’－３－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド（ＷＳＣＩ）およびその塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イル－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）等を用いることができる。これらは単独で、あるいはＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＨＯＮＳｕ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、３－ヒドロキシ－４－オキソ－３，４－ジヒ

ドロー１，２，３－ベンゾトリアジン（ＨＯＯｂｔ）等と組み合わせて用いる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から２日間である。

ただし、化合物（２）がいずれかの位置に水酸基を有する場合には、すなわち、R^6 、R^7、R^8 のいずれかが水素原子であるか、あるいはR^8が未保護のカルボキシル基または水酸基を有する場合には、反応条件により酸素原子上への親電子剤の反応も同時に進行する場合がある。酸素原子上への反応を避けるためには、中性条件下、あるいは塩基として重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩を用いて、親電子剤と反応させるのが好ましい。

（Ａ－２工程）

上記で得られた化合物（３）を、塩基の存在下、アシル化剤と反応させることにより、化合物（４）を製造することができる。

アシル化剤としては、前記のR^{13}ないしはR^{14}で表されるアシル基に相応するカルボン酸ハライド、カルボン酸無水物等を用いることができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセン（DBU）、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1，2－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－70℃から100℃、好ましくは0℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から2日間である。

なお、化合物(3)がカルボキシル基を有する場合には、すなわちR^{9}が水素原子である場合には、本工程を行うに先立ち、その保護を行う必要がある。カルボキシル基のC_1－C_6アルキル基による保護法としては、例え

ばジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカンと反応させるか、あるいは縮合剤および有機塩基の存在下、相当するアルコールと反応させる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＰＣ）、Ｎ－エチル－Ｎ’－３－ジメチルアミノプロピルカルボジイミド（ＷＳＣＩ）およびその塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イル－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）等を用いることができる。これらは単独で、あるいはＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＨＯＮＳｕ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、３－ヒドロキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１，２，３－ベンゾトリアジン（ＨＯＯｂｔ）等と組み合わせて用いる。

有機塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデセン（ＤＢＵ）などを挙げることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から２日間である。

ただし、R^6 、R^7 、R^8 のいずれが水素原子でなく、且つ、R^8 が未保護のカルボキシル基および水酸基をひとつも有さない場合には、化合物（３）と化合物（４）は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

（Ａ－３工程）

上記の方法により得られた化合物（４）は、Magnusson らの方法により（J. Org. Chem., 55, 3181 (1990)）、触媒量のルイス酸の存在下、１，１－ジハロメチルメチルエーテルなどのハロゲン化試剤で処理することにより、対応する糖ハライド体（５）に導くことができる。ハライドのハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

あるいは、Magnusson らの別の方法に従って（J. Org. Chem., 53, 5629 (1988)）、ルイス酸の存在下に酸無水物と反応させるか、あるいはプロトン酸と反応させることにより、１－Ｏ－アシル化糖（５）あるいは１－ＯＨ体へと導くことができる。

用いるルイス酸としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（ＴＭＳトリフラート）、スズトリフラート、エーテル性三フッ化ホウ素などを挙げることができる。

一方、プロトン酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、

メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、過塩素酸、硫酸等を用いることができる。

ルイス酸を用いる場合の使用量は、通常０．００１～３当量である。一方、プロトン酸を用いる場合には、通常0.01当量以上であり、時に反応溶媒を兼ねて大過剰に用いる。

反応は無溶媒下、あるいは溶媒中で行われ、用いる溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリル、ニトロメタンなどの極性非プロトン性溶媒などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは－２０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から３日間である。

これらのハライド体、１－Ｏ－アシル化糖もしくは１－ＯＨ体は、さらに既知の方法により、アルキルチオ基、フェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルセレニル基、イミデート基、ジアルキルホスホリル基、あるいはジフェニルホスホリル基など種々の脱離基Ｚを有する化合物（５）へと変換することもできる（例えば、第４版実験科学講座、26巻、有機合成VII 、267 ～354 頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

（Ａ－４工程）

このようにして得られた化合物（５）を、ルイス酸もしくは金属塩の存在下、各種アルコールもしくはフェノール類と反応させることにより、化合物（６）を製造することができる（例えば、第４版実験化学講座、26巻、有機合成VII 、267 ～354 頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

反応に用いるルイス酸もしくは金属塩としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化第二銅、臭化第二銅、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、塩化第二水銀、臭化第二水銀、ヨウ化第二水銀、シアン化第二水銀、酸化水銀、酸化銀、炭酸銀、過塩素酸銀、塩化第一銀、臭化第一銀、ヨウ化第一銀、ケイ酸銀、四フッ化ホウ素酸銀、銀ゼオライト、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（ＴＭＳトリフラート）、銀トリフラート、スズトリフラート、メチルトリフラート、無水トリフラート、過塩素酸トリチル、四フッ化珪素、塩化トリメチルシラン、臭化トリメチルシラン、ヨウ化トリメチルシラン、エーテル性三フッ化ホウ素などが挙げられ、必要に応じてこれらを組み合わせて用いることもできる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、用いる溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、もしくはアセトンなどが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒とし

て使用される。

反応に伴って系内に生成する酸の捕捉剤として、反応系内にN，N，N',N'ーテトラメチルウレア、ピリジン、2，6ージーtーブチルピリジン、2，6ールチジン、2，4，6ーコリジン、トリエチルアミンあるいはモレキューラシーブス（MS3A、MS4AあるいはMS5A）等を共存させてもよい。

反応は無水の条件下で行うことが望ましく、従って、溶媒、試薬、基質、反応容器等について、できる限り水分を除去したほうがよい。場合により、水分除去のため、反応系内にモレキュラーシーブス（MS3A、MS4AあるいはMS5A）または無水硫酸カルシウム等の脱水剤を共存させてもよい。

また、銀塩を用いる反応は、光を遮断して行ったほうがよい。

反応温度は－70℃から100℃、好ましくは－20℃から60℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常1時間から5日間である。

（A－5工程）

上記で得られた化合物（6）を、溶媒中、塩基性条件下で加水分解することにより、ルイスX誘導体（1）を製造することができる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N，Nージイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1，8ージアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセン（DBU）、ヘキサメチルジシラザンリチウム、ナトリウムメトキシ

ド、ナトリウムエトキシドなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1，2－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

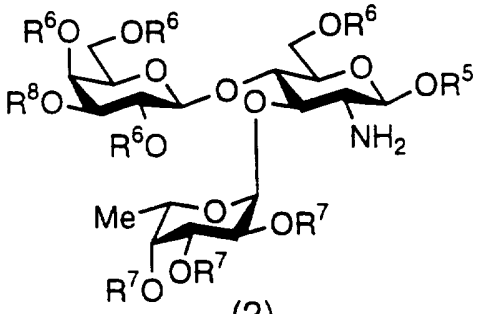
化合物（６）が保護されたカルボキシル基を有する場合には、水との混合溶媒を用いるか、水酸基の脱保護を行った後に反応系内に水または塩基の水溶液を加えるか、もしくは水酸基の脱保護体を一旦単離した後に水または含水溶媒中で塩基を用いるかのいずれかの方法により、カルボキシル基の脱保護も行うことができる。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から２日間である。

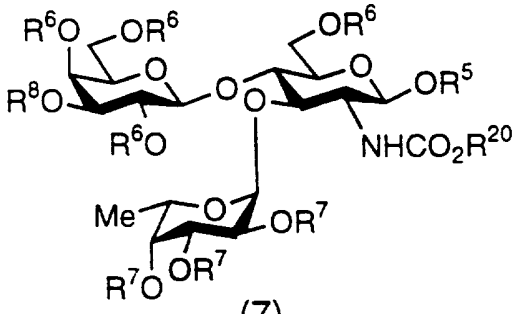
あるいは、ルイスＸ誘導体（１）は、化合物（２）より以下に記載する方法によっても製造することができる。

〔スキームB〕



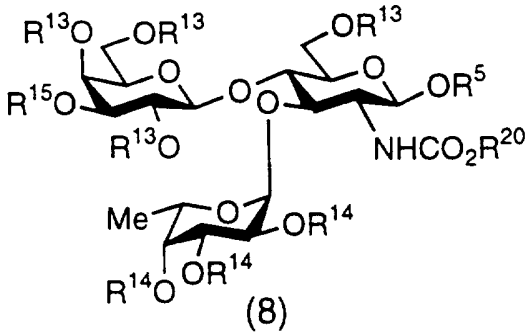
(2)

(B-1工程)



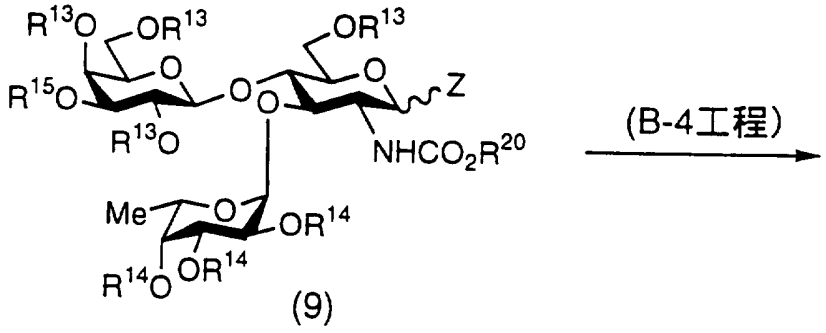
(7)

(B-2工程)

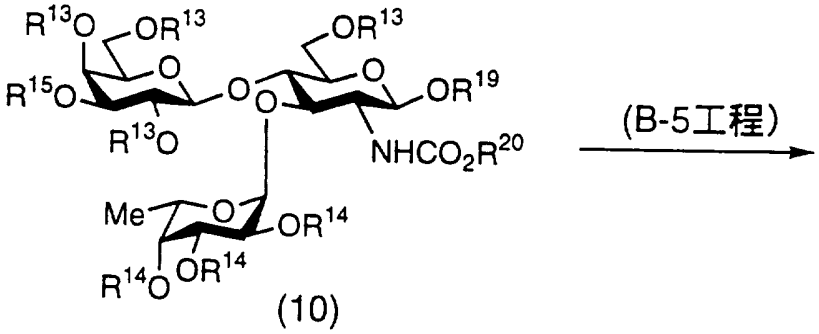


(8)

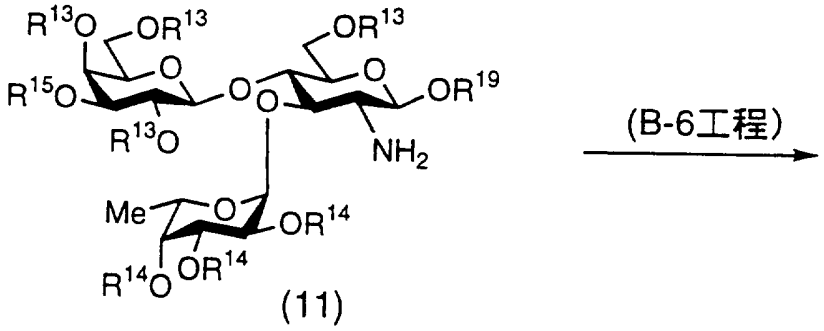
(B-3工程)



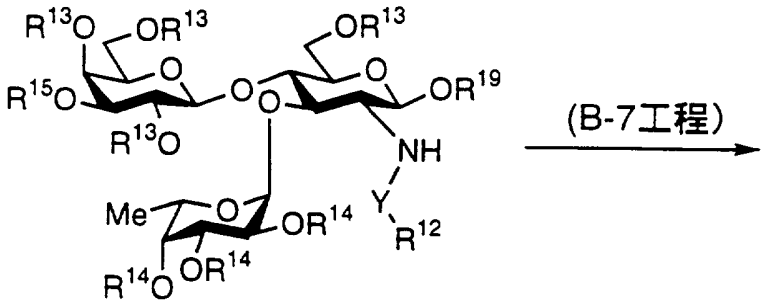
(9)



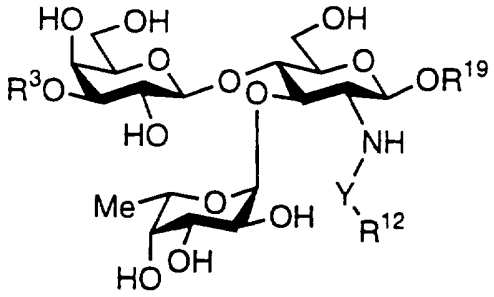
(10)



(11)



(6)



(1)

(式中、R^5 、R^6 、R^7 、R^8 、R^{20}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、Z、R^{19}、Y、R^{12}およびR^3は前述と同意義を示す。)

(B－1工程)

化合物(2)の窒素原子を、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、t－ブトキシカルボニル基(Boc)あるいはベンジルオキシカルボニル基(Cbz)で保護することにより、化合物(7)を製造することができる。

保護基を導入する場合の試剤としては、相当するハロホルメートやピロカーボメートが用いられる(例えば"Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991))の 327～338 頁を参照のこと)。

反応は通常、中性条件下もしくは塩基の共存下で行われる。

塩基としては、炭酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの水酸化物、重炭酸ナトリウムや重炭酸カリウムなどの重炭酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、あるいはトリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセン（ＤＢＵ）、ヘキサメチルジシラザンリチウムなどの有機塩基等を用いることができる。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、1，2－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、水などが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から１日間である。

（Ｂ－２工程）

上記の方法により得られた化合物（７）を用い、Ａ－２工程と同様の方法でアシル化することにより、全ての官能基が保護された化合物（８）を製造することができる。

なお、化合物（７）がカルボキシル基を有する場合には、すなわちR^9

が水素原子である場合には、本工程を行うに先立ち、Ａ－２工程と同様の方法でその保護を行う。

ただし、R^6、R^7、R^8のいずれもが水素原子でなく、且つ、R^8が未保護のカルボキシル基および水酸基をひとつも有さない場合には、化合物（７）と化合物（８）は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

（Ｂ－３工程）

上記で得られた化合物（８）は、Ａ－３工程と同様の方法により、脱保護Ｚを有する化合物（９）へと導くことができる。

（Ｂ－４工程）

上記で得られた化合物（９）を、Ａ－４工程と同様の方法で反応させることにより、グリコシデーション成績体(１０)を製造することができる。

（Ｂ－５工程）

上記の方法により得られた化合物（１０）のアミノ基上の保護基を、選択的に脱保護し、化合物（１１）を製造することができる。

脱保護の方法としては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”（T.W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第２版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)）の 327～338 頁に記載の方法が挙げられる。実際に脱保護を行うに当たっては、これらの方法のなかから、アミノ基上の保護基のみを選択的に脱保護しうる方法を適宜選択することが必要である。

かかる保護基がＡｌｌｏｃである場合には、例えば、アリル捕捉剤の存在下、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを用いることにより、容易に脱保護できる。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムの使用量は触媒量でよく、通常は 0.001～１当量用いる。また、アリル捕捉剤としては、例えばジメドン、マロン酸ジエチル、モルホリン、アニリン、水素化トリブチルスズ、ポリメチルヒドロシロキサン等を挙げ

ることができる。

また、かかる保護基がＣｂｚである場合には、例えば、パラジウム炭素の存在下、水素添加を行うことにより、容易に脱保護できる。パラジウム炭素の使用量は触媒量でよく、通常は 0.001～１当量用いる。また、水素供給源としては、例えば水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、１，４－シクロヘキサジエン、シスーデカリン等を挙げることができる。

いずれの反応も溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒等が挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から１日間である。

（Ｂ－６工程）

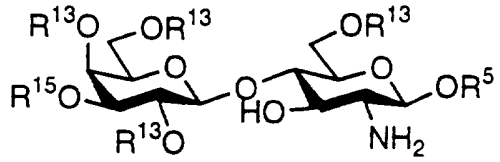
上記の方法により得られた化合物（１１）を、Ａ－１工程と同様の方法で親電子剤と反応させることにより、化合物（６）を製造することができる。

（Ｂ－７工程）

上記の方法により得られた化合物（６）を、Ａ－５工程と全く同様の方法で加水分解することにより、ルイスＸ誘導体（１）を製造することができる。

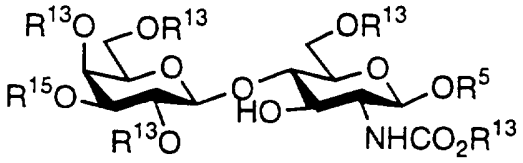
ところで、スキームＡおよびスキームＢで用いる化合物（２）は、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキームC〕



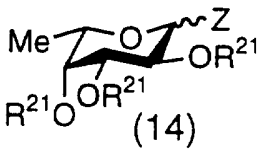
(12)

(C-1工程)

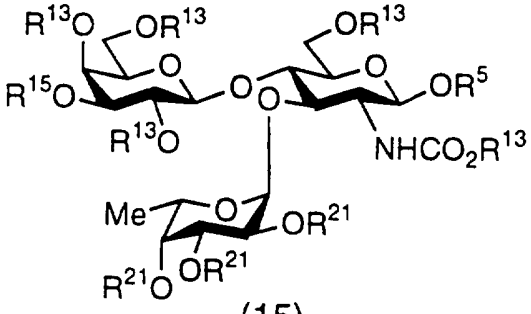


(13)

(C-2工程)

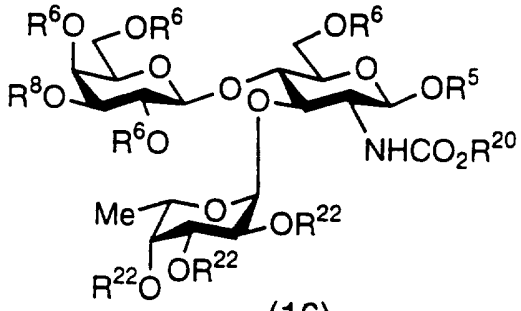


(14)

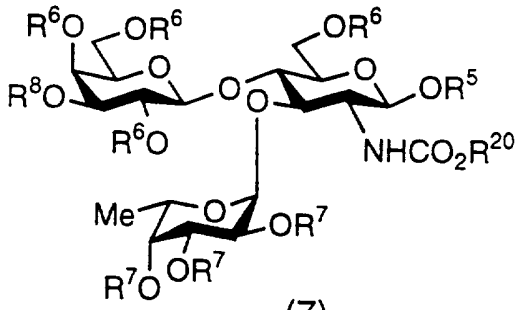


(15)

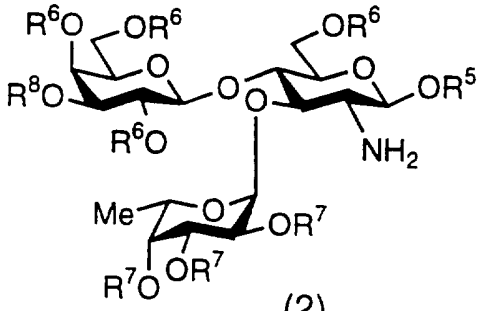
(C-3工程)



(16)



(7)



(2)

（式中、R^5、R^{13}、R^{15}、R^{20}、R^{21}、Z、R^6、R^8およびR^7は前述と同意義を示す。R^{22}は水素原子、C_1-C_6アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。）

（Ｃ－１工程）

化合物（１２）の窒素原子を、Ｂ－１工程と同様の方法で、アリルオキシカルボニル基（Ａｌｌｏｃ）、ｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）あ

るいはベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）で保護することにより、化合物（１３）を製造することができる。

（Ｃ－２工程）

上記で得られた化合物（１３）を、ルイス酸もしくは金属塩の存在下、脱離基Ｚを有する化合物（１４）と反応させることにより、グリコシデーション成績体（１５）を製造することができる。

反応に用いるルイス酸もしくは金属塩としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化第一スズ、臭化第一スズ、ヨウ化第一スズ、塩化第二スズ、臭化第二スズ、ヨウ化第二スズ、四塩化チタン、四臭化チタン、四ヨウ化チタン、塩化第二鉄、臭化第二鉄、ヨウ化第二鉄、塩化第二銅、臭化第二銅、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、塩化第二水銀、臭化第二水銀、ヨウ化第二水銀、シアン化第二水銀、酸化水銀、酸化銀、炭酸銀、過塩素酸銀、塩化第一銀、臭化第一銀、ヨウ化第一銀、ケイ酸銀、四フッ化ホウ素酸銀、銀ゼオライト、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（ＴＭＳトリフラート）、銀トリフラート、スズトリフラート、メチルトリフラート、無水トリフラート、過塩素酸トリチル、四フッ化珪素、塩化トリメチルシラン、臭化トリメチルシラン、ヨウ化トリメチルシラン、エーテル性三フッ化ホウ素などが挙げられ、必要に応じてこれらを組み合わせて用いることもできる。（例えば、第４版実験化学講座、26巻、有機合成VII 、267 ～354 頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

反応は溶媒中で行うのが好ましく、用いる溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シ

クロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、もしくはアセトンなどが挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応に伴って系内に生成する酸の捕捉剤として、反応系内にＮ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウレア、ピリジン、２，６－ジ－ｔ－ブチルピリジン、２，６－ルチジン、２，４，６－コリジン、トリエチルアミンあるいはモレキュラーシーブス（ＭＳ３Ａ、ＭＳ４ＡあるいはＭＳ５Ａ）等を共存させてもよい。

反応は無水の条件下で行うことが望ましく、従って、溶媒、試薬、基質、反応容器等について、できる限り水分を除去したほうがよい。場合により、水分除去のため、反応系内にモレキュラーシーブス（ＭＳ３Ａ、ＭＳ４ＡあるいはＭＳ５Ａ）または無水硫酸カルシウム等の脱水剤を共存させてもよい。

また、銀塩を用いる反応は、光を遮断して行ったほうがよい。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは－２０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から５日間である。

なお、本発明で用いる、脱離基Ｚを有する化合物（１４）は、２，３，４－トリ－Ｏ－保護－Ｌ－フコピラノース、アルキル　２，３，４－トリ－Ｏ－保護－Ｌ－フコピラノシド、あるいは、アシル　２，３，４－トリ－Ｏ－保護－Ｌ－フコピラノシドを用い、常法によって製造することができる。（例えば、第４版実験化学講座、26巻、有機合成VII 、267 ～354

頁、日本化学会編（1992）を参照のこと）。

（Ｃ－３工程）

上記で得られた化合物（１５）を、必要に応じ、Ａ－５工程と同様の方法で加水分解することにより、化合物(１６)へと変換することができる。

なお、化合物（１５）における水酸基およびカルボキシル基上の保護基を、なんら脱保護する必要がない場合には、化合物（１５）および化合物（１６）は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

（Ｃ－４工程）

化合物（１６）におけるR^{22}がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、例えば、パラジウム炭素の存在下、水素添加を行うことにより容易に脱保護を行うことができ、化合物（７）を得ることができる。

パラジウム炭素の使用量は触媒量でよく、通常は 0.001～１等量用いる。また、水素供給源としては、例えば、水素分子、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、１，４－シクロヘキサジエン、シスーデカリン等を挙げることができる。

特に、R^{22}が４－メトキシベンジル基である場合には、例えば硝酸セリウムアンモニウム（ＣＡＮ）あるいはジクロロジシアノキノン（ＤＤＱ）を用いても脱保護を行うことができ、化合物（７）を得ることができる。

いずれの反応も溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロ

パノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒あるいは水等が挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、試剤、溶媒等により左右されるが、通常１時間から１日間である。

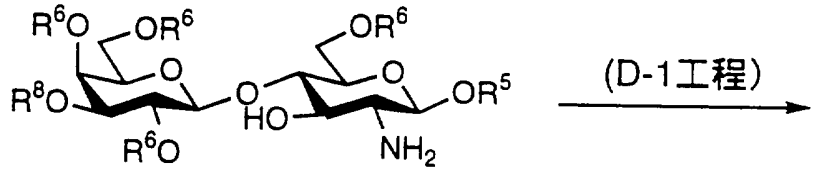
なお、化合物（１６）におけるR^{22}がベンジル基でも置換ベンジル基でもない場合には、化合物（１６）および化合物（７）は全く等価であり、本工程は何ら行う必要がない。

一方、化合物（１６）におけるR^{20}とR^{22}が共にベンジル基である場合には、すなわち、かかるアミノ基上の保護基がＣｂｚでありＲ^{22}がベンジル基である場合には、本工程における水素添加により両者共に脱保護され、次なるＣ－５工程を行わずして、目的とする化合物（２）を得ることができる。

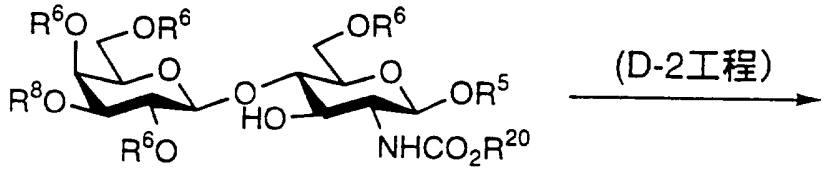
（Ｃ－５工程）

上記で得られた化合物（７）のアミノ基上の保護基を、Ｂ－５工程と同様の方法で除去し、目的とする化合物（２）を製造することができる。

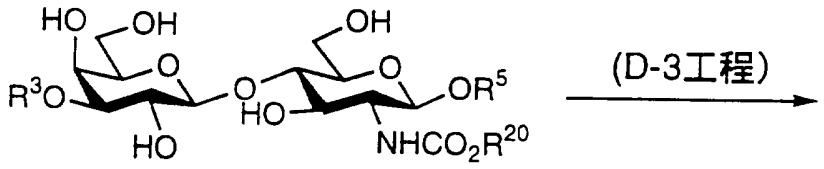
また、スキームＡおよびスキームＢで用いる化合物（２）は、以下に記載する方法によつても製造することができる。


R6O
OR6
O
R8O
O
HO
OR6
O
OR5
R6O
NH2
(D-1工程)

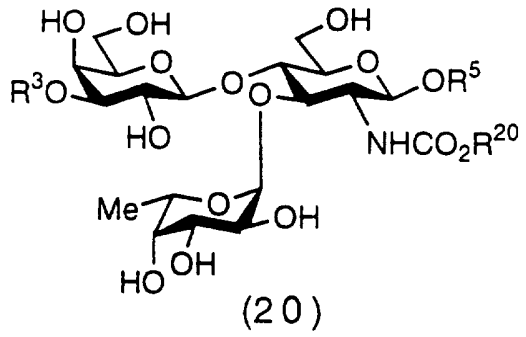
(17)


R6O
OR6
O
R8O
O
HO
OR6
O
OR5
R6O
NHCO2R20
(D-2工程)

(18)

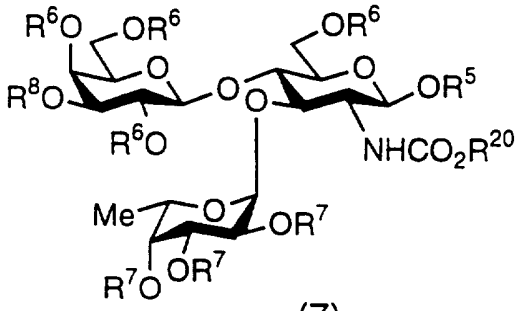

HO
OH
O
R3O
O
HO
OH
O
OR5
HO
NHCO2R20
(D-3工程)

(19)



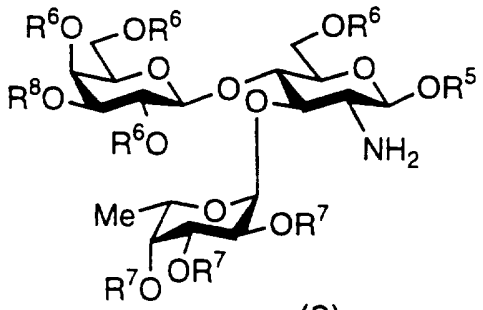
(D-4工程)

(20)



(D-5工程)

(7)



(2)

(式中、R^5、R^6、R^8、R^{20}、R^3およびR^7は前述と同意義を示す。)

(D－1工程)

化合物(17)の窒素原子を、B－1工程と同様の方法で、アリルオキシカルボニル基(Alloc)、t－ブトキシカルボニル基(Boc)あるいはベンジルオキシカルボニル基(Cbz)で保護することにより、化合物(18)を製造することができる。

（D－2工程）

上記で得られた化合物（１８）の水酸基およびカルボキシル基が保護されている場合には、Ａ－５工程と同様の方法により、これらを脱保護して、化合物（１９）を製造することができる。

また、化合物（１９）は後述のＥ－１およびＥ－２工程によっても製造することができる。

（D－3工程）

上記で得られた化合物（１９）を、フコース転移酵素を用いてＧＤＰ－フコースと反応させて、化合物（２０）を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法（M. M. Palcic等, Carbohydr. Res., 190, 1 (1989)、C-H. Wong 等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1, 425 (1991)）に従って行うことができる。

すなわち、ｐＨ緩衝液中に、ＧＤＰ－フコース、塩化マンガン、化合物（１９）およびフコース転移酵素を加えて反応させることにより、化合物（２０）を得ることができる。必要に応じ、アジ化ナトリウムを加えることもできる。

ｐＨ緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）（ＨＥＰＥＳ）緩衝液等が挙げられる。

反応液のｐＨは、４から９、好ましくは６から８の範囲で選ばれる。

反応温度は、０℃から６０℃、好ましくは２０℃から４５℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、ｐＨ、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常１日から２週間である。

なお、ＧＤＰ－フコースとは、グアノシン－５’－ジホスホ－１－Ｌ－

フコピラノジドを意味し、これは SIGMA 社により供給されているし、例えば R. R. Schmidt 等の方法（Tetrahedron Lett., 33, 1585 (1992)）により、Ｌ－フコピラノースから製造することもできる。

（Ｄ－４工程）

上記で得られた化合物（２０）の水酸基およびカルボキシル基を、必要に応じ、Ａ－２工程と同様の方法で保護することにより、化合物（７）を製造することができる。

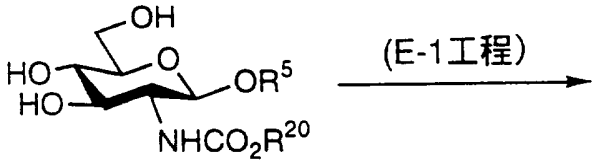
なお、化合物（２０）の水酸基およびカルボキシル基を何ら保護する必要がない場合には、化合物（２０）と化合物（７）は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

（Ｄ－５工程）

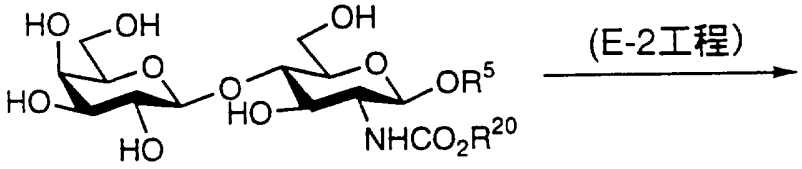
上記で得られた化合物（７）のアミノ基上の保護基を、Ｂ－５工程と同様の方法で除去し、目的とする化合物（２）を製造することができる。

また、上記のスキームＣおよびＤにおける出発物質（１２）および（１７）は、以下に記載する方法によって製造することができる。

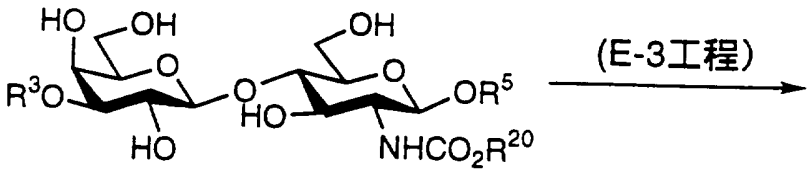
〔スキームＥ〕



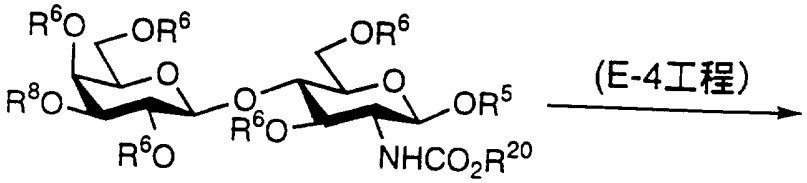
(21)



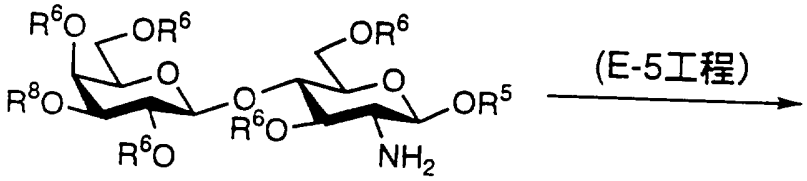
(22)



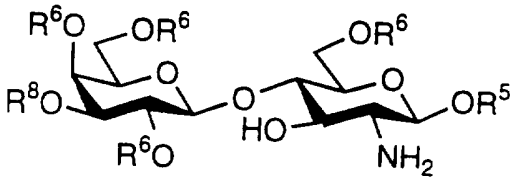
(19)



(23)



(24)



(17)

(式中、R^5、R^{20}、R^3、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。)

(E－1工程)

グルコサミン誘導体(21)を、ガラクトース転移酵素を用いてUDP－ガラクトースと反応させて、化合物(22)を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法(例えば、J. C. Paulson 等, J. Am. Chem. Soc., 108, 2068 (1986)、S. L. Flitsch 等, J. Chem. Soc., Chem. Com

mun., 1526 (1992)) に従って行うことができる。これらの方法では、入手困難なＵＤＰ－ガラクトースに代えて入手可能なＵＤＰ－グルコースを用い、ＵＤＰ－ガラクトース－４－エピメラーゼを利用することによって、反応系内でＵＤＰ－ガラクトースを合成している。

すなわち、ｐＨ緩衝液中に、ＵＤＰ－グルココース、子牛血清アルブミン、塩化マンガン、化合物（２１）、ＵＤＰ－ガラクトース－４－エピメラーゼおよびガラクトース転移酵素を加えて反応させることにより、化合物（２２）を得ることができる。必要に応じ、アジ化ナトリウムおよび／またはアルカリホスファターゼを加えることもできる。

ｐＨ緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）（ＨＥＰＥＳ）緩衝液等が挙げられる。

基質の緩衝液に対する溶解性が低い場合には、少量の界面活性剤（例えば、トリトンＣＦ－５４等、0.1 ～2.0 %）あるいは少量のアルコール（例えば、メタノール等、0.1 ～１０%）を加えてもよい。

反応液のｐＨは、４から９、好ましくは６から８の範囲で選ばれる。

反応温度は、０℃から６０℃、好ましくは２０℃から４５℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、ｐＨ、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常１日から２週間である。

なお、ＵＤＰ－ガラクトースとは、ウリジン－５’－ジホスホ－Ｄ－ガラクトピラノシドを意味し、ＵＤＰ－グルコースとは、ウリジン－５’－ジホスホ－Ｄ－グルコピラノシドを意味する。後者は、SIGMA社により供給されている。

ＵＤＰ－ガラクトースに代えて、Ｄ－グルコース－１－ホスフェートを

用いる方法（例えば、C. Auge等, Tetrahedron Lett., 25, 1467 (1984)、C-H. Wong等, J.Am. Chem. Soc., 113, 6300 (1991)）、Ｄ－グルコース－６－ホスフェートを用いる方法（G. M. Whitesides等, J. Org. Chem., 47, 5416 (1982)）、Ｄ－ガラクトースを用いる方法（C-H. Wong等, J. Org. Chem., 57, 4343 (1992)）も報告されており、これらの方法を用いて、上記と同様に、グルコサミン誘導体（２１）を化合物（２２）に変換することも可能である。

（Ｅ－２工程）

上記で得られた化合物（２２）を、必要に応じ、シアル酸（Ｎ－アセチルノイラミン酸）転移酵素を用いてＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸と反応させて、化合物（１９）を製造することができる。

本反応は、文献記載の方法（例えば、C-H. Wong等, J. Am. Chem. Soc., 113, 4698 (1991)、J. C. Paulson等, J. Am. Chem. Soc., 115, 1603(1993)）に従って行うことができる。これらの方法では、入手困難なＣＭＰ-Ｎ－アセチルノイラミン酸を、ＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸シンセターゼを利用することによって、反応系内でシアル酸より合成している。

すなわち、ｐＨ緩衝液中に、シアル酸（Ｎ－アセチルノイラミン酸）、子牛血清アルブミン、塩化マグネシウム、塩化カリウム、塩化マンガン、化合物（２３）、ホスホエノールピルベート、触媒量のシチジン－５’－モノホスフェート（ＣＭＰ）、触媒量のアデノシン－５’－トリホスフェート（ＡＴＰ）、ミオキナーゼ、ピルベートキナーゼ、ＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸シンセターゼおよびシアル酸転移酵素を加えて反応させることにより、化合物（１９）を得ることができる。必要に応じ、２－メルカプトエタノールおよび／またはアルカリホスファターゼを加えることもできる。

ｐＨ緩衝液としては、例えば、ヒ酸ナトリウム緩衝液、ヒ酸カリウム緩衝液、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）（ＨＥＰＥＳ）緩衝液等が挙げられる。

基質の緩衝液に対する溶解性が低い場合には、少量の界面活性剤（例えば、トリトンＣＦ－５４等、0.1 ～2.0 %）あるいは少量のアルコール（例えば、メタノール等、0.1 ～１０%）を加えてもよい。

反応液のｐＨは、４から９、好ましくは６から８の範囲で選ばれる。

反応温度は、０℃から６０℃、好ましくは２０℃から４５℃の範囲で選ばれる。

反応時間は主に反応温度、ｐＨ、使用される原料化合物、試剤の当量、溶媒量等により左右されるが、通常１日から２週間である。

なお、ＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸とは、シチジン－５’－モノホスホ－Ｎ－アセチルノイラミン酸を意味し、これはSIGMA 社により供給されているが非常に高価である。しかしながら、これは、文献記載の方法（C. Auge等, Carbohydr. Res., 200, 257 (1990)、G. M. Whitesides等, J. Am. Chem. Soc., 110, 7159 (1988))により、シアル酸あるいはＮ－アセチルグルコサミンから製造することもできる。

ＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸を当量以上用いて反応を行うことが可能な場合には、文献記載の方法（例えば、J. C. Paulson等, J. Am. Chem. Soc., 108, 2068 (1986)、S. L. Flitsch等, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1526 (1992)）を用いて、上記と同様に、化合物（２２）を化合物（１９）に変換することも可能である。

ここで、化合物（２２）へのシアル酸の導入が何ら必要ない場合には、化合物（２２）と化合物（１９）は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

（Ｅ－３工程）

上記で得られた化合物（１９）の水酸基およびカルボキシル基を、必要に応じ、Ａ－２工程と同様の方法で保護することにより、化合物（２３）を製造することができる。

なお、化合物（１９）の水酸基およびカルボキシル基を何ら保護する必要がない場合には、化合物（１９）と化合物（２３）は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

（Ｅ－４工程）

上記で得られた化合物（２３）のアミノ基上の保護基を、Ｂ－５工程と同様の方法で除去し、化合物（２４）を製造することができる。

（Ｅ－５工程）

上記で得られた化合物（２４）の、グルコサミン部分の３位水酸基上の保護基のみを選択的に脱保護し、目的の化合物（１７）を製造することができる。

かかる位置選択的な脱保護は、溶媒中、中性もしくは弱酸性条件下で進行する。

用いる溶媒としては塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどの芳香族系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパンなどの極性非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ｔ－ブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール等のアルコール系溶媒、アセトンもしくは水などが

挙げられる。これらは単独もしくは混合溶媒として使用される。中でも、極性溶媒を用いるのが好ましい。

反応液のｐＨは、２から８、好ましくは４から７の範囲で選ばれる。

反応温度は－７０℃から１００℃、好ましくは－２０℃から６０℃（もしくは溶媒の沸点）の範囲で選ばれる。

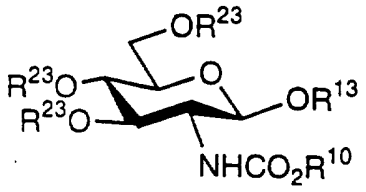
反応時間は主に反応温度、使用される原料化合物、ｐＨ、溶媒等により左右されるが、通常１日間から２週間である。

なお、化合物（２４）のR^6が水素原子である場合、化合物（２４）と化合物（１７）は全く等価であり、本工程を行う必要はない。

一方、もうひとつの目的化合物（１２）は、化合物（１７）の範疇に属する化合物であり、Ｅ－３工程の実施を必須とすることにより本スキームの方法で製造することができる。

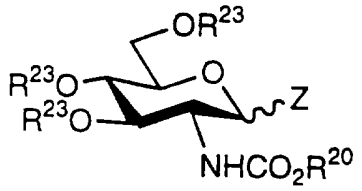
ところで、上記スキームＥに記載の製造方法における原料化合物、すなわち、グルコサミン誘導体（２１）は、以下に記載する方法によって製造することができる。

〔スキームF〕



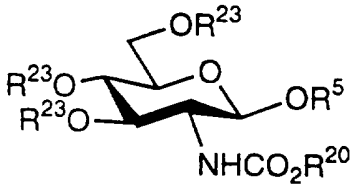
(25)

(F-1工程)



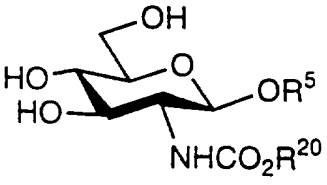
(26)

(F-2工程)



(27)

(F-3工程)



(21)

（式中、R^1、R^{10}およびZは前述と同意義を示す。R^{23}はC_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。）

（F－1工程）

文献記載の方法（例えば、P. Boullanger 等, Can. J. Chem., 65, 1343 (1987)）により、グルコサミンから誘導できる化合物（２５）は、A－３工程と同様の方法により、脱離基Zを有する化合物（２６）へと導くことができる。

（F－2工程）

上記で得られた化合物（２６）を、A－４工程と同様の方法で、２－トリ（C_1-C_4 アルキル／フェニル）シリルエタノールと反応させることにより、グリコシデーション成績体（２７）を製造することができる。

（F－3工程）

上記で得られた化合物（２７）を、A－５工程と同様の方法で加水分解することにより、所望のグルコサミン誘導体（２１）を製造することができる。

なお、上記いずれの反応においても、反応の目的生成物は、反応終了後、常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応の目的生成物が水溶性を有さない場合には、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶媒を留去することによって、目的生成物を得ることができる。一方、反応の目的生成物が脂溶性を有さない場合には、反応混合物中の溶媒を必要に応じ留去して水に置換し、水と混和しない有機溶媒にて洗浄後、水を留去することによって、目的生成物を得ることができる。

得られた目的物は、必要に応じ、常法、例えば、再結晶、再沈澱あるいはクロマトグラフィー等によって、更に精製することもできる。

本発明化合物は医薬組成物として、多数の疾患に関連する細胞の接着を、ブロッキングまたは阻害することができる。例えば、多数の炎症性疾患は、血管内皮細胞および血小板上に発現されるセレクチンに関連しており、本発明化合物を含有する医薬組成物による治療が可能である。ここにおいて、用語「炎症」は特異的および非特異的の両者の防御系の反応を意味する。特異的防御系の反応は、抗原に対する特異的免疫系の反応である。特異的防御系反応の例は、抗原例えばウィルスに対して抗体の応答、および遅延型過敏性を包含する。非特異的防御系反応は、一般に免疫学的記憶が不可能である白血球により仲介される炎症応答である。このような細胞は、マクロファージ、好酸球および好中球を包含する。非特異的反応の例は、蜂の刺創後の直ちの腫張、バクテリアの感染部位における白血球の集まり（例えば、細菌性肺炎における肺の浸潤および膿瘍における膿の形成）を包含する。

他の治療可能な疾患としては、次のものを挙げることができる。例えば、慢性関節リウマチ、虚血後の白血球による組織障害（再灌流障害）、心筋梗塞、凍傷による損傷もしくはショック、全身性炎症性反応症候群（ＳＩＲＳ）、好中球による急性肺障害〔例えば成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）など〕、喘息、外傷性のショック、敗血症性ショック、多臓器不全（ＭＯＦ）、腎炎、急性および慢性の炎症（例えばアトピー性皮膚炎、乾癬、炎症性腸疾患など）などを治療することができる。血小板の関連した種々の病態〔例えばアテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）および塞栓など〕もまた、治療することができる。

さらに、腫瘍の転移については、血流を循環する癌細胞の接着を阻害することにより、阻害または防止することができる。このような腫瘍細胞の例としては、結腸癌および黒色腫などが挙げられる。

また、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）や、経皮的冠動脈血栓溶解術（ＰＴＣＲ）の、術後再狭窄へも適用可能である。

本発明のルイスＸ誘導体を含んでなる医薬組成物について、化合物の投与量は、例えば、特定の化合物、投与方法、処置する特定の病気およびその程度、患者の全体の健康および状態、および処方する医師に従い変化するのが通常である。例えば、再灌流障害の処置のために用いる投与量としては、体重 70 kg の患者について、１日当たり約 0.5 mg ～ 2,000 mg の範囲である。理想的には、治療のための投与は、心筋梗塞または他の損傷後できるだけ早く開始すべきである。

本発明化合物を含有する医薬組成物は、非経口的、局所的、経口的、または経皮的に投与される。これらの医薬組成物は、予防的および／または治療学的処置を目的として投与される。これらの医薬組成物は、投与方法に依存して、種々の単位投与形態で投与することができる。例えば、経口的投与に適当な単位投与形態は、粉末、錠剤、ピル、カプセル剤および糖剤を包含する。局所的投与に適当な単位投与形態は、例えば、エアゾールを包含する。

好ましくは、本発明化合物を含む医薬組成物は静脈内に投与する。静脈内投与のための組成物は、本発明化合物を、医薬として許容されうる担体、好ましくは水性担体の中に溶解または懸濁した化合物の液からなる。水性担体としては、例えば、水、緩衝化水、 0.4%の生理的食塩水などを使用することができる。これらの組成物は、普通の、よく知られた滅菌技術により滅菌するか、あるいは濾過滅菌することができる。生ずる水溶液はそのまま包装するか、あるいは凍結乾燥することができ、凍結乾燥した調製物は投与の前に無菌の水溶液と組み合わせる。組成物は、近似の生理学的状態に要求されるように、医薬として許容される補助剤、例えば、pH調節

剤および緩衝剤、張度調節剤、浸潤剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートなどを含有することができる。

本発明化合物を含有する組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与される。治療的応用において、組成物は、前述したように、病気に既に悩まされる患者に、病気およびその合併症の症状を治癒するか、あるいは少なくとも部分的に阻止するために十分な量で投与される。これを達成するために適切な量は、「治療的有効投与量」として定義される。この使用のために有効な量は、病気の程度および患者の体重および全体的状態に依存するが、一般に、体重 70 kgの患者について、１日当たり、本発明化合物を約 0.5 mg ～約 2,000 mg の範囲であり、好ましくは、体重 70 kgの患者について、１日当たり、本発明化合物を約 5 mg ～約 500 mg の範囲の投与量を使用する。

予防的応用において、本発明の化合物を含有する組成物は、特定の病気に感受性であるか、あるいはそうでなければその病気の危険がある患者に投与される。このような場合の使用量は、「予防的有効量」であると定義される。このような使用において、正確な量は健康の患者の状態および体重に依存するが、一般に、体重 70 kgの患者について、１日当たり、本発明化合物を約 0.5 mg ～約 1,000 mg の範囲であり、好ましくは、体重 70 kgの患者について、１日当たり、本発明化合物を約 5 mg ～約 500 mg の範囲の投与量を使用する。

本発明化合物の投与に際しては、組成物の単一または多数の投与を実施することができ、投与のレベルおよびパターンは処置の医者により選択される。いずれの場合においても、医薬配合物は患者を有効に処置するため

に十分な量の本発明化合物を提供すべきである。

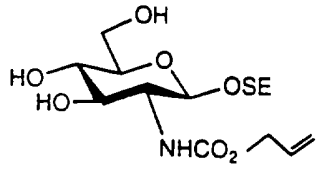
本発明の化合物はまた、診断試薬として使用することができる。例えば、標識した化合物を使用して、炎症を有することが疑われる患者において炎症または腫瘍の転移の区域を捜し出すことができる。このために、化合物は ^{125}I, ^{14}C またはトリチウムで標識することができる。

【実施例】

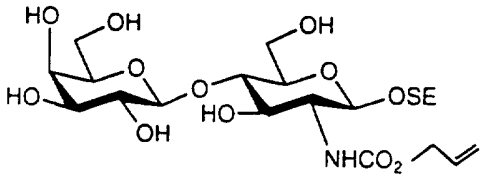
以下に実施例を挙げて、本発明を、さらに詳しく説明する。

実施例１

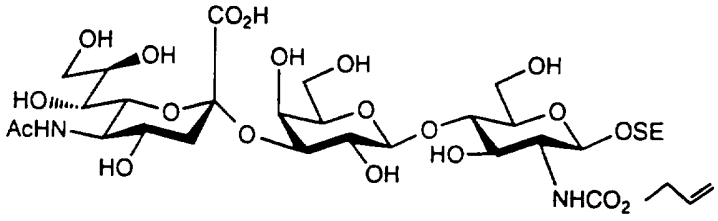
実施例１における化合物（１）から（１５）の構造式を示す。


OH
HO
O
OSE
HO
NHCO2

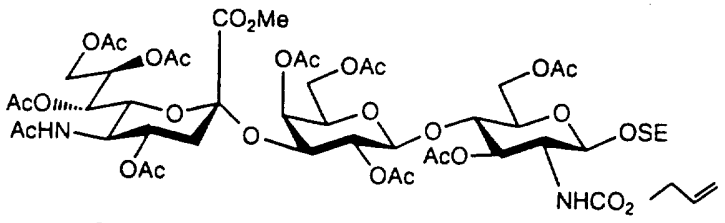
1


HO
OH
OH
O
HO
O
O
OSE
HO
OH
NHCO2

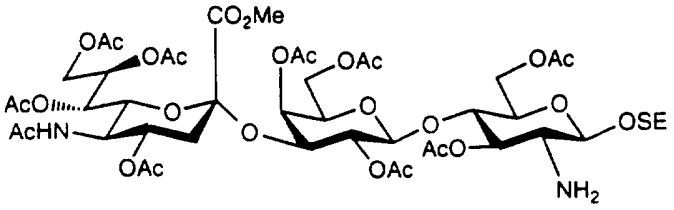
2


CO2H
OH
OH
OH
OH
OH
HO
O
O
O
O
OSE
AcHN
HO
HO
OH
NHCO2

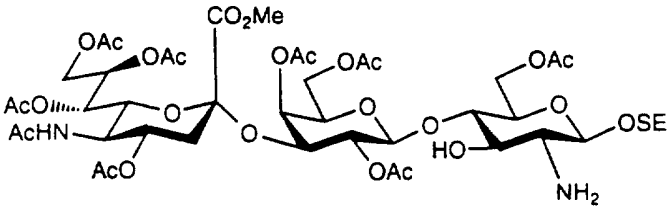
3


CO2Me
OAc
OAc
OAc
OAc
OAc
AcO
O
O
O
O
OSE
AcHN
OAc
OAc
AcO
NHCO2

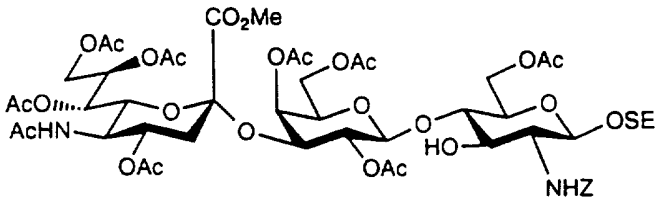
4



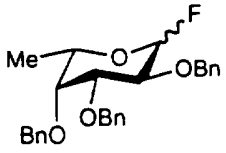
5



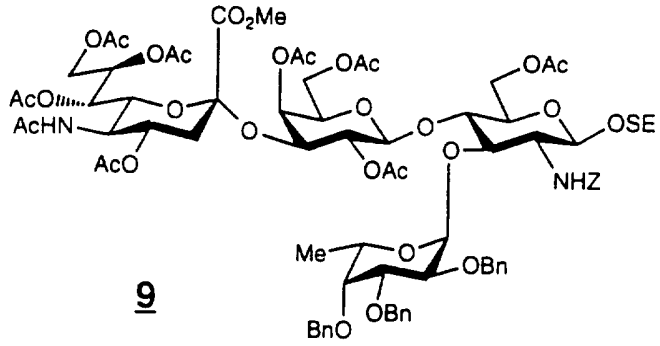
6



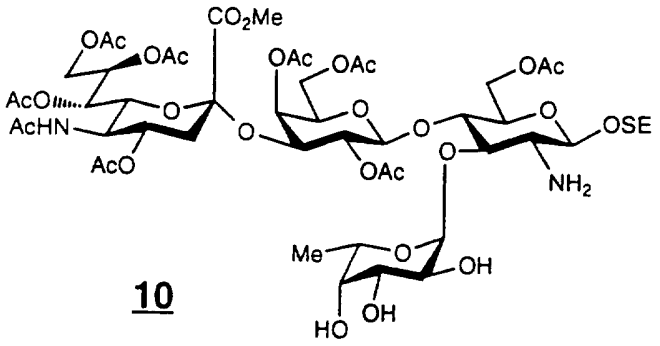
7



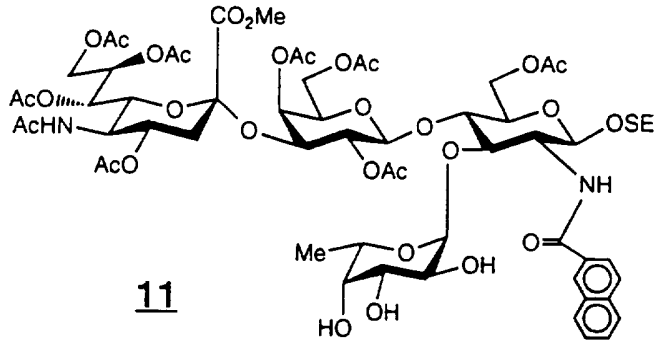
8


CO2Me
OAc
OAc
OAc
OAc
OAc
AcO
AcHN
AcO
O
OAc
OSE
NHZ
Me
OBn
OBn
BnO

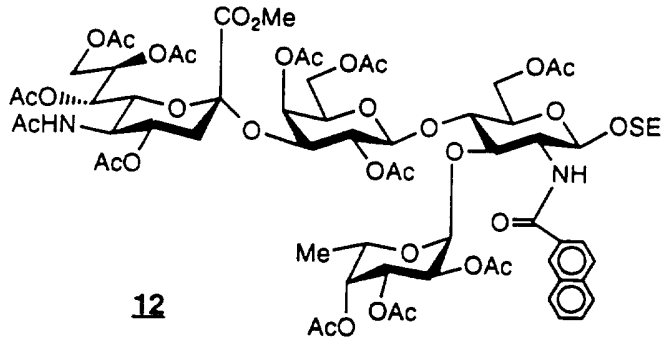
9


CO2Me
OAc
OAc
OAc
OAc
OAc
AcO
AcHN
AcO
O
OAc
OSE
NH2
Me
OH
OH
HO

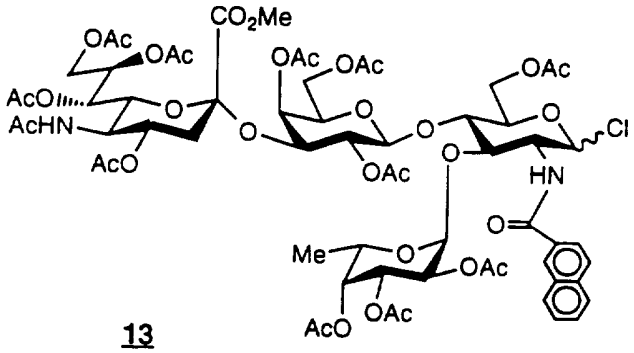
10


CO2Me
OAc
OAc
OAc
OAc
OAc
AcO
AcHN
AcO
O
OAc
OSE
NH
O
Me
OH
OH
HO

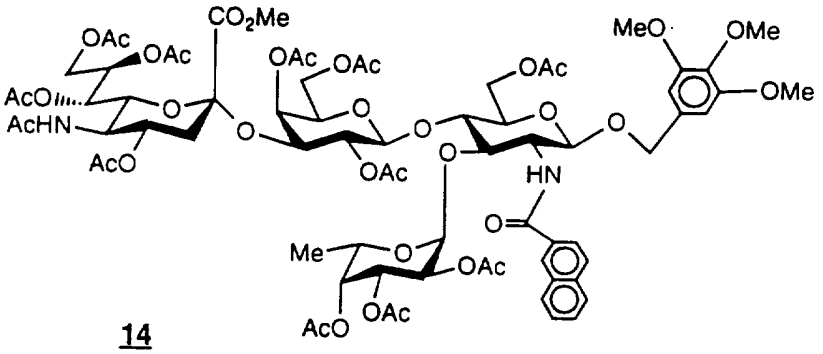
11



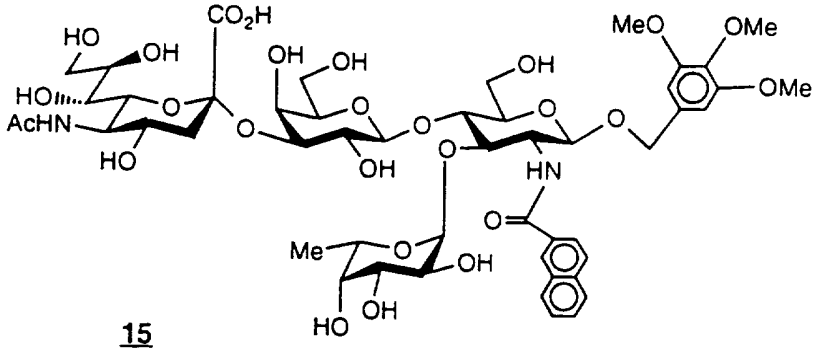
12



13



14



15

〔実施例１－１〕

２－（トリメチルシリル）エチル　β－Ｄ－ガラクトピラノシル－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（2）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル　２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド（1）（2.18ｇ，6.00mmol）を、５０ｍＭ－ヒ酸ナトリウム緩衝液（120 ml）に溶解し、ウリジン　5’－ジフォスフォグルコース（ＵＤＰ－Ｇｌｃ）（4.56ｇ，8.05mmol）、５％－子牛血清アルブミン（５％－ＢＳＡ）（2.46ml）、0.35Ｍ－塩化マンガン（II）水溶液（780 μｌ）、0.5 Ｎ－アジ化ナトリウム水溶液（1.68ml）、アルカリフォスファターゼ（1320 U）、ウリジン　5’－ジフォスフォガラクトース　４－エピメラーゼ（ＵＤＰ－Ｇａｌ epimerase）（240 U）と１，４－ガラクトシルトランスフェラーゼ（ＧＴ）（30 U）を順に加え、３７℃にて静置した。４日後系内にＧＴ（10 U）を追加し、さらに４日間３７℃にて静置した。反応終了確認後、沈澱物をろ別後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたクロマトグラフィーにて精製することにより、目的化合物2（3.01ｇ，収率９８％）を白色固体として得た。

Rf＝0.38 (developed with a 10:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

^{1}H NMR (D_2O) δ＝5.96 (1H, m), 5.33 (1H, d, J=17.1Hz), 5.25 (1H, d, J=10.5Hz), 4.74-4.50 (3H, m), 4.47 (1H, d, J=7.6Hz), 4.06-3.40 (14H, m), 1.08-0.93(2H, m, OCH_2 $\underline{CH_2}$ $SiMe_3$), and 0.00(9H, s, OCH_2 $\underline{SiMe_3}$).

〔実施例１－２〕

2－（トリメチルシリル）エチル　（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－（2－N－アリルオキシカルボニル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（3）の合成

シチジン　5'－モノフォスフェイト（CMP）（656 mg，2.03 mmol）、アデノシン　5'－トリフォスフェイト（ATP）（112 mg、0.203 mmol）、フォスフォ（エノール）ピルベート（PEP・3Na）（2.30g，9.83 mmol）、1M－塩化マグネシウム水溶液（20.3ml）、1M－塩化マンガン（II）水溶液（5.38ml）、1M－塩化カリウム水溶液（20.3ml）、ミオキナーゼ　（32587 U)とピルベートキナーゼ（52956U）を200mM－N－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－N'－2'－エタンスルホン酸（HEPES）緩衝液（pH 7.5，820 ml）中に加え、室温で1時間攪拌した。

TLCにてシチジン　5'－トリフォスフェイト（CTP）の生成を確認後、系内にノイラミン酸（6.30g，20.3mmol）、5%－子牛血清アルブミン（5%－BSA）（16.3ml）、インオーガニック　ピロフォスファターゼ（PPase）（2444 U）、2－メルカプトエタノール（64μl）とCMP－ノイラミンシンセターゼ（62 U）を加え、室温で1時間静置した。

TLCにて、CMP－ノイラミン酸の生成を確認後、系内にPEP・3Na（9.28g，397 mmol）、2，3－シアリルトランスフェラーゼ（62 U）と2－（トリメチルシリル）エチル　β－D－ガラクトピラノシル－（1→4）－O－（2－N－アリルオキシカルボニル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（2）（8.30g，15.8mmol）を加え室温で5日間静置した。

反応終了確認後、反応液をメタノールで希釈した後、濃縮し、目的化合

物3（理論量 12.88ｇ）を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

Rf＝0.49 (developed with a 4:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

^{1}H NMR (D_2O) δ＝5.96 (1H, m), 5.34 (1H, dd, J=1.3 and 17.1Hz), 5.25 (1H, dd, J=1.3 and 10.5Hz), 4.60-4.51 (4H, m), 4.14-3.37 (21H, m), 2.75(1H, dd, J=4.6 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.03(3H, s, Ac), 1.80 (1H, t, J=12.2Hz, H-3a of NeuAc), 1.05-0.82 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and 0.00 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

〔実施例１－３〕

２－（トリメチルシリル）エチル　〔エチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（4）の合成

実施例１－２で得られた２－（トリメチルシリル）エチル　（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－α－Ｄ－グリセロ－Ｄ－ガラクト－２－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（２→３）－Ｏ－（β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（3）（理論量 12.88 ｇ）を含む残渣をピリジン（377 ml）に溶解し、氷冷下にて無水酢酸（227 ml）、ジメチルアミノピリジン（500 mg）を加えた後、室温にて１２時間攪拌した。ＴＬＣにて原料消失を確認後、氷冷下にてメタノール

(580 ml) を反応系へ加え、室温にて２４時間攪拌した。次に反応液を濃縮し、得られた残渣を再びピリジン (240 ml) に溶解し、氷冷下にて無水酢酸 (150 ml) を加え、室温にて３時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール (500 ml) を反応系へ添加し、室温にて３０分間攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、硫酸銅水溶液、重曹水、食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮し、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、目的化合物4(16.77ｇ，収率　化合物2より２段階で 88 %) を無色アモルファスとして得た。

Rf＝0.40 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and ethanol)

mp＞200 ℃ (dec.)

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝5.86 (1H, m), 5.55-3.50 (29H, m), 3.85 (3H, s, CO_2 Me), 2.59 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.68 (1H, t, J=12.5Hz, H-3a of NeuAc), 0.98-091 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and-0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

Anal. Calcd for $C_{51}H_{76}O_{29}N_2Si$: C, 50.66; H, 6.33; N, 2.32. Found:C, 5030;H, 6.32;N, 2.29

〔実施例１－４〕

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－（2－アミノ－2－デオキシ－3，6－ジ－O－アセチル－β－D－グルコピラノシド）（5）の合成

2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－（2－N－アリルオキシカルボニル－2－アミノ－2－デオキシ－3，6－ジ－O－アセチル－β－D－グルコピラノシド）（4）（16.5g，13.7mmol）をテトラヒドロフラン（165 ml）に溶解し、室温にてテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（3.30g）、ポリメチルハイドロシロキサン（1.60ml）を加え撹拌した。2時間半後、反応系にさらに、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラデシム（3.30g）、ポリメチルハイドロシロキサン（1.60ml）を加え、12時間撹拌した。反応終了確認後、反応液をジクロロメタンにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物5（13.61 g，収率 89 %）を薄黄アモルファスとして得た。

Rf＝0.19 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and ethanol)

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝5.50 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.11-4.85 (4H, m), 4.65-3.45 (19H, m)、3.83 (3H, s, CO_2 Me), 2.76 (1H, t, J=8.9Hz, H-2 of GlcN), 2.60 (1H, dd, J=4.6 and 12.9 Hz, H-3e of NeuAc), 2.26 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.

04 (3H, s, OAc), 1.99 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.05-0.93 (2H, m, OCH_2 $\underline{CH_2}$ $SiMe_3$), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $\underline{SiMe_3}$)

Anal. Calcd for $C_{47}H_{72}O_{27}N_2Si \cdot 2H_2O$: C,48.62;H,6.60;N,2.41. Found:C,48.85;H,6.49;N,2.45.

〔実施例１－５〕

２－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（６）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（５）（13.61 g, 12.1mmol)をメタノール（1089ml）、水（272 ml）の混合溶媒に溶解し、酢酸（0.72ml）を加え、５０℃にて４日間撹拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物６（理論量13.10 g）を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

Rf＝0.76(developed with a 9:1 mixture of chloroform and methanol)

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝5.50 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.12-4.85 (4H, m), 4.65-3.48 (20H, m), 3.83 (3H, s, CO_2 Me), 2.76 (1H, t, J=8.7Hz, H-2 of GlcN), 2.56 (1H, dd, J=4.3 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.27 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.67 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.02-0.92 (2H, m, OCH_2 $\underline{CH_2}$ $SiMe_3$), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $Si\underline{Me_3}$)

Anal. Calcd for $C_{45}H_{70}O_{26}N_2Si \cdot H_2O$: C, 49.08; H, 6.59; N, 2.54. Found: C, 48.75; H, 6.56; N, 2.60.

〔実施例１－６〕

２－（トリメチルシリル）エチル〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７）の合成

実施例１－５で得られた２－（トリメチルシリル）エチル〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（６）（理論量 13.10ｇ）を含む残渣をジクロロメタン（262 ml）に溶解し、室温にて、炭酸水素ナト

リウム（3.05 g, 36.3 mmol ）、を加えた後、ベンジルオキシカルボニルクロリド（2.60 ml, 18.2 mmol）を滴下し、１２時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物7（11.30 g，収率　化合物5より２段階で 77 %）を白色固体として得た。

Rf＝0.71(developed with a 9:1 mixture of chloroform and methanol)

mp 115-120℃

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝7.34-7.27 (5H, m, Ph-H), 5.51 (1H, m), 5.41 (1H, m), 3.82 (3H, s, CO_2 Me), 2.58 (1H, dd, J=4.6 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.28 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.66 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 0.95-0.82 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and-0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

Anal. Calcd for $C_{53}H_{76}O_{28}N_2Si \cdot H_2O$: C,51.53; H,6.36; N,2.27. Found: C,51.56; H,6.38; N,2.26.

〔実施例１－７〕

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グリコピラノシド）

（9）の合成

2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－（6－O－アセチル－2－アミノ－2－N－ベンジルオキシカルボニル－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（7）（5.60g，4.60mmol）をジクロロエタン（25ml）に溶解し、モレキュラシーブス4A（2.6 g）、テトラメチルウレア（3.30ml，27.6 mmol）及び2，3，4－トリ－O－ベンジル－L－フコピラノシル

フルオリド（8）（12.0g，27.5mmol）を加えた。室温にて90分間攪拌後、反応容器を遮光し、－20℃に冷却し、塩化スズ（II）（3.49g，18.4mmol）、過塩素酸銀（3.85g，18.4mmol）を加えた。その後、反応系を90分間にて室温まで上昇し、24時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。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、目的化合物9（6.37 g，収率 85 %）を薄黄アモルファスとして得た。

Rf＝0.41 (developed with a 10:10:3 mixture of hexane, ethyl acetate and methanol)

mp 102-108℃

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝7.46-7.24 (20H, m, Ph-H), 5.43 (1H, d, J=9.5Hz), 5.46 (1H, d, J=9.5Hz), 5.20-3.50 (36H, m), 3.94 (3H, s, CO_2Me), 2.60 (1H, dd, J=4.6 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.04 (6H, s, OAc x 2), 1.88 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s,

NAc), 1.70 (1H, t, J=12.5Hz, H-3a of NeuAc), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), 0.94-0.84 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and 0.00 (9H, s, O CH_2 CH_2 $SiMe_3$)

Anal. Calcd for $C_{80}H_{104}O_{32}N_2Si \cdot 3H_2O$: C, 56.93; H, 6.57; N, 1.66.

Found: C, 56.72; H, 6.22; N, 1.71.

〔実施例１－８〕

２－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１０）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（９）（6.25ｇ，3.83mmol）をエタノール（125 ml）に溶解し、ぎ酸アンモニウム（10ｇ）、１０％Ｐｄ－Ｃ（wet. 10 ｇ）を加え、８時間還流した。さらにぎ酸アンモニウム（10ｇ）、１０％Ｐｄ－Ｃ（wet. 10 ｇ）を加え８時間還流した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を

濃縮し、目的化合物10（4.45g，収率 95 %）を無色のアモルファスとして得た。

Rf＝0.44 (developed with a 10:2:1 mixture of ethyl acetate, ethanol and water)

mp 149-152℃

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝5.48-5.40 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=3.3Hz), 5.13 (1H, d, J=10.6Hz), 4.96-4.84 (3H, m), 4.68-4.53 (4H, m), 4.35-3.50 (22H, m), 3.83 (3H, s, CO_2 Me), 2.75 (1H, t, J=9.4Hz, H-2 of GlcN), 2.57 (1H, dd, J=4.6 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (9H, s, OAc x 3), 1.99 (3H, s, OAc), 1.84 (3H, s, NAc), 1.67 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 0.99-0.91 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ＝170.9, 170.8, 170.6, 170.5, 170.4, 170.1, 169.4, 1693, 167.9, 103.1, 100.0, 99.6, 96.8, 79.0, 75.2, 73.3, 72.3, 72.0, 71.3, 71.0, 70.9, 69.7, 69.5, 69.4, 68.0, 67.7, 67.4, 66.6, 66.0, 62.3, 61.7, 61.6, 58.9, 53.2, 49.1, 37.4, 23.1, 21.5, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 18.1, 16.2, and -1.4

Anal. Calcd for $C_{51}H_{80}O_{30}N_2Si \cdot 3H_2O$: C, 47.73; H, 6.75; N, 2.18. Found: C, 47.92; H, 6.66; N, 2.41.

〔実施例1－9〕

2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2ナフタミド－β－Dグルコピラノシド）（11）の合成

2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（10）（2.45g，1.99mmol）をジクロロメタン（50ml）に溶解し、室温にて炭酸水素ナトリウム（670 mg，7.98mmol）、塩化β－ナフトイル（760 mg，3.99mmol）を加え１２時間攪拌した。反応終了確認後、反応系に氷冷下、メタノール（10ml）、ピリジン（5.0 ml）を加え、室温にて１５分間攪拌した。反応液を濃縮し、目的化合物11（理論量 2.76 g）を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

〔実施例１－１０〕

2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（６O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（12）の合成

実施例１－９で得られた2－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（5

－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１１）（理論量 2.76 g）を含む残渣をピリジン（25ml）に溶解し、室温にて無水酢酸（15ml）、４－ジメチルアミノピリジン（100 mg）を加え、室温にて８時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下にて、メタノール（15ml）を反応系内へ添加し、室温にて３０分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸銅水溶液、ついで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物１２（2.58g，収率　化合物１０より２段階で 86 %）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝8.28 (1H, s, Napht-H), 7.92-7.82 (4H, m, Napht-H), 758-7.53 (2H, m, Napht-H), 6.37 (1H, d, J=9.6Hz, NH), 5.60-4.65 (14H, m), 4.56 (1H, dd, J=4.0 and 9.9Hz), 4.45-3.80 (11H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.70-3.45 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J=4.6 and 12.5Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.08 (9H, s, OAc z 3), 2.07 (9H, s, OAc x 3), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.18 (3H, d, J=6.6Hz, Me of Fuc), 0.90-0.82 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and-0.08 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

〔実施例１－１１〕

〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－

テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシル）クロライド（１３）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－〔６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１２）（182.8 mg，0.121 mmol）をクロロホルム（25ml）に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテル（55 μl，0.608 mmol）、塩化亜鉛（4.2mg，3.08×10^{-2} mmol）を加え、６時間撹拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物１３（理論量 172.9mg）を含む残渣を得た。これは、精製することなく次の反応に用いた。

〔実施例１－１２〕

３，４，５－トリメトキシベンジル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナ

フタミドーβーDーグルコピラノシド）（１４）の合成

実施例１－１１で得られた〔メチル（５－アセトアミドー３，５－ジデオキシー４，７，８，９－テトラーＯ－アセチルーα－Ｄ－グロセロ－Ｄ－ガラクトー２－ノヌロピラノシロネート）〕－（２→３）－Ｏ－（２，４，６－トリーＯ－アセチルーβ－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリーＯ－アセチルーα－Ｌ－フコピラノシルー（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシー２－ナフタミドーβ－Ｄ－グルコピラノシド）クロライド（１３）（理論量 75.7 mg）を含む残渣をジクロロメタン（5.0 ml）に溶解し、モレキュラーシーブス４Ａ（200 mg）、トリフルオロメタンスルホン酸スズ（II）（33.1mg, 0.078 mmol）を加えた。この混合液に、室温にて３，４，５－トリメトキシベンジルアルコール（21.0mg, 0.106 mmol）とテトラメチルウレア（9.5μl, 0.078 mmol）とを含むジクロロメタン（3.0 ml）溶解を滴下し４０時間撹拌した。反応終了確認後、反応系をセライトろ過し、ろ液を飽和重曹水、食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的化合物１４（68.0mg, 収率　化合物１２より２段階で 81 %）を無色のアモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ＝8.25 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.72 (4H, m, Napht-H), 763-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.39 (2H, s, Ph-H), 6.35 (1H, d, J=9.6 Hz, NH), 5.60-3.35 (29H, m), 3.87 (3H, s, CO_2 Me), 3.74 (3H, s, OMe), 3.47 (6H, s, OMe x 2), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.15 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (9H, s, OAc x 3), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.7

0 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.18 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

〔実施例１－１３〕

３，４，５－トリメトキシベンジル （５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－α－Ｄ－グリセロ－Ｄ－ガラクト－２－ノヌロピラノシロニックアシッド）〕－（２→３）－Ｏ－（β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１５）の合成

３，４，５－トリメトキシベンジル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１４）（68.0 mg. 4.28 $\times 10^{-2}$ mmol)をメタノール（5.0 ml）に溶解し、２８％ナトリウムメトキシド溶液（メタノール溶液、0.50ml）を加え室温にて１４時間静置後、系内へ水（5.0 ml）を加え、さらに１２時間静置した。反応終了確認後、反応液を酸性イオン交換樹脂（DEWEX 50W-X8）にて中和し、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物１５（36.6 mg，収率７７％）を白色粉末として得た。

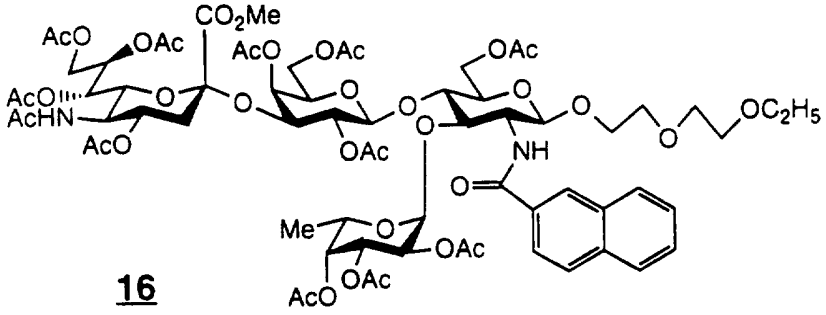
^{1}H NMR (D_2O) δ = 7.97 (1H, s, Napht-H), 7.92-7.72 (4H, m, Napht-H), 7.56-7.47 (2H, m, Napht-H), 6.44 (2H, s, Ph-H), 5.02 (1H, d, J=4.0 Hz, 1-H of Fuc), 4.51-4.43 (2H, m, 1-H of GlcN and 1-H of Gal),

4.20-3.40 (25H, m), 3.33 (6H, s, OMe x 2), 3.26 (3H, s, OMe), 2.68 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.73 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.07 (3H, d, J =6.3 Hz, Me of Fuc).

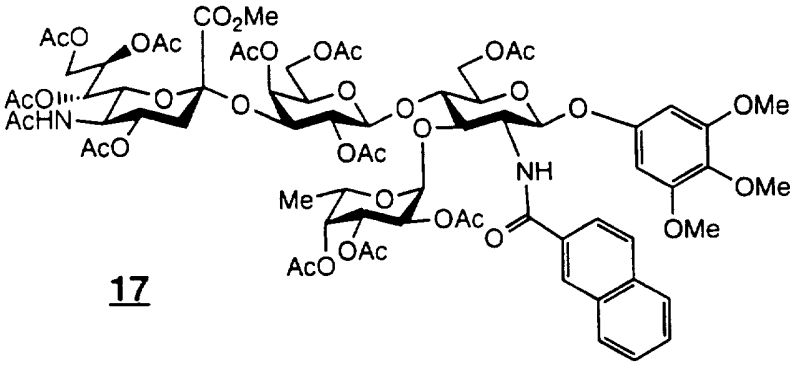
実施例2

以下、実施例1と同様の方法により、化合物13と種々のアルコールを反応せしめ、次のグリコシデーション成績体（16）から(30)を得た。

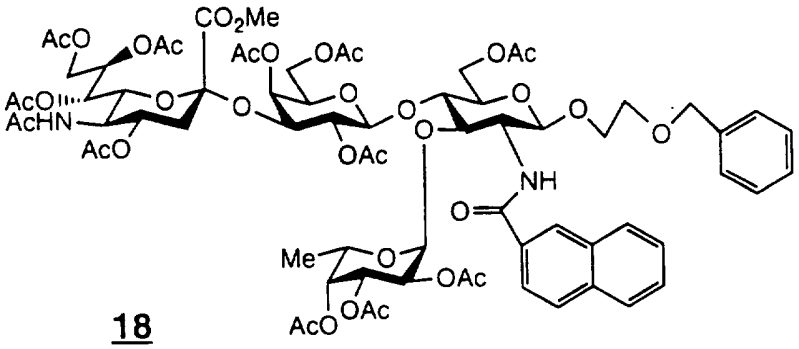
以下に化合物（16）から（30）の構造式を示す。



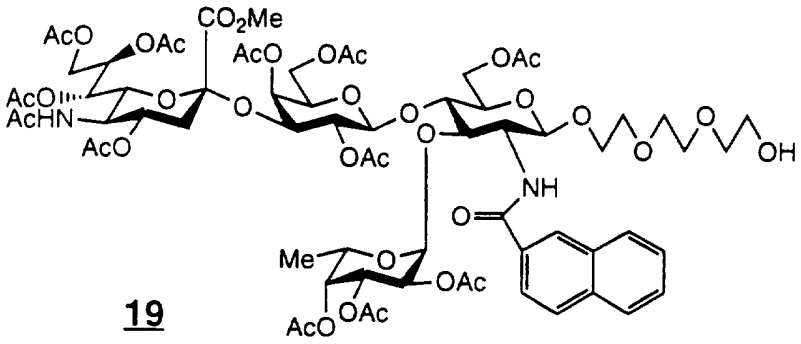
16



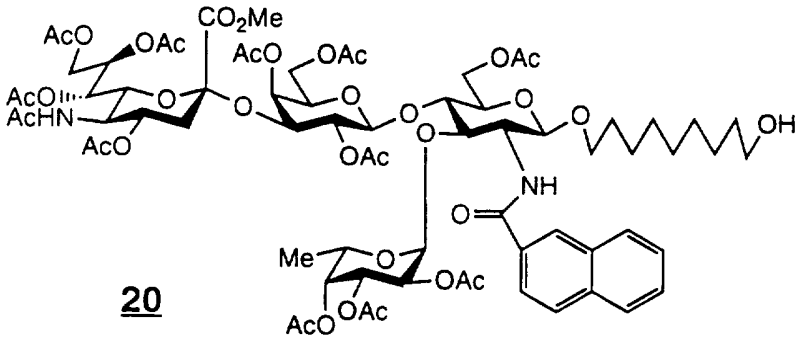
17



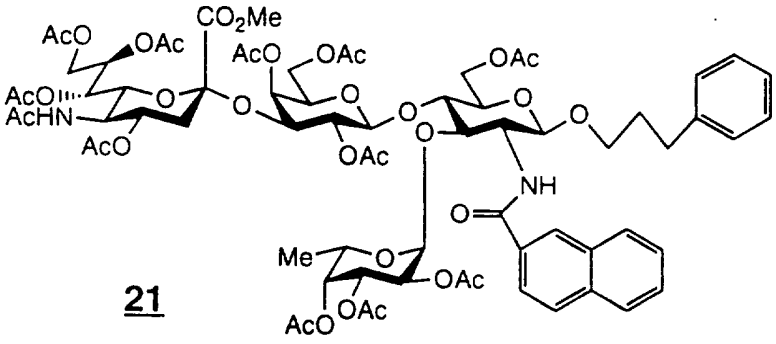
18



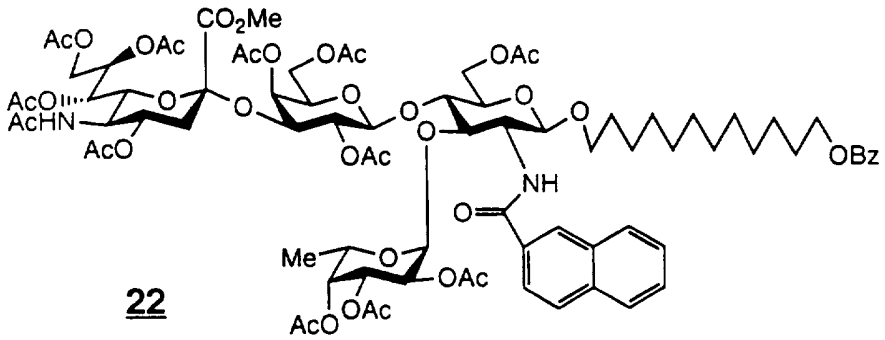
19



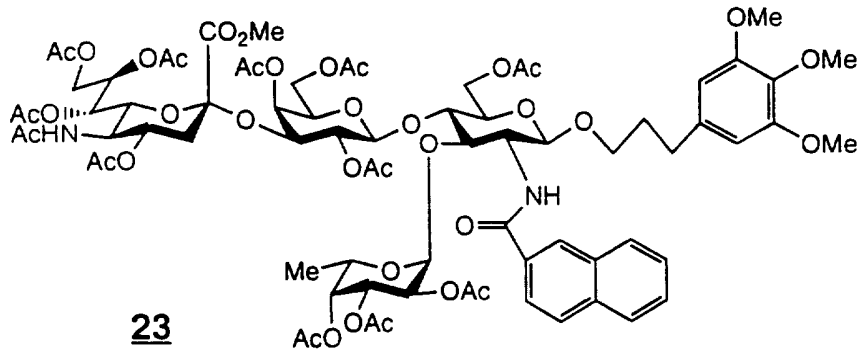
20



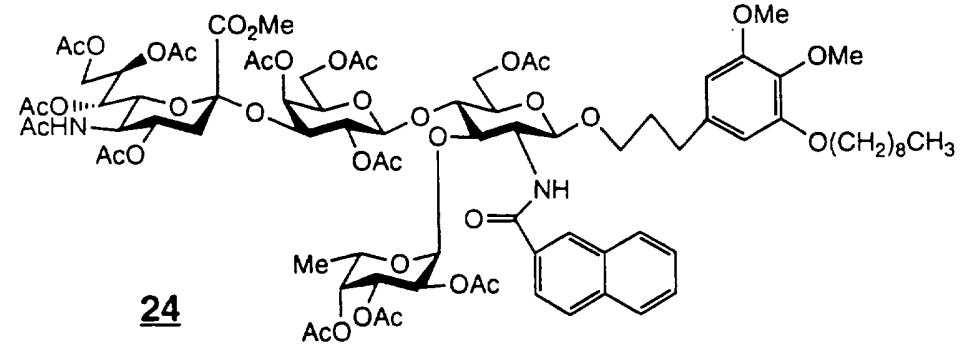
21


CO2Me
AcO
OAc
AcHN
Me
NH
OBz

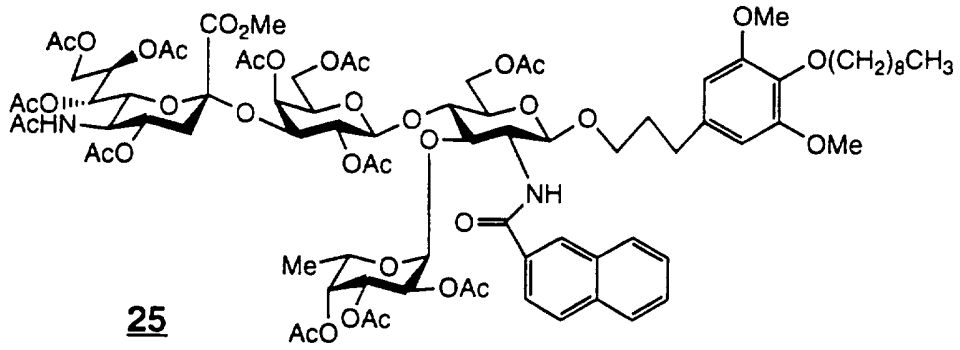
22


CO2Me
AcO
OAc
AcHN
OMe
Me
NH

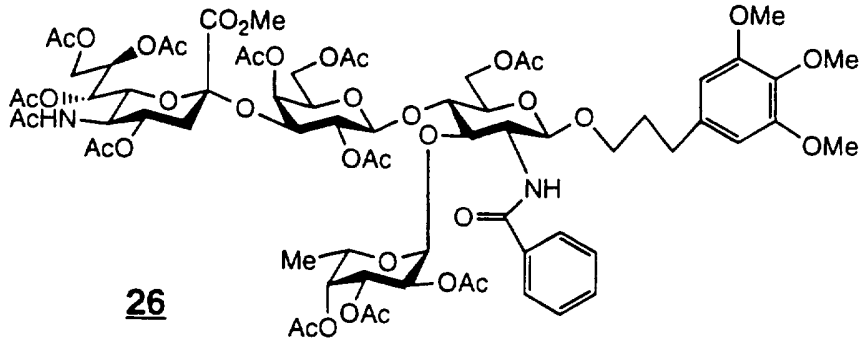
23


CO2Me
AcO
OAc
AcHN
OMe
O(CH2)8CH3
Me
NH

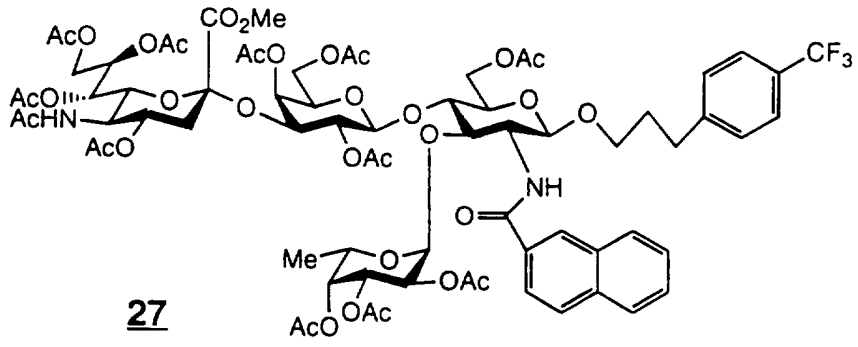
24



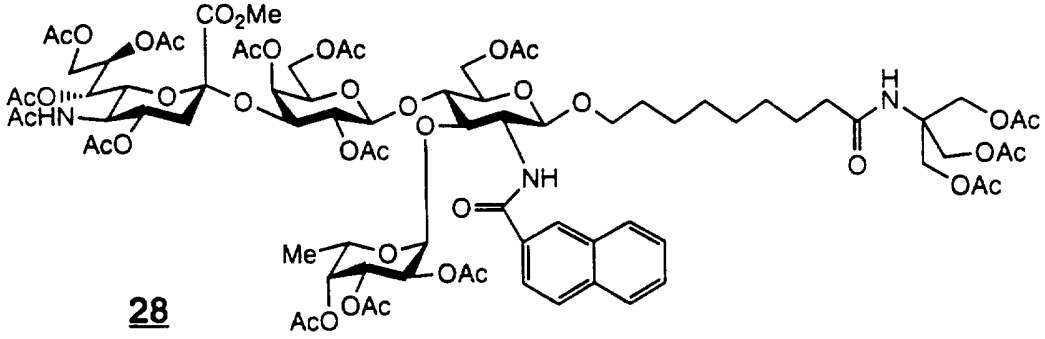
25



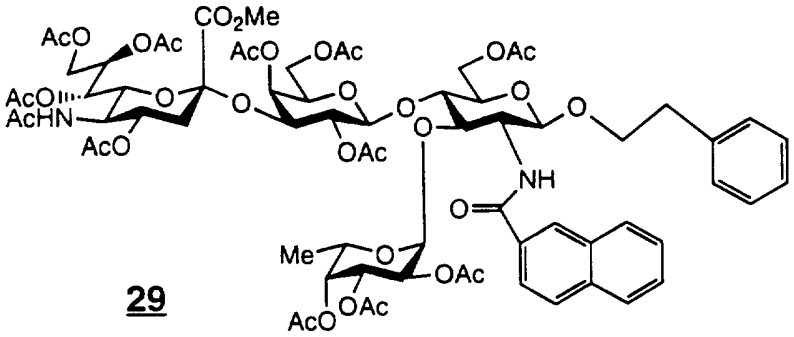
26



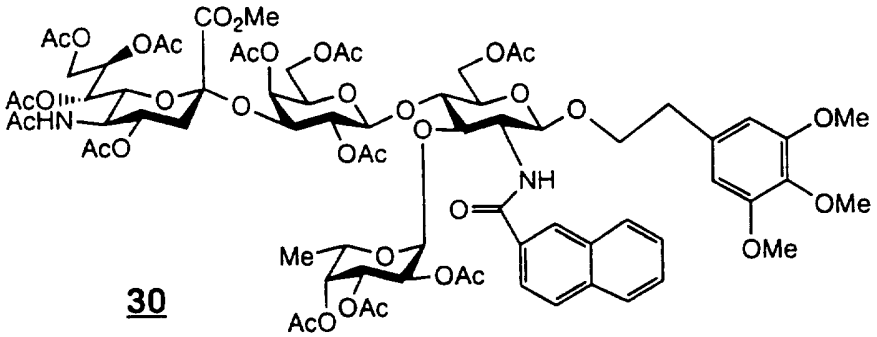
27



28



29



30

2－（2－エトキシエトキシ）エチル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（16）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.36 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.00 (1H, d, J=9.5 Hz, N H Napht), 5.60-3.25 (37H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of Neu Ac), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10(3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 202 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.91 (3H, s, OAc), 1.86(3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.23(3H, t, J=6.9 Hz, OCH_2 CH_3), and 1.21(3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3，4，5－トリメトキシフェニル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（17）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.33 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.67 (1H, d, J=9.5 Hz, N H Napht), 6.24 (2H, s, Ph-H), 5.65-3.60 (27H, m), 3.87 (3H, s, CO_2Me), 3.74 (3H, s, OMe), 3.71 (6H, s, OMe x 2), 2.62 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.24 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.86(3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.19 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2－ベンジルオキシエチル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（18）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.25 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.75 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.20-7.25 (3H, m, Ph-H), 7.10-7.00 (2H, m, Ph-H), 6.43 (1H, d, J=9.2 Hz, N H Napht), 5.55-3.45 (33H, m), 3.87 (3H, s, CO_2Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08(3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.92 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s,

NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2－〔2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ〕エチル 〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド)(19)

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.48 (1H, s, Napht-H), 8.03-7.95 (2H, m, Napht-H), 7.92-7.83 (2H, m, Napht-H), 7.60-7.51 (2H, m, Napht-H), 7.46 (1H, d, J=8.9 Hz, NH Napht), 5.60-3.10 (39H, m), 3.87 (3H, s, CO_2Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10(3H, s, OAc), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.03 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.91 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.80 (1H, br., OH), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.22 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

9－ヒドロキシノニル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）

－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（20）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.28 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.75 (4H, m, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.39 (1H, d, J=8.9 Hz, N H Napht), 5.55-3.40 (31H, m), 3.86 (3H, s, CO_2Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07(6H, s, OAc x 2), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3Hs, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.80-1.60 (6H, m, H-3a of NeuAc, OH and CH_2 x 2), 1.55-1.30 (4H, m, CH_2 x 2), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 1.25-0.95 (6H, m, CH_2 x 3).5

3－フェニルプロピル〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－（2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（21）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.29 (1H, s, Napht-H), 7.97-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.12-7.08 (3H, m, Ph-H), 6.98-6.93 (2H, m, Ph-H), 6.38 (1H, d, J=8.6 Hz, N H Napht), 5.60-3.40 (29H, m), 3.86 (3H, s,

CO_2 Me), 2.81-2.53 (3H, m, CH_2 and H-3e of NeuAc), 2.20-2.00 (2H, m, CH_2), 2.22 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc), 2.05 (6H, s, OAc x 2), 2.04(6H, s, OAc x 2), 2.03 (6H, s, OAc x 2), 1.99 (3H, OAC), 1.98 (3H, s, OAc), 1.89 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

１２－ベンゾイロキシドデシル　〔メチル　（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（２２）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.27 (1H, s, Napht-H), 8.04 (2H, d, J=7.5 Hz, Bz-H), 7.97-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.59-7.52 (3H, m, Napht-H x 2 and Bz-H), 7.44 (2H, t, J=7.5 Hz, Bz-H), 6.67 (1H, d, J=8.6 Hz, NH Napht), 5.60-3.75 (27H, m), 3.86 (3H, s, Co_2 Me), 3.64 (2H, dd, J=2.8 and 10.8 Hz, CH_2), 3.41 (2H, m, CH_2), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.75-1.55 (5H, m, H-3a of NeuAc and CH_2 x 2), 1.52-1.32 (4H, m, CH_2), and 1.30-0.90 (15H, m, Me of Fuc and CH_2 x 6).

3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）プロピル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（23）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.93-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.58-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.35 (1H, d, J=7.9 Hz, N H Napht), 6.20 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.80 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.76 (3H, s, OMe), 3.67 (6H, s, OMe x 2), 2.65-2.38 (3H, m, H-3e of NeuAc and CH_2), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.00-1.80 (2H, m, CH_2), 1.70 (1H, t, J=12.8 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

3－（4，5－ジメトキシ－3－ノニロキシフェニル）プロピル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）

(24)

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.93-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.58-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.32 (1H, d, J=8.5 Hz, N H Napht), 6.20(1H, s, Ph-H), 6.18 (1H, s, Ph-H), 5.60-3.60 (29H, m), 3.87 (3H, s, CO_2 Me), 3.76 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 3.55-3.40 (2H, m, CH_2), 2.60 (1H, dd, J=4.1 and 12.7 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.40(2H, m, CH_2), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.11 (6H, s, OAc x 2), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01(3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.95-1.55(5H, m, H-3e of NeuAc and CH_2 x 2), 1.45-1.15 (12H, m, CH_2 x 6), 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.6Hz, $(CH_2)_8$ CH_3).

3－(3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシフェニル)プロピル 〔メチル (5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8－9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル)－(1→4)－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－(1→3)－O〕－(6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド)

(25)

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.94-7.79 (4H, m, Napht-H), 7.59-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.37 (1H, d, J=8.6 Hz, N H Napht), 6.19 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.80 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.64 (6H, s, OMe x 2),

3.55-3.40 (2H, m, CH_2), 2.60 (1H, dd, J=4.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.40(2H, m, CH_2), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (9H, s, OAc x 3), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.94 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.95-1.55 (5H, m, H-3a of NeuAc and CH_2 x 2), 1.45-1.15 (12H, m, CH_2 x 6), 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.6Hz, $(CH_2)_8$ CH_3).

3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）プロピル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ベンザミド－β－D－グルコピラノシド）（26）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.73 (2H, d, J=7.7 Hz, Bz-H), 7.51-7.41 (3H, m, Bz-H), 6.25 (2H, s, Ph-H), 6.20 (1H, d, J=8.6 Hz, NH Bz), 5.60-3.60 (27H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.78 (3H, s, OMe), 3.75 (6H, s, OMe x 2), 3.50-3.40 (2H, m, CH_2), 2.59 (1H, dd, J=4.6 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.53-2.40 (2H, m, CH_2), 2.21 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc x 2), 2.04 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.90-1.65 (3H, m, H-3a of NeuAc and CH_2), and 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3－（4－トリフルオロメチルフェニル）プロピル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（27）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.62-7.48 (2H, m, Napht-H), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz, Ph-H), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz, Ph-H), 6.68 (1H, d, J=8.5 Hz, N H Napht), 5.65-3.35 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.77 (2H, t, J=7.9 Hz, CH_2), 2.59 (1H, m, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.09 (6H, s, OAc x 2), 2.07 (6H, s, OAc x 2), 2.00 (3H, s OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.00-1.80 (2H, m, CH_2), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

8－[〔1，1，1－トリ（アセトキシメチル）メチル〕アミノカルボニル] オクチル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→

3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（28）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.28 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.62-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.65 (1H, d, J=8.5 Hz, NH Napht), 5.87 (1H, s, NH), 5.60-3.30 (29H, m), 4.29 (6H, s, CH_2 OAc x 3), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (6H, s, OAc x 2), 2.17 (6H, s, OAc x 2), 2.12 (3H, s, OAc), 2.10 (6H, s, OAc x 2), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.06 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.98 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 2.30-1.80 (4H, m, CH_2 x 2), 1.70 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc), 1.55-0.90 (10H, m, CH_2 x 5), and 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

2－フェニルエチル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（29）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.20 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.81 (3H, m, Napht-H), 7.77 (1H, dd, J=1.7 and 8.6 Hz, Napht-H), 7.62-7.55 (2H, m, Napht-H), 7.07-6.92 (5H, m, Ph-H), 6.23 (1H, d, J=8.6 Hz, NH Napht), 5.60-3.75 (27H,

m), 3.86 (3H, s, CO_2Me), 3.68-3.61 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz, CH_2), 2.59 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.18 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (6H, s, OAc x 2), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.19 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2－（3，4，5－トリメトキシフェニル）エチル 〔メチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（30）

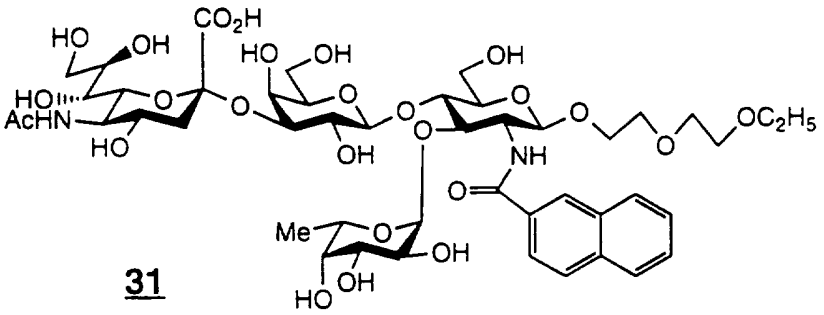
^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.86 (3H, m, Napht-H), 7.78 (1H, dd, J=1.7 and 8.6 Hz, Napht-H), 7.61-7.52 (2H, m, Napht-H), 6.35 (1H, d, J=8.9 Hz, N<u>H</u> Napht), 6.33 (2H, s, Ph-H), 5.60-3.60 (29H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.72 (9H, s, OMe x 3), 2.76 (2H, t, J=7.3 Hz, CH_2), 2.60 (1H, dd, J=4.5 and 12.9 Hz, H-3e of NeuAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.17 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.86 (3H, s, NAc), 1.70 (1H, t, J=12.9 Hz, H-3a of NeuAc),

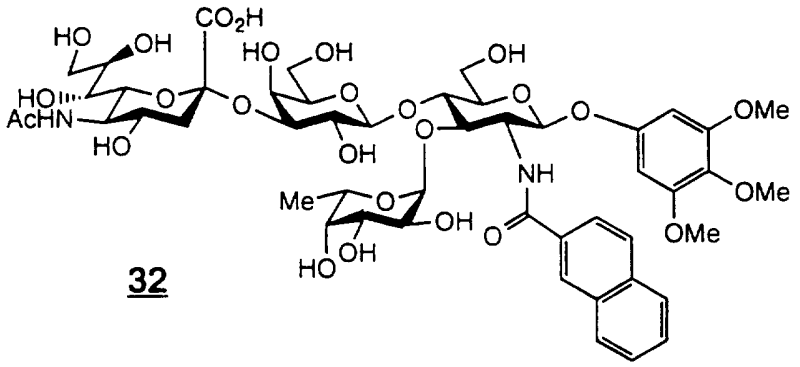
and 1.19 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

以下、実施例１と同様の方法で、上記の化合物（１６）から（３０）より、次の本発明化合物（３１）から（４５）を得た。なお、一部の化合物については、酸性イオン交換樹脂（ＤＯＷＥＸ　５０Ｗ－８）による中和処理を省略して単離した。

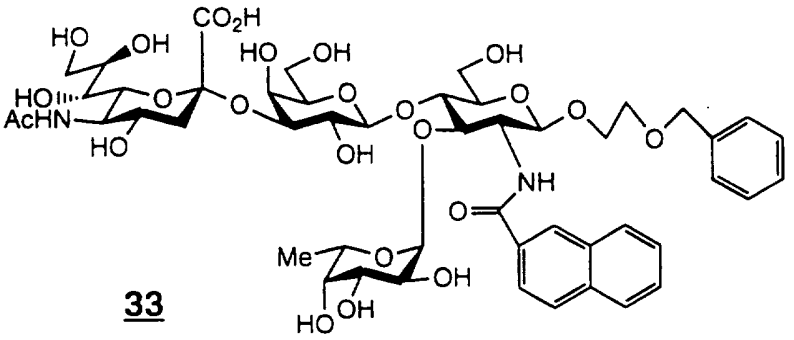
以下に化合物（３１）から（４５）の構造式を示す。



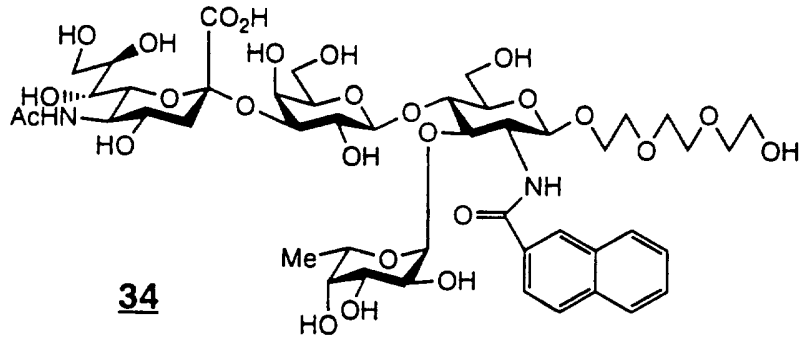
31



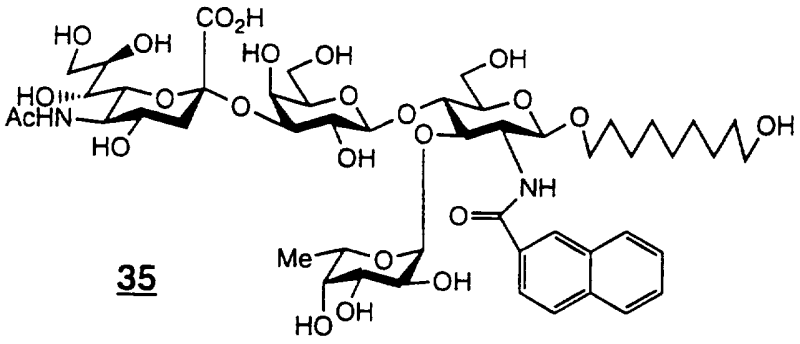
32



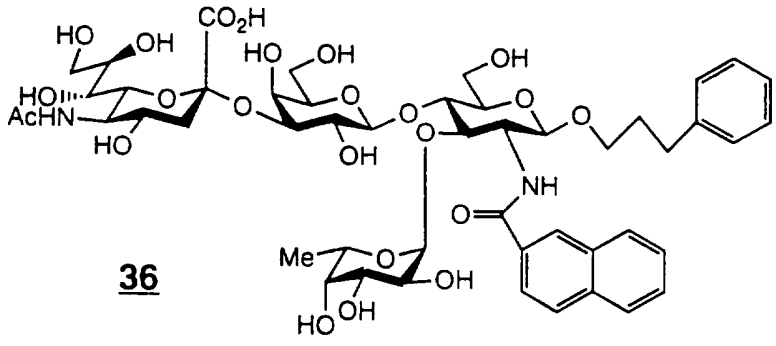
33



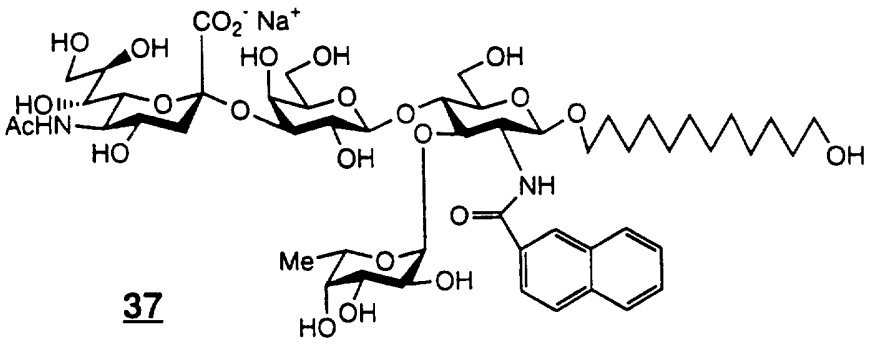
34



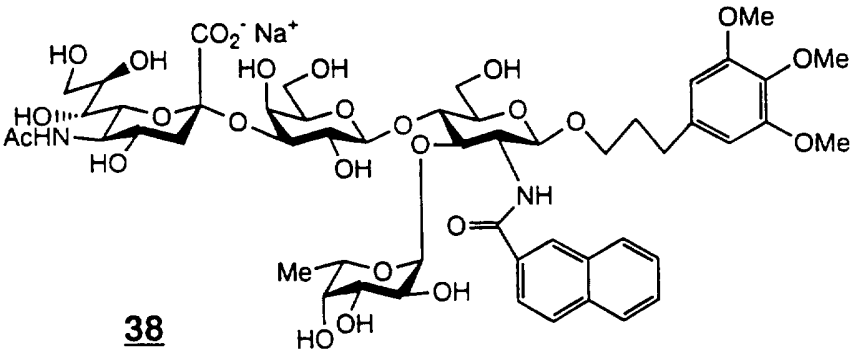
35



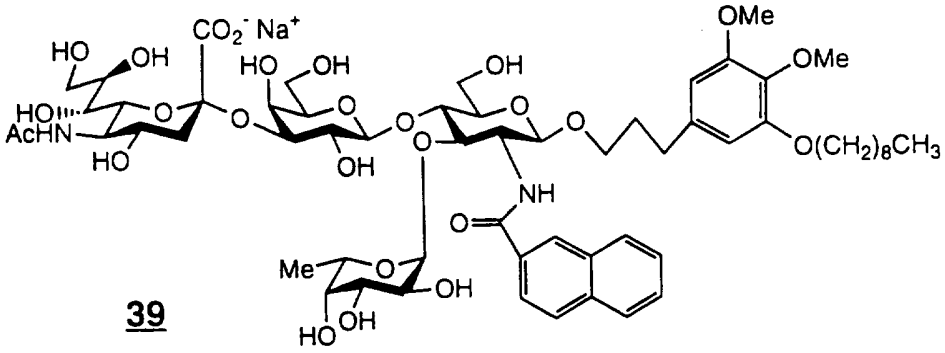
36



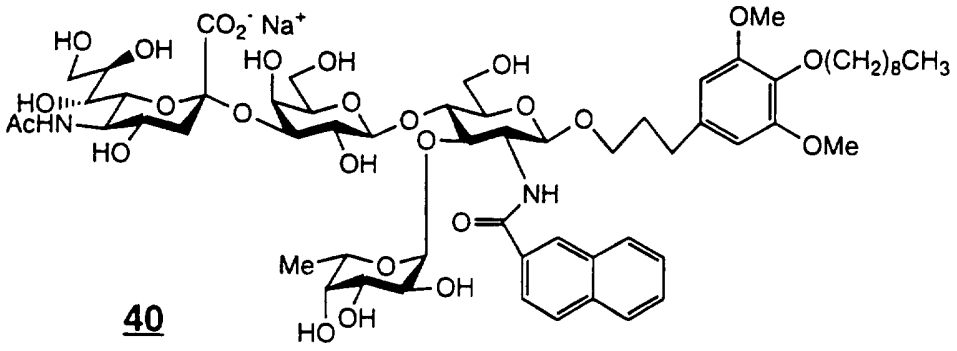
37



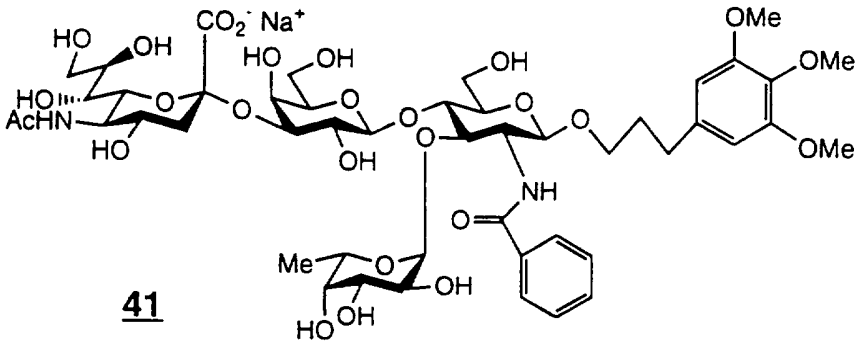
38



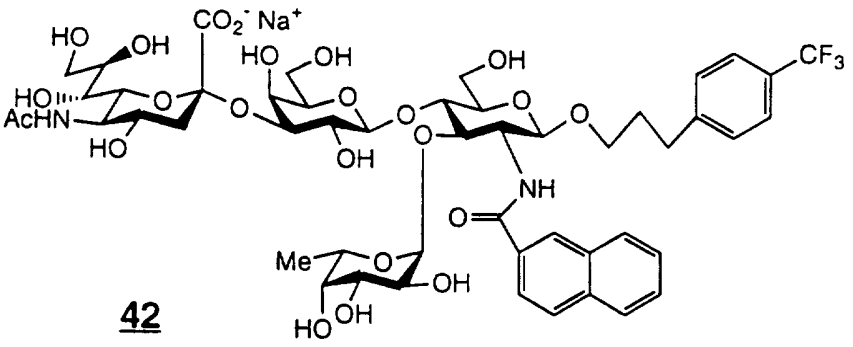
39



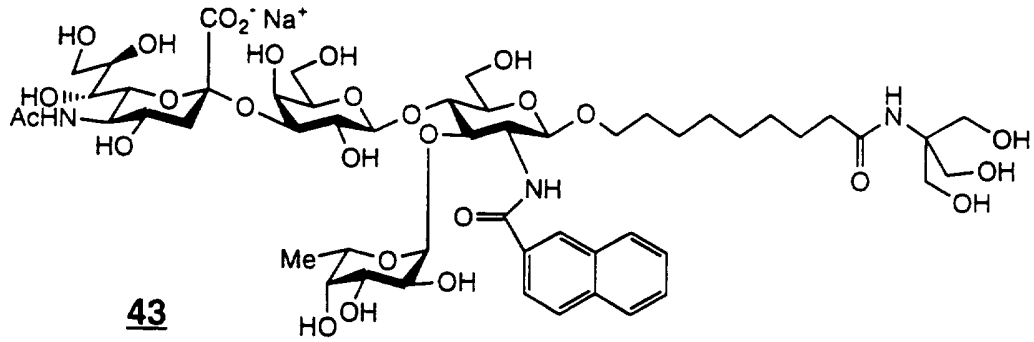
40



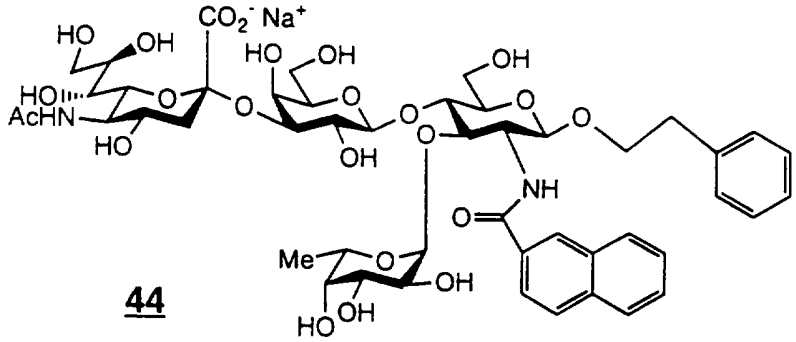
41



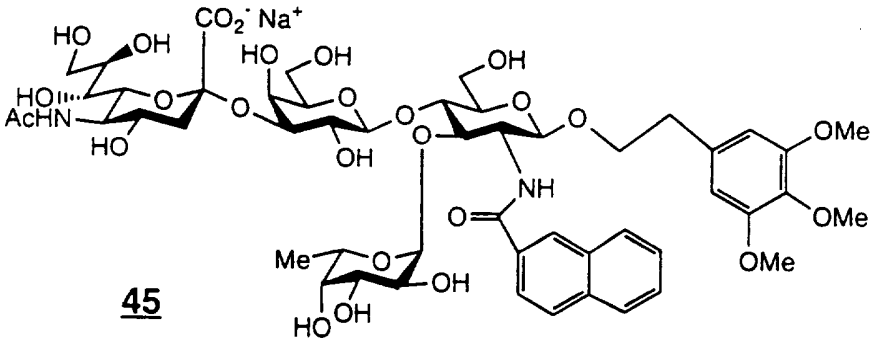
42



43



44



45

2－（2－エトキシエトキシ）エチル　（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（31）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3OD)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.95-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.55-7.40 (2H, m, Napht-H), 5.06 (1H, d, J=3.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.25-3.10 (33 H), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.91 (3H, s, NAc), 1.63 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.06 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc) and 0.91 (3H, t, J=6.9 Hz, OCH_2 $\underline{CH_3}$).

3，4，5－トリメトキシフェニル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド） （32）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.24 (1H, s, Napht-H), 8.00-7.80 (4H, m, Napht-H), 7.65-7.50 (2H, m, Napht-H), 6.28 (2H, s, Ph-H), 5.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.11 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.50 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.10 (23H, m), 3.50 (6H, s, OMe x 2), 3.45 (3H, s, OMe), 2.67 (1H, m, H-3e of NeuAc), 1.94 (3H, s, NAc), 1.76 (1H, m, H-3a of NeuAc), and 1.09 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2－ベンジルオキシエチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2

－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（33）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.20 (1H, s, Napht-H), 7.87-7.83 (3H, m, Napht-H), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz, Napht-H), 7.60-7.51 (2H, m, Napht-H), 6.92-6.74 (5H, m, Ph-H), 5.11 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1 of Fuc), 4.76 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.30-3.40 (29H, m), 2.68 (1H, dd, J=4.5 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.09 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

2－〔2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ〕エチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（34）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.34 (1H, s, Napht-H), 8.03-7.94 (3H, m, Napht-H), 7.82 (1H, m, Napht-H), 7.66-7.60 (2H, m, Napht-H), 5.16 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1 of Fuc), 4.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.25-3.43 (27H, m), 3.30-3.24 (4H, m), 3.00-2.84 (4H, m), 2.71 (1H, dd, J=4.2 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.97 (3H, s, NAc), 1.74 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

9－ヒドロキシノニル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）

－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（35）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.29 (1H, s, Napht-H), 7.98-7.86 (3H, m, Napht-H), 7.76 (1H, d, J=8.6 Hz, Napht-H), 7.60-7.50 (2H, m, Napht-H), 5.10 (1H, d, J=3.6 Hz, H-1 of Fuc), 4.65 (1H, d), 4.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.15-3.35 (25H, m), 3.21 (2H, t, J=6.8 Hz, CH_2), 2.67 (1H, dd, J=4.3 and 11.9 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=11.9 Hz, H-3a of NeuAc), 1.40-1.23 (2H, m, CH_2), 1.15 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 1.02-0.87 (4H, m, CH_2 x 2), 0.82 (2H, m, CH_2), and 0.40 (6H, m, CH_2 x 3).

3－フェニルプロピル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（36）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.89-7.84 (3H, m, Napht-H), 7.75 (1H, d, J=10.6Hz, Napht-H), 7.58-7.47 (2H, m, Napht-H), 6.88-6.77 (3H, m, Ph-H), 6.61 (2H, d, J=6.6 Hz, Ph-H), 5.17 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.77 (1H, d), 4.49 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.25-3.40 (25H, m), 2.70 (1H, dd, J=3.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.38-2.23 (2H, m, CH_2), 1.95 (3H, s, NAc), 1.77 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc),

1.70-1.58 (2H, m, CH_2), and 1.10 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

１２－ヒドロキシドデシル （５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－α－Ｄ－グリセロ－Ｄ－ガラクト－２－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（２→３）－Ｏ－（β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（３７）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3 OD)

8.28 (1H, s, Napht-H), 7.89-7.81 (4H, m, Napht-H), 7.50-7.45 (2H, m, Napht-H), 5.04 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 2.79 (1H, dd, J=3.3 and 11.9 Hz, H-3e of NeuAc), 1.91 (3H, s, NAc), 1.63 (1H, m, H-3a of NeuAc), 1.42-1.30 (4H, m, CH_2 x 2), 1.20-0.70 (16H, m, CH_2 x 8), and 1.06 (3H, d, J=66 Hz, Me of Fuc).

３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロピル （５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－α－Ｄ－グリセロ－Ｄ－ガラクト－２－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（２→３）－Ｏ－（β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（２－デオキシ－２－ナフタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（３８）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3 OD)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.82-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.49-7.43 (2H, m, Napht-H), 6.15 (2H, s, Ph-H), 5.06 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (25H,

m), 3.54 (3H, s, OMe), 3.45 (6H, s, OMe x 2), 2.80 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.52-2.30 (2H, m, CH_2), 1.90 (3H, s, NAc), 1.80-1.55 (3H, m, CH_2 and H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

3－（4，5－ジメトキシ－3－ノニロキシフェニル）プロピル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（39）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3OD)

8.26 (1H, s, Napht-H), 7.81-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.51-7.43 (2H, m, Napht-H), 6.15 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 3.56 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 2.79 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.55-2.35 (2H, m, CH_2), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.58 (3H, m, CH_2 and H-3a of NeuAc), 1.55-1.40 (2H, m, CH_2), 1.30-1.10 (12H, m, CH_2 x 6), 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 0.80 (3H, t, J=6.7 Hz, $(CH_2)_8CH_3$).

3－（3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシフェニル）プロピル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1

→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（40）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3OD)

8.27 (1H, s, Napht-H), 7.81-7.78 (4H, m, Napht-H), 7.49-7.42 (2H, m, Napht-H), 6.14 (2H, s, Ph-H), 5.06 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.30 (27H, m), 3.43 (6H, s, OMe x 2), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.47-2.39 (2H, m, CH_2), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.58 (3H, m, CH_2 and H-3a of NeuAc), 1.55-1.40 (2H, m, CH_2), 1.30-1.10 (12H, m, CH_2 x 6), 1.06 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.80 (3H, t, J=6.7 Hz, $(CH_2)_8CH_3$).

3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）プロピル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ベンザミド－β－D－グルコピラノシド）（41）

^{1}H-NMR (270MHz, CD_3OD)

7.72 (2H, d, J=7.3 Hz, Bz-H), 7.42-7.30 (3H, m, Bz-H), 6.23 (2H, s, Ph-H), 4.99 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.54 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.20-3.30 (25H, m), 3.61 (6H, s, OMe x 2), 3.59 (3H, s, OMe), 2.78 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.45-2.41 (2H, m, CH_2), 1.91 (3H, s, NAc), 1.80-1.55 (3H, CH_2 and H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

3－（4－トリフルオロメチル）フェニルプロピル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（42）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.06 (1H, s, Napht-H), 7.60-7.50 (1H, m, Napht-H), 7.40 7.10 (3H, m, Napht-H), 7.05-6.88 (2H, m, Napht-H), 6.66 (2H, d, J=8.0 Hz, Ph-H), 6.32 (2H, d, J=8.0 Hz, Ph-H), 5.16 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.60-4.45 (2H, m, H-1 of Gal and H-1 of GlcN), 4.30-3.40 (23H, m), 3.35-3.20 (2H, m, CH_2), 2.68 (1H, dd, J=4.5 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.15-2.00 (2H, m, CH_2), 1.94 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.45-1.25 (2H, m, CH_2), and 1.10 (3H, d, J=6.5 Hz, Me of Fuc).

8－[〔1，1，1－トリ（ヒドロキシメチル）メチル〕アミノカルボニル] オクチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（43）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.30 (1H, s, Napht-H), 7.99-7.84 (3H, m, Napht-H), 7.78 (1H, dd, J=1.5 and 8.9 Hz, Napht-H), 7.62-7.50 (2H, m, Napht-H), 5.14 (1H,

d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.80-4.60 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.20-3.40 (31H, m), 2.69 (1H, dd, J=4.5 and 12.4 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, dd, J=12.4 Hz, H-3a of NeuAc), 1.66 (2H, t, J=7.8 Hz, CH_2), 1.40-1.25 (2H, m, CH_2), 1.10 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 1.02-0.89 (2H, m, CH_2), 0.84-0.68 (4H, m, CH_2 x 2), and 0.62-0.35 (4H, m, CH_2 x 2).

2－フェニルエチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド（44）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

8.00-7.91 (4H, m, Napht-H), 7.66-7.54 (3H, m, Napht-H), 6.98 (2H, d, J=7.3 Hz, Ph-H), 6.67 (2H, t, J=7.3 Hz, Ph-H), 6.49 (1H, t, J=7.3 Hz, Ph-H), 5.03 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1 of Fuc), 4.70-4.50 (1H, d), 4.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.20-3.40 (25H, m), 2.75-2.60 (3H, m, OCH_2 CH_2 Ph and H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.72 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc).

2－（3，4，5－トリメトキシフェニル）エチル （5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グリセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（2－デオキシ－2－ナフタミド－β－D－グルコピラノシド）（45）

^{1}H-NMR (270MHz, D_2O)

7.84-7.74 (4H, m, Napht-H), 7.55-7.50 (2H, m, Napht-H), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz, Napht-H), 6.33 (2H, s, Ph-H), 4.95 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.70-4.60 (1H, d), 4.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.20-3.35 (25H, m), 3.47 (9H, s, OMe x 3), 2.78-2.65 (3H, m, OCH_2 CH_2 Ph and H-3e of NeuAc), 1.95 (3H, s, NAc), 1.78 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), and 1.05 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc).

〔参考例１〕

２－（トリメチルシリル）エチル　２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド（４６）の合成

２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－１，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノース（４７）（172.56ｇ，0.40mmol）を塩化メチレン（1035ml）に溶解し、－１５℃に冷却後、この溶液に２５％臭化水素－酢酸溶液（388.4 ｇ，1.20mmol）を１時間かけて滴下した。－１５℃にて２時間攪拌し、ＴＬＣにて２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グルコピラノシル　ブロマイド（４８）の生成確認後、反応溶液を水、５％重曹水、水の順で洗浄し、有機層をモレキュラーシーブス４Ａにて乾燥し、ろ過し、化合物４８の塩化メチレン溶液を得た。このようにして得た化合物４８の塩化メチレン溶液を－５℃で２－（トリメチルシリル）エタノール（94.6ｇ，0.80mmol）、炭酸銀（Ｉ）（331 ｇ，1.2 mmol）およびモレキュラーシーブス４Ａ（429 ｇ）の塩化メチレン（1035ml）混合液中に９０分かけて滴下後、１時間攪拌した。反応終了確認後、反応液をろ過し、ろ液を５％重曹水、水の順で洗浄し、有機層を濃縮

した。得られた残渣をトルエンに溶解し、ヘキサン中に滴下し、析出した結晶をろ取することにより目的化合物４６（153.0 g，収率７８％）を白色結晶として得た。融点７０－７２℃。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

5.81 (1H, m)、5.27-5.08 (4H, m) 、4.96 (1H, t, J=9.6 Hz)、4.65-4.45 (2H, m) 、4.47 (1H, d, J=4.3 Hz, H-1) 、4.20 (1H, dd, J=4.6 and 11.9 Hz)、4.04 (1H, dd, J=2.3 and 11.9 Hz)、3.89 (1H, m)、3.65 (1H, m)、3.63-3.45 (2H, m) 、 1.99 (3H, s, Ac) 、 1.94 (3H, s, Ac) 、1.93 (3H, s Ac) 、0.94-0.80 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$) 、and -0.08 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

〔参考例２〕

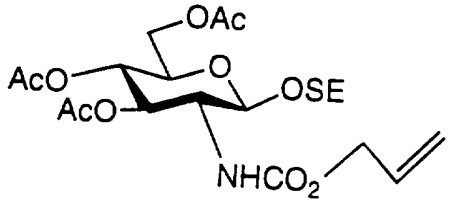
２－（トリメチルシリル）エチル ２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド（１）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル ２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド（４６）（49.0g，0.10mmol）をメタノール（150 ml）に溶解し、室温にて２８％ナトリウムメトキシド溶液（メタノール溶液、6.0 g、0.02mmol）を加え１時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、ヘプタンを用いて晶析を行い、結晶をろ取することにより目的化合物１（28.6g，収率７９％）を白色固体として得た。融点１３４－１３８℃

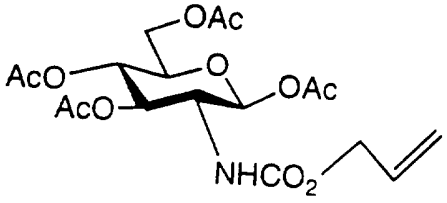
^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

5.90 (1H, m)、5.75 (1H, d, J=8.3 Hz, -N H CO_2 -)、5.30 (1H, dd, J=1.3 and 17.2 Hz), 5.18 (1H, dd, J=1.3 and 10.2 Hz)、5.05 (1H, s, OH), 4.72 (1H, s, OH)、4.55 (1H, d, J=5.6 Hz, H-1) 、4.48 (1H, m)、3.96 (1H, m)、3.85 (2H, m)、3.80-3.23 (6H, m) 、2.41 (1H, s, OH)、0.99-0.85 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)、0.00(9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

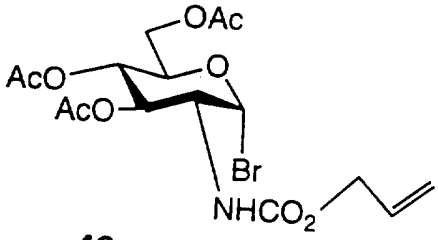
以下に参考例１および２における化合物（４６）から（４８）の構造式を示す。



46



47



48

〔参考例３〕

グリコシデーション成績体２２の合成に用いた　１，１２－ドデカンジオール　モノベンゾイルエステル（４９）は、以下の方法で合成した。

市販の　１，１２－ドデカンジオール（5.00ｇ，24.7mmol）をピリジン（２０ml）に加熱溶解し、室温まで冷却後、この溶液に塩化ベンゾイル（3.47ｇ，2.47mmol）を滴下した。室温にて２日間撹拌したのち、反応溶液を酢酸エチル（200　ml）で希釈し、飽和重曹水、１Ｎ塩酸水、飽和重曹水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減

圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、目的化合物４９　(3.79ｇ，収率５０％）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

8.06-8.03 (2H, m)、7.59-7.52 (1H, m)、7.47-7.41 (2H, m)、4.32 (2H, t, J=6.6 Hz, CH_2 OBz)、3.54 (2H, t, J=6.6 Hz, CH_2 OH)、1.79-1.23 (21H, m)

〔参考例４〕

グリコシデーション成績体２３の合成に用いた　３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１－プロパノール（５２）は、以下の方法で合成した。

（参考例４－１）

３，４，５－トリメトキシ桂皮酸エチル（５０）の合成

水素化ナトリウム（60% assay, 944 mg, 23.65 mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（200 ml）に懸濁させ、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート（5.30ｇ，23.65 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン溶液（100 ml）を滴下した。氷冷下、１５分間攪拌後、市販の　３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒド（4.21ｇ，21.50 mmol）の乾燥テトラヒドロフラン溶液（100 ml）を滴下した。氷冷下、１５分間乾燥したのち、水を滴下した反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチル（300 ml）で希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝６：１）にて精製し、目的化合物５０（5.34ｇ，収率９４％）を得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.61 (1H, d, J=16.1 Hz) 、6.76 (2H, s, Ph-H)、 6.35 (1H, d, J=16.1 Hz)、4.27 (1H, q, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3) 、3.89 (9H, s, OMe x 3) 、1.34 (3H, t, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3)

(参考例４－２)

３，４，５－トリメトキシシンナミルアルコール（５１）の合成

３，４，５－トリメトキシ桂皮酸エチル（５０）（3.00ｇ，11.3mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（70ml）に溶解し、ドライアイス－四塩化炭素系で－２０℃に冷却して、水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液（0.93 M, 2.67ml, 24.8mmol）を滴下した。冷却下、１５分間攪拌後、メタノールを滴下して反応をクエンチした。反応溶液に４Ｎ塩酸水を滴下し、さらに水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物５１を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.61 (2H, s, Ph-H)、6.54 (1H, dt, J=15.8 and 1.3 Hz)、6.29 (1H, dt, J=15.8 and 5.6 Hz)、4.33 (2H, dd, J=5.6 and 1.3 Hz) 、3.87 (6H, s, OMe x 2) 、3.82 (3H, s, OMe) 、1.68 (1H, br., OH)

(参考例４－３)

３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパノール（５２）の合成

参考例４－２で得られた ３，４，５－トリメトキシシンナミルアルコール（５１）（理論量2.62ｇ）をメタノール（70ml）に溶解し、１０％Ｐｄ－Ｃ（wet,150 mg）を加えた。反応系内を水素で置換し、室温下、常圧で水素添加を行った。１時間後、反応液をセライト濾過し、濾上物をメタ

ノールで洗浄したのち、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶液、ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、目的化合物５２（2.55ｇ，収率　化合物５０より２段階で６７％）を得た。

^{1}H-NMR（270MHz, $CDCl_3$）

6.43（2H, s, Ph-H）、3.85（6H, s, OMe x 2）、3.83（3H, s, OMe）、3.70（2H, t, J=6.3 Hz, CH_2OH）、2.66（2H, m）、1.89（2H, m）、1.54（1H, br., OH）

〔参考例５〕

グリコシデーション成績体２４の合成に用いた　３－（４，５－ジメトキシ－３－ノニロキシフェニル）－１－プロパノール（５６）は、以下の方法で合成した。

（参考例５－１）

５－ノニロキシベラトルアルデヒド（５３）の合成

市販の　５－ヒドロキシベラトルアルデヒド（1.50ｇ，8.23mmol）、トリフェニルホスフィン（2.81ｇ，10.70 mmol）、および、１－ノニルアルコール（1.79ｇ，12.4mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（200 ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（1.87ｇ、10.70 mmol）を滴下した。室温にて３０分間撹拌後、トリフェニルホスフィン（0.43ｇ，1.64mmol）および１－ノニルアルコール（0.59ｇ，4.09mmol）を追加、し氷冷して、アゾジカルボン酸ジエチル（0.28ｇ、1.61mmol）を滴下した。室温にて３０分間撹拌したのち、さらに、トリフェニルホスフィン（0.43ｇ，1.64mmol）およびアゾジカルボン酸ジエチル（0.28ｇ，1.61mmol）を氷冷下で加え、室温にて３０分間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘ

キサン：酢酸エチル＝２０：１）にて精製し、目的化合物５３（2.59ｇ，定量的）を得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

9.86 (1H, s, CHO)、7.12 (1H, s, Ph-H)、7.11 (1H, s, Ph-H)、4.07 (2H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.94 (3H, s, OMe)、3.93 (3H, s, OMe)、1.86 (2H, m, OCH_2 CH_2)、1.53-1.24 (12H, m)、0.88 (3H, t, J= 6.9 Hz, CH_3)

（参考例５－２）

３－（４，５－ジメトキシ－３－ノニロキシフェニル）－１－プロパノール（５６）の合成

５－ノニロキシベラトルアルデヒド（５３）を用い、参考例４と同様の方法により、化合物５４、５５を経由して、目的化合物５６を得た。

化合物５４、５５、および５６のＮＭＲデータを以下に示す。

４，５－ジメトキシ－３－ノニロキシ桂皮酸エチル（５４）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.59 (1H, d, J=16.1 Hz)、6.75 (1H, s, Ph-H)、6.74 (1H, s, Ph-H)、6.34 (1H, d, J=16.1 Hz)、4.27 (1H, q, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3)、4.01 (1H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.88 (6H, s, OMe x 2)、1.84 (2H, m)、1.55-1.20 (12H, m)、1.34 (3H, t, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3)，0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH_3)

４，５－ジメトキシ－３－ノニロキシシンナミルアルコール（５５）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.60 (2H, s, Ph-H)、6.53 (1H, d, J=15.8 Hz)、6.27 (1H, dt, J=15.8 and 5.6 Hz)、4.32 (2H, d, J=5.6 Hz, CH_2 OH)、4.00 (2H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.86 (3H, s, OMe)、3.85 (3H, s, OMe)、1.81 (2

H, m)、1.66-1.27 (13H, m)、0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH_3)

3－（4，5－ジメトキシ－3－ノニロキシフェニル）－1－プロパノール（56）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.41 (1H, s, Ph-H)、6.40 (1H, s, Ph-H)、3.98 (2H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.84 (3H, s, OMe)、3.82 (3H, s, OMe)、3.69 (2H, t, J=6.3 Hz, CH_2 OH)、1.94-1.75 (4H, m)、1.50-1.23 (13H, m)、0.88 (3H, t, J=6.6Hz, CH_3)

〔参考例6〕

グリコシデーション成績体25の合成に用いた 3－（3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシフェニル）－1－プロパノール（60）は、市販のシリングアルデヒドを用い、参考例5と同様の方法により、化合物57、58、および59を経由して合成した。

化合物57、58、59、および60のNMRデータを以下に示す。

4－O－ノニルシリングアルデヒド（57）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

9.87 (1H, s, CHO)、7.13 (2H, s, Ph-H)、4.07 (2H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.92 (6H, s, OMe x 2)、1.74 (2H, m, OCH_2 CH_2)、1.57-1.27 (12H, m)、0.88 (3H, t, J=6.9 Hz, CH_3)

3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシ桂皮酸エチル（58）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.60 (1H, d, J=16.1 Hz)、6.75 (2H, s, Ph-H)、6.34 (1H, d, J=16.1 Hz)、4.26 (1H, q, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3)、3.99 (1H, t, J=6.6 Hz, OCH_2 CH_2)、3.87 (6H, s, OMe x 2)、1.74 (2H, m)、1.50-1.25 (12H, m)、1.34 (3H, t, J=7.2 Hz, OCH_2 CH_3)、0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH_3)

3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシシンナミルアルコール（59）

^{1}H-NMR（270MHz, $CDCl_3$）

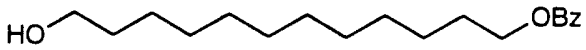
6.60（2H, s, Ph-H）、6.53（1H, d, J=15.8 Hz）、6.27（1H, dt, J=15.8 and 5.6 Hz）、4.31（2H, d, J=5.6 Hz, CH_2OH）、3.95（2H, t, J=6.9 Hz, OCH_2 CH_2）、3.85（6H, s, OMe x 2）、1.73（2H, m）、1.66-1.27（13H, m）、0.88（3H, t, J=6.6 Hz, CH_3）

3－（3，5－ジメトキシ－4－ノニロキシフェニル）－1－プロパノール（60）

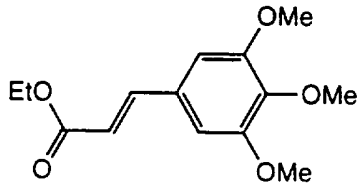
^{1}H-NMR（270MHz, $CDCl_3$）

6.41（2H, s, Ph-H）、3.92（2H, t, J=6.9 Hz, OCH_2 CH_2）、3.83（6H, s, OMe x 2）、3.70（2H, t, J=6.3 Hz, CH_2OH）、1.91（2H, m）、1.73（2H, m）、1.50-1.21（13H, m）、0.88（3H, t, J=6.6 Hz, CH_3）

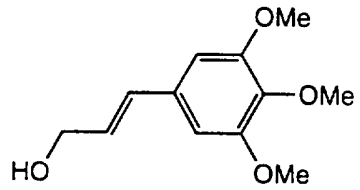
以下に、参考例3から6における化合物（49）から（60）の構造式を示す。



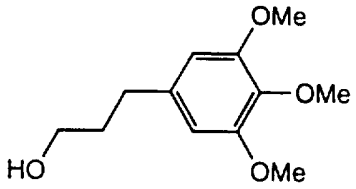
49



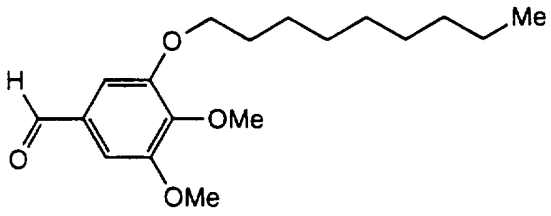
50



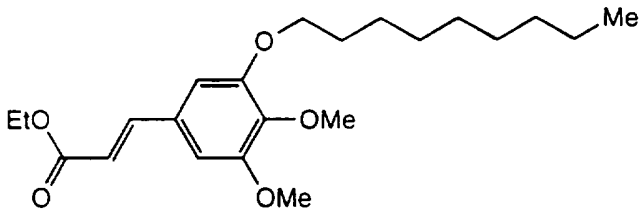
51



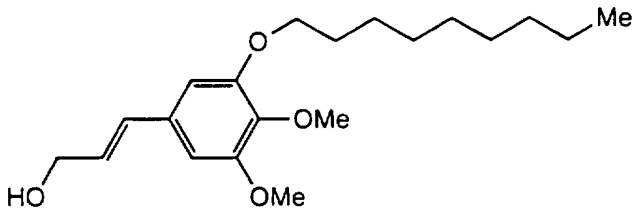
52



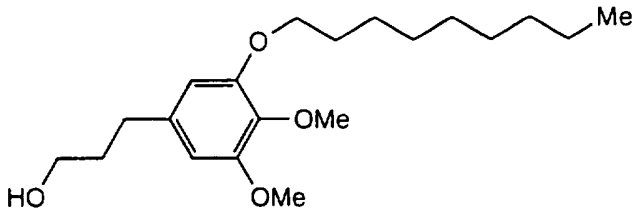
53



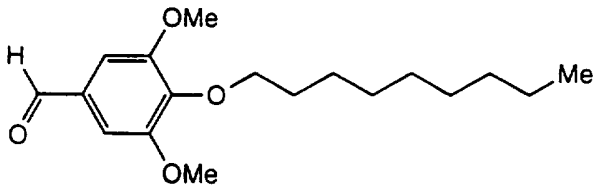
54



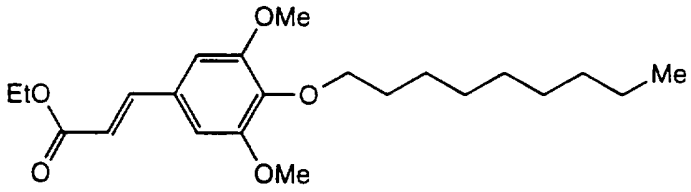
55



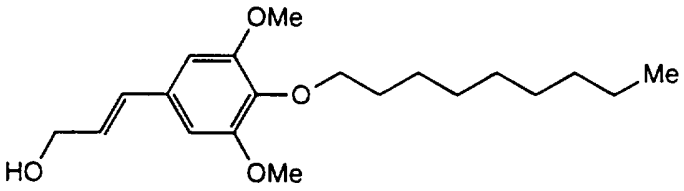
56



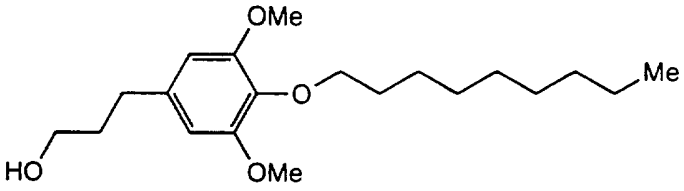
57



58



59



60

〔参考例７〕

グリコシデーション成績体２７の合成に用いた３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－１－プロパノール（６３）は、市販の４－トリフルオロメチルベンズアルデヒドを用い、参考例４と同様の方法により、化合物６１および６２を経由して合成した。

化合物６１、６２、および６３のＮＭＲデータを以下に示す。

４－トリフルオロメチル桂皮酸エチル（６１）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.70 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.63 (4H, br.s, Ph-H), 6.51 (1H, d, J=16.2 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3), and 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz, CH_3). ４－（トリフルオロメチル）シンナミルアルコール（６２）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.57 (2H, d, J=8.2 Hz, Ph-H), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz, Ph-H), 6.67 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.46 (1H, dt, J=16.0 and 5.3 Hz), 4.37 (2H, d, J=5.3 Hz, CH_2OH), and 1.66 (1H, s, OH).

３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－１－プロパノール（６３）

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

7.53 (2H, d, J=7.9 Hz, Ph-H), 7.30 (2H, d, J=7.9 Hz, Ph-H), 3.66 (2H, t, J=6.5 Hz, CH_2OH), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.74 (1H, br, s, OH), and 1.89 (2H, m).

〔参考例８〕

グリコシデーション成績体２８の合成に用いた８－〔１，１，１－トリ（アセトキシメチル）メチル〕アミノカルボニル－１－オクタノール（６９）は、以下の方法で合成した。

（参考例８－１）

9－ヒドロキシノナン酸メチル（65）の合成

市販のアゼライン酸モノメチルエステル（2.02g，10mmol）に塩化チオニル（2.0 ml）を加え、窒素置換下、5時間還流した。反応液を室温まで冷却し、過剰分の塩化チオニルを溜去して、酸塩化物64を含む残渣を得た。この残渣をエーテル（10ml）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム－アルミナ複合体（5.0 g）のエーテル懸濁液（15ml）中に滴下した。室温にて12時間攪拌後、反応液を濾過し、濾上物をエーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物65（1.59g，収率90%）を無色の油状物質として得た。〔参考文献、 Synthesis, 1978, 891.〕

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

3.67 (3H, s, CO_2 Me), 3.62 (2H, t, J=6.6 Hz, CH_2 OH), 2.31 (2H, t, J=7.4 Hz, CH_2 CO), 2.22 (1H, br.s, OH), 1.70-1.50 (4H, m, CH_2 x 2), and 1.31 (8H, m).

（参考例8－2）

9－（2－テトラヒドロピラニルオキシ）ノナン酸メチル（66）の合成

9－ヒドロキシノナン酸メチル（65）（852 mg, 4.52mmol）をジクロロメタン（35ml）に溶解し、ジヒドロピラン（1.22ml, 3.0 eq.）およびピリジニウムパラトルエンスルホネート（PPTS, 352 mg, 0.3 eq.）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて3回抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物66（1.37g，定量的）を無色の油状物質として得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

4.58 (1H, m, H-2 of THP), 3.88 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.67 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.30 (2H, t, J=7.4 Hz, CH_2 CO), 1.88-1.46 (10H, m), and 1.31 (8H, m).

(参考例８－３)

１－(２－テトラヒドロピラニルオキシ)－８－[〔1, 1, 1－トリ(ヒドロキシメチル)メチル〕アミノカルボニル]オクタン(６７)の合成

参考例８－２で得られた９－(２－テトラヒドロピラニルオキシ)ノナン酸メチル(６６)(4.52mmol)をジメチルスルホキシド(３５ml)に溶解し、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(ＴＲＩＳ, 1194mg, 2.0 eq.)および炭酸カリウム(1494mg, 2.2 eq.)を加え、室温で７時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて３回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物６７(1.87ｇ, 定量的)を無色の油状物質として得た。〔参考文献、J. Am. Chem. Soc., 112, 8458 (1990).〕

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.53 (1, s, NH), 5.40 (3H, br.s, OH x 3), 4.55 (1H, m, H-2 of THP), 3.87 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.53 (6H, s, CH_2 OH x 3), 3.48 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.20 (2H, t, J=7.9 Hz, CH_2 CO), 1.85-1.42 (10H, m), and 1.29 (8H, m).

(参考例８－４)

１－(２－テトラヒドロピラニルオキシ)－８－[〔1, 1, 1－トリ(アセトキシメチル)メチル〕アミノカルボニル]オクタン(６８)の合成

参考例８－３で得られた１－（２－テトラヒドロピラニルオキシ）－８－[〔１，１，１－トリ（ヒドロキシメチル）メチル〕アミノカルボニル]オクタン（６７）（4.52mmol）をピリジン（5.0 ml）に溶解し、無水酢酸（5.0 ml，14 eq.）を加えて室温で２時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて３回抽出した。有機層を合わせ、１規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去して、目的化合物６８（1.98ｇ，収率　化合物６５より３段階で９０％）を無色の油状物質として得た。

^{1}H-NMR（270MHz，$CDCl_3$）

5.92（1，s，NH），4.58（1H，m，H-2 of THP），4.44（6H，s，CH_2 OAc x 3），3.87（1H，m），3.72（1H，m），3.50（1H，m），3.37（1H，m），2.15（2H，t，J=7.4 Hz，CH_2 CO），2.09（9H，s，OAc x 3），1.85-1.42（10H，m），and 1.31（8H，m）.

（参考例８－５）

８－〔１，１，１－トリ（アセトキシメチル）メチル〕アミノカルボニル－１－オクタノール（６９）の合成

１－（２－テトラヒドロピラニルオキシ）－８－[〔１，１，１－トリ（アセトキシメチル）メチル〕アミノカルボニル]オクタン（６８）（1.72ｇ，3.54 mmol）をメタノール（２０ml）に溶解し、ピリジニウムパラトルエンスルホネート（ＰＰＴＳ，268 mg，0.3 eq.）を加え、室温で一夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて３回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣を、シリカゲル７５ｇを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝100 ：３）にて精製し、目的化合物６９（1.27ｇ，収率８９％）を無色の油状物質と

して得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

5.92 (1, s, NH), 4.44 (6H, s, CH_2 OAc x 3), 3.63 (2H, t, J=6.6 Hz, CH_2 OH), 2.16 (2H, t, J=7.6 Hz, CH_2 CO), 2.09 (9H, s, OAc x 3), 1.59 (4H, m), and 1.32 (8H, m).

〔参考例９〕

グリコシデーション成績体３０の合成に用いた２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１－エタノール(７１)は、以下の方法で合成した。

（参考例９－１）

３，４，５－トリメトキシフェニル酢酸エチル（７０）の合成

市販の３，４，５－トリメトキシフェニル酢酸（９７% assay, 5.15ｇ, 22.1mmol）を乾燥メタノール（150 ml）に溶解し、室温にて塩化トリメチルシラン（7.0 ml, 2.5 eq.)を滴下した。室温にて一夜撹拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル200 ｇを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、目的化合物７０（5.27ｇ，収率９９%）を無色の油状物質として得た。〔参考文献、 Synthesis, 1983, 201.〕

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.49 (2H, s, Ph-H), 3.85 (6H, s, OMe x 2), 3.82 (3H, s, OMe), 3.71 (3H, s, CO_2 Me), and 3.56 (2H, s, CH_2).

（参考例９－２）

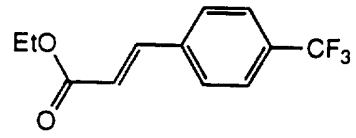
２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１－エタノール（７１）の合成　３，４，５－トリメトキシフェニル酢酸メチル（７０）（5.36ｇ, 22.3mmol）を乾燥テトラヒドロフラン（150 ml）に溶解し、ドライアイス－アセトニトリルで－４０℃以下に冷却して水素化ジイソブチルアルミニ

ウムのヘキサン溶液（0.93 M, 53.2ml, 2.2 eq. ）を滴下した、冷却下、３０分間攪拌した後、メタノールを滴下して反応をクエンチした。反応液に２規定塩酸（５０ml）と酢酸エチル（300 ml）を加え、攪拌後分液した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒溜去した。得られた残渣を、シリカゲル150　gを用いたカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、目的化合物７１（4.65g, 収率９８%）を無色の油状物質として得た。

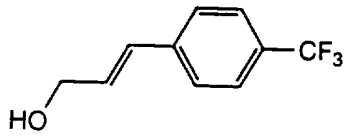
^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$)

6.44 (2H, s, Ph-H), 3.85 (6H, s, OMe x 2), 3.82 (3H, s, OMe), 3.90-3.80 (2H, m, CH_2), 2.81 (2H, t, J=6.4 Hz, CH_2), and 1.53 (1H, br.s, OH).

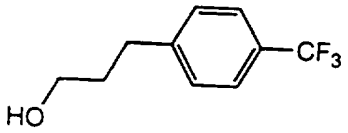
以下に、参考例７から９における化合物（６１）から（７１）までの構造式を示す。



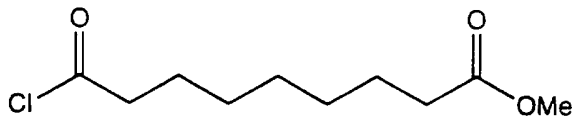
61



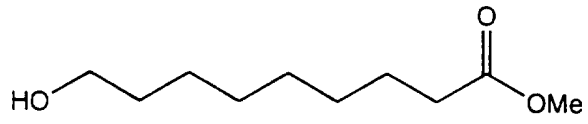
62



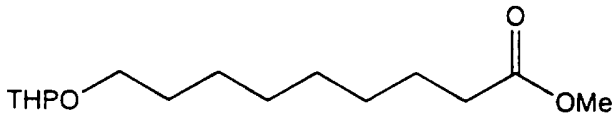
63



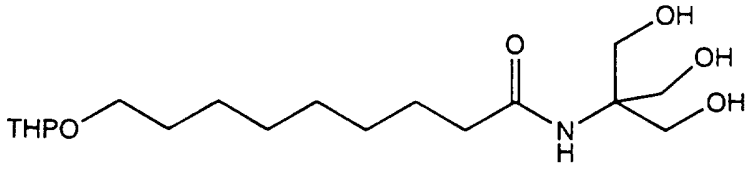
64



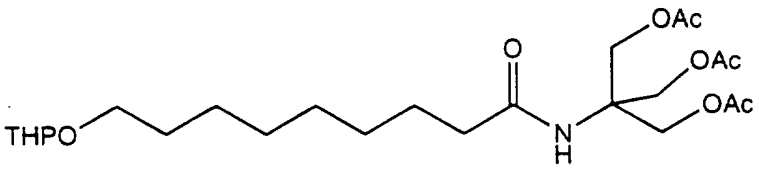
65



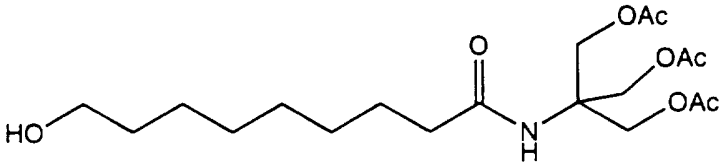
66



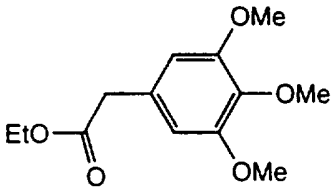
67


OAc
OAc
OAc
O
THPO
N
H

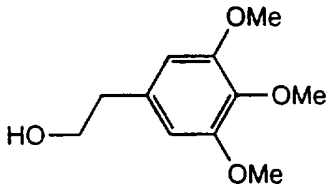
68


OAc
OAc
OAc
O
HO
N
H

69


OMe
OMe
OMe
EtO
O

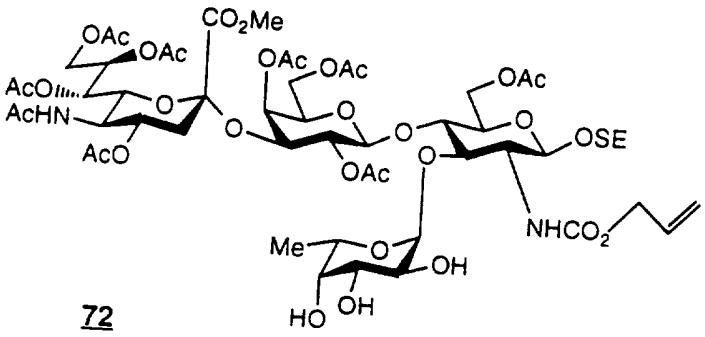
70


OMe
OMe
OMe
HO

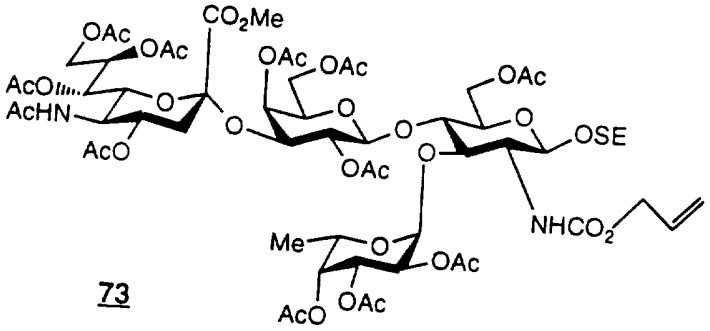
71

実施例３

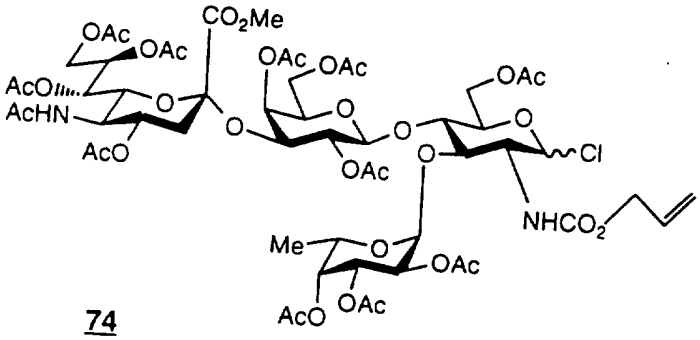
以下に、実施例３における化合物（７２）から(７８)の構造式を示す。



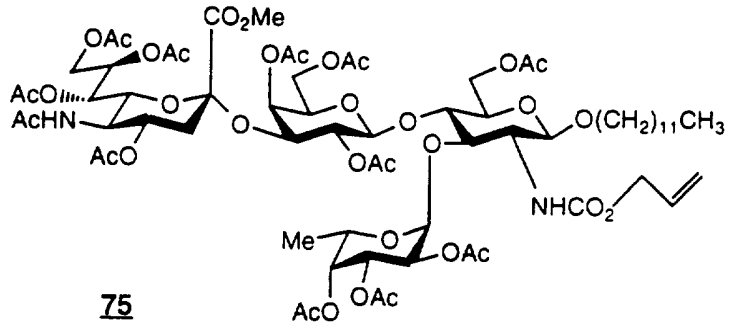
72



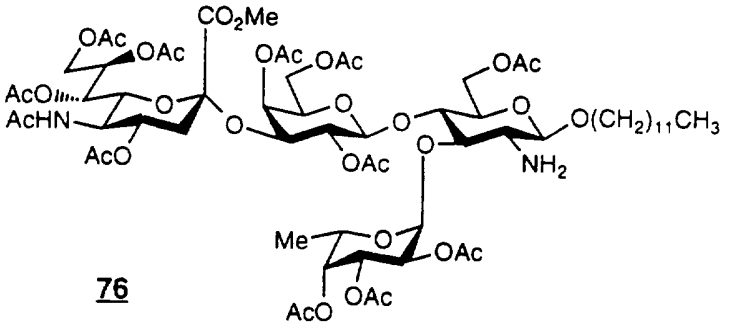
73



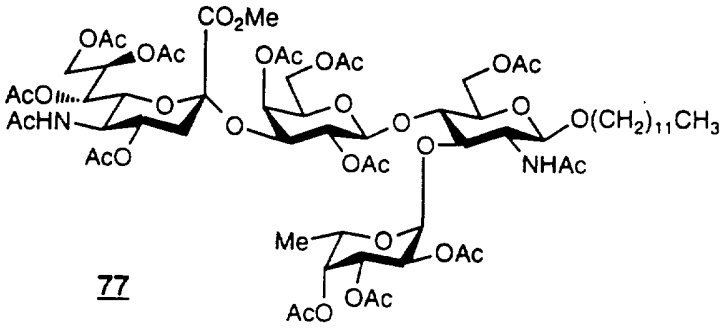
74



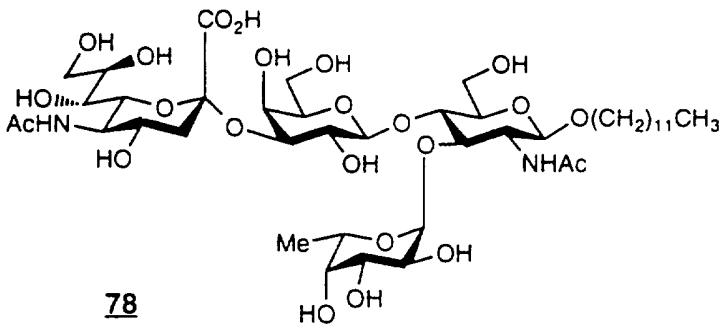
75



76



77



78

〔実施例３－１〕

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７２）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（１０）（2.00ｇ，1.63mmol）をジクロロメタン（５０ml）に溶解し、室温にて炭酸水素ナトリウム（683 mg，8.13mmol、アリルクロロフォルメート（491 mg，4.07mmol）を加え、７時間攪拌した。反応終了確認後、メタノール（ 25 ml）、ピリジン（ 10 ml）を加え、１５分間攪拌した。反応液を濃縮し、目的化合物７２（理論量2.14ｇ）を含む残渣を得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

〔実施例３－２〕

２－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－

（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－N－アリルオキシカルボニル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（73）の合成

実施例3－1で得られた2－（トリメチルシリル）エチル　〔メチル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－4，7，8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－N－アリルオキシカルボニル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（72）（理論量2.14g）を含む残渣をピリジン（25ml）に溶解し、氷冷下無水酢酸（20ml）、ジメチルアミノピリジン（100 mg）を加え、室温にて、12時間撹拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール（25ml）を滴下し、室温にて30分間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、硫酸銅水溶液、飽和食塩水の順にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物73（1.41g，収率　化合物10より2段階で60％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ=5.91 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.50-3.80 (30H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.70-3.45 (4H, m), 2.59 (1H, dd, J=4.2 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13(3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.69 (1H, t,

J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 0.91 (2H, m, OCH_2 CH_2 Si), and-0.01 (9H, s, $SiMe_3$).

〔実施例３－３〕

〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシル）クロライド（７４）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７３）（1.40ｇ，0.973 mmol）をクロロホルム（２５ml）に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテル（440 μl，4.86mmol）、塩化亜鉛（２７mg，0.198 mmol）を加え攪拌した。さらに塩化亜鉛（２時間後に３０mg、６時間後に３０mg）、ジクロロメチルメチルエーテル（４時間後に440 μl、６時間後に440 μl）を追加し、9時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物７４（理論量1.32ｇ）を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

〔実施例３－４〕

ドデシル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド（７５）の合成

実施例３－３で得られた〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシル）クロライド（７４）（理論量1.32ｇ）を含む残渣をジクロロメタン（１０ml）に溶解し、モレキュラーシーブス４Ａ（660 mg）、トリフルオロメタンスルホン酸スズ（II）（607 mg，1.46mmol）を加えた。この混合液に室温にて１－ドデカノール（363 mg，1.95mmol）とテトラメチルウレア（170 mg，1.46mmol）とを含むジクロロメタン（５０ml）溶液を滴下し、３時間撹拌した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物７５（777 mg，収率化合物７３より２段階で５３％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ=5.91 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.60-3.75 (30H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 3.62 (1H, dd, J=2.6 and 13.5 Hz), 3.70-3.30(3H, m), 2.59 (1H, dd, J=3.6 and 12.2 Hz, H-3e of NeuAc), 2.25 (3H, s, OAc), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.68 (1H, t, J=12.2 Hz, H-3a of NeuAc), 1.65-1.40 (2H, m, OCH_2 $\underline{CH_2}$ $(CH_2)_9$ CH_3), 1.35-1.15 (18H, OCH_2 CH_2 $\underline{(CH_2)_9}$ CH_3), 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.9 Hz, $O(CH_2)_{11}\underline{CH_3}$).

〔実施例３－５〕

ドデシル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７６）の合成

ドデシル 〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７５）（762 mg, 0.51mmol）

をテトラヒドロフラン（１０ml）に溶解し、室温にてテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（500 mg）、ポリメチルハイドロシロキサン（６９μｌ）を加え、3.5 時間攪拌した。反応終了確認後、反応系をジクロロメタンにて希釈し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物７６（573 mg，収率８０％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ=5.55-3.00 (31H, m), 3.86 (3H, s, CO_2 Me), 2.60 (1H, dd, J=4.0 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.21 (3H, s, OAc), 2.15(3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc), 1.85 (3H, s, NAc), 1.69 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.60-1.35 (2H, m, OCH_2 CH_2 $(CH_2)_9CH_3$), 1.30-1.05 (18H, OCH_2 CH_2 $(CH_2)_9$ CH_3), 1.19 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 0.88 (3H, t, J=6.9 Hz, $O(CH_2)_{11}CH_3$).

〔実施例３－６〕

ドデシル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，８，９－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グリセロ－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－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－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－グルコピラノシド）（７７）の合成

ドデシル　〔メチル（５－アセトアミド－３，５－ジデオキシ－４，７，

8，9－テトラ－O－アセチル－α－D－グリセロ－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－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－アミノ－2－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（76）（20.0mg，0.014 mmol）をジクロロメタン（2.0 ml）に溶解し、室温にてピリジン（0.5 ml）、無水酢酸（0.1 ml）を加え、24時間攪拌した。反応終了確認後、氷冷下、メタノール（1.0 ml）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、硫酸銅水溶液、水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物77（14.9mg，収率73%）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ=5.69 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.55-3.30 (29H, m), 3.83 (3H, s, CO_2 Me), 2.56 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 2.19 (3H, s, OAc), 2.14(3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc x 2), 2.04 (6H, s, OAc x 2), 1.98 (3H, s, OAc), 1.93 (3H, s, OAc and NAc), 1.84 (3H, s, NAc), 1.67 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.51 (2H, m, $OCH_2CH_2(CH_2)_9$ Me), 1.35-1.00 (18H, $OCH_2CH_2(CH_2)_9$ Me), 1.17 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.86(3H, t, J=6.4 Hz, $O(CH_2)_{11}$ Me).

〔実施例3－7〕

ドデシル（5－アセトアミド－3，5－ジデオキシ－α－D－グロセロ－D－ガラクト－2－ノヌロピラノシロニックアシッド）－（2→3）－O－（β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フ

コピラノシルー（1→3）－O〕－（2－アセタミドー2－デオキシーβ－D－グルコピラノシド）（78）の合成

ドデシル 〔メチル（5－アセトアミドー3，5－ジデオキシー4，7，8，9－テトラ－O－アセチルーα－D－グリセロ－D－ガラクトー2－ノヌロピラノシロネート）〕－（2→3）－O－（2，4，6－トリ－O－アセチルーβ－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチルーα－L－フコピラノシルー（1→3）－O〕－（2－アセタミドー6－O－アセチルー2－デオキシーβ－D－グルコピラノシド）（77）（302 mg，0.206 mmol）をメタノール（30ml）に溶解し、室温にて28%ナトリウムメトキシド溶液（メタノール溶液，1.5 ml）を加え3日間攪拌した。原料消失確認後、水（15ml）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了確認後、反応系を酸性イオン交換樹脂（DOWEX 50W-X8）にて中和し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をポリアクリロアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物78（88mg、収率43%）を白色粉末として得た。

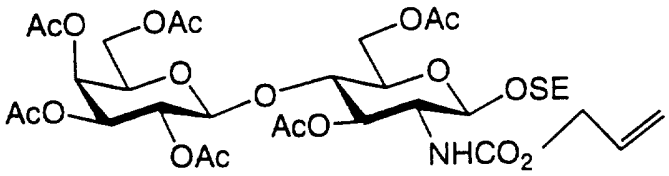
Rf=0.57 (developed with a 12:10:3 mixture of chloroform, methanol and 15mM aqueous calcium chloride)

^{1}H NMR (D_2O) δ=5.01 (1H, d, J=4.0 Hz, H-1 of Fuc), 4.50-4.40 (2H, m, H-1 of Gal and H-1 of GlcN), 4.00-3.30 (25H, m), 2.68 (1H, dd, J=4.3 and 12.5 Hz, H-3e of NeuAc), 1.95 (6H, s, NAc x 2), 1.71 (1H, t, J=12.5 Hz, H-3a of NeuAc), 1.45 (2H, m, $OCH_2CH_2\underline{(CH_2)_9}Me$), 1.25-1.10 (18H, m, $OCH_2CH_2\underline{(CH_2)_9}Me$), 1.08 (3H, d, J=6.3 Hz, Me of Fuc), and 0.77 (3H, t, J=6.6 Hz, $O(CH_2)_{11}\underline{Me}$).

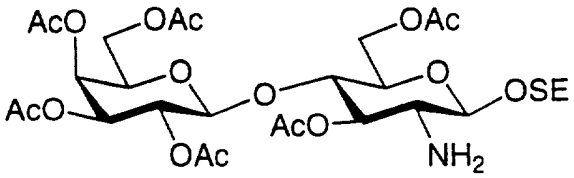
m/z (FAB+)calcd for $C_{43}H_{76}O_{23}N_2Si$:988, found 989 ($M+H^+$), 1011 ($M+Na^+$).

実施例４

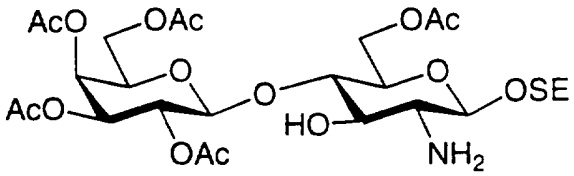
以下に、実施例４における化合物（７９）から(８８)の構造式を示す。



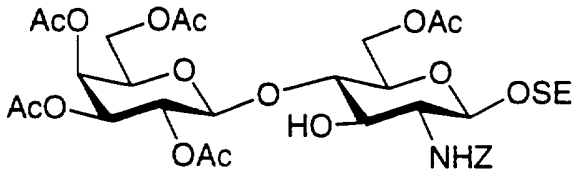
79



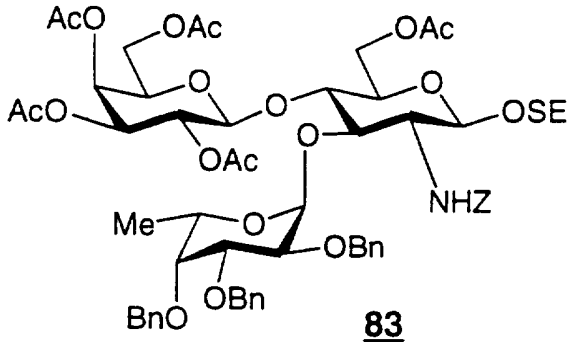
80



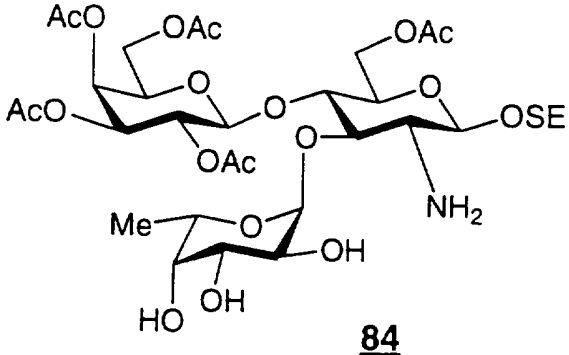
81


AcO
OAc
OAc
O
O
AcO
HO
OSE
OAc
NHZ

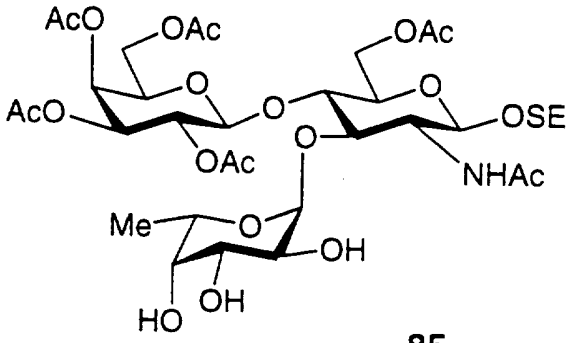
82


AcO
OAc
OAc
O
O
AcO
OSE
O
OAc
NHZ
Me
O
OBn
BnO
OBn

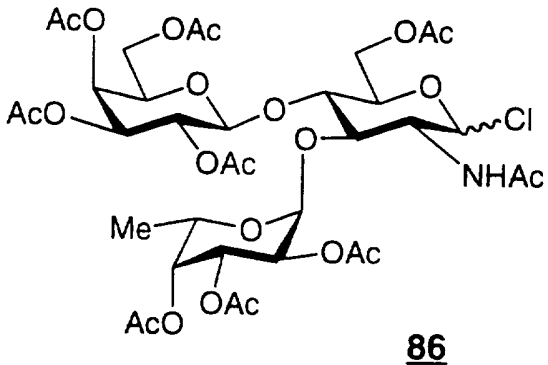
83


AcO
OAc
OAc
O
O
AcO
OSE
O
OAc
NH2
Me
O
OH
HO
OH

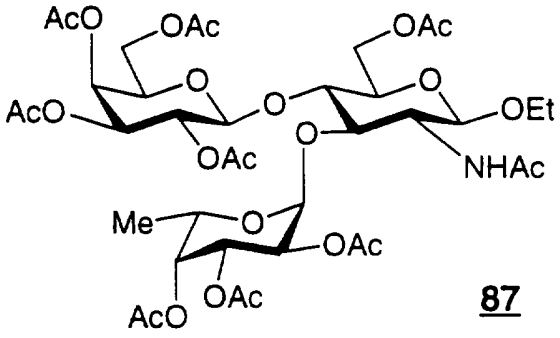
84


AcO
OAc
OAc
AcO
O
O
O
O
OSE
OAc
NHAc
Me
O
OH
HO
OH

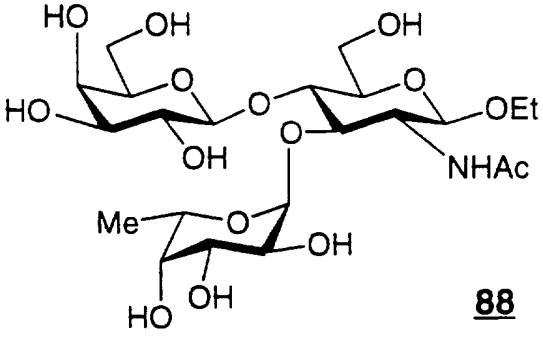
85


AcO
OAc
OAc
AcO
O
O
O
O
Cl
OAc
NHAc
Me
O
OAc
AcO
OAc

86



87



88

〔実施例４－１〕

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７９）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル β－Ｄ－ガラクトピラノシル－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（２）（613.7 mg, 1.17mmol）をピリジン（5.0 ml）に溶解し、室温にて無水酢酸（3.0 ml）、ジメチルアミノピリジン（５０mg）を加え１２時間撹拌した。反応終了確認後、氷冷下にてメタノール（5.0 ml）を滴下し、室温にて３０分間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水の

順で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られ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、目的化合物７９（531.2 mg，収率５９％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ= 5.90 (1H, m, H-2 of Alloc), 5.40-5.10 (5H, m), 4.95 (1H, dd, J=3.3 and 10.3 Hz), 4.79 (1H, br.m), 4.60-4.40 (5H, m), 4.20-3.50 (9H, m), 2.14 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 1.96 (3H, s, OAc), 1.00-0.85 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and-0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

〔実施例４－２〕

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８０）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－Ｎ－アリルオキシカルボニル－２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（７９）（4.00ｇ、5.14mmol）をテトラヒドロフラン（80ml）に溶解し、室温遮光下にてポリメチルハイドロシロキサン（0.50ml）、テトラキス（トリフェニスフォスフィン）パラジウム（ＴＰＡＬ）（297 mg，0.257 mmol）を加え撹拌した。２４時間後にＴＰＡＬ（149 mg，0.129 mmol）を追加し、１７時間半、撹拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。次に有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、目的化合物８０（理論量3.57ｇ）を含む残渣を得た。これは精製することなしに次の

反応に用いた。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ= 5.40-4.90 (4H, m), 4.55-3.50 (14H, m), 2.14 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.02 (3H, s, OAc), 1.95 (3H, s, OAc), 1.00-0.85 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

〔実施例４－３〕

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８１）の合成

実施例４－２で得られた２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２－アミノ－２－デオキシ－３，６－ジ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８０）（理論量3.57ｇ）を含む残渣をメタノール（180 ml）に溶解し、室温にて３日半攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物８１（理論量3.35ｇ）を含む残渣を得た。

〔実施例４－４〕

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８２）の合成

実施例４－３で得られた２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８１）（理論量3.57ｇ）を含む残渣をジクロロメタンに溶

解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム（1.30ｇ，15.4mmol）を加え、ベンジルオキシカルボニル　クロリド（1.20ml，8.22mmol）を滴下し室温にて撹拌した。５時間後、炭酸水素ナトリウム（0.60ｇ，7.10mmol）、ベンジルオキシカルボニル　クロリド（0.60ml，4.11mmol）を追加し、１２時間撹拌した。反応終了確認後、反応系をジクロロメタンで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物８２（3.04ｇ，収率　化合物７９より３段階で７５％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ= 7.40-7.25 (5H, m, Ph-H), 5.37 (1H, d, J=3.6 Hz), 5.30-3.70 (15H, m), 3.65-3.35 (3H, m), 3.28 (1H, m), 2.09 (3H, s, OAc), 2.06 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 2.03 (3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, OAc), 1.00-0.85 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

〔実施例４－５〕

２－（トリメチルシリル）エチル　（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８３）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル　（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８２）（3.01ｇ，3.83mmol）をジクロロエタン（１５ml）に溶解し、室温にてモレキュラーシーブス４Ａ（1.50ｇ）

、テトラメチルウレア（2.75ml，23.0mmol）、2，3，4－トリ－O－ベンジル－L－フコピラノシル　フルオライド（10.02 g、23.0mmol）（8）を加え２時間攪拌した。反応容器を遮光し、－２０℃に冷却後、塩化スズ（II）（2.90g，15.3mmol）、過塩素酸銀（3.20g，15.3mmol）を添加した。反応系を６０分間にて室温まで上昇し、１５時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、セライトろ過し、ろ液を水洗した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、得られ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、目的化合物８３（4.60g）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ = 7.45-7.15 (20H, m, Ph-H), 5.40-3.35 (3H, m), 2.09 (3H, s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.01(3H, s, OAc), 2.00(6H, s, OAc x 2), 1.99 (3H, s, OAc), 1.14 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), 0.95-0.75 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and -0.03(9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$)

〔実施例４－６〕

２－（トリメチルシリル）エチル　（２，３，４，６－テトラ－O－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（６－O－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（８４）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル　（２，３，４，６－テトラ－O－アセチル－β－D－ガラクトピラノシル）－（1→4）－O－〔２，３，４－トリ－O－ベンジル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（６－O－アセチル－２－アミノ－２－N－ベンジルオキシカルボニル－２－デオキシ－β－D－グルコピラノシド）（８３）（503 mg，0.42mmol）をエタノール（２５ml）に溶解し、ぎ酸アンモニウム（1.0 g）、１０％Pd－C（wet. 1.0g）を加え、加熱還流した。３時間後、同量のぎ酸アンモ

ニウム、１０％Ｐｄ－Ｃを添加し、さらに４時間還流した。反応終了確認後、反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、目的化合物８４（250 mg、収率 化合物８２より２段階で７５％)を無色のアモルファスとして得た。

〔実施例４－７〕

２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（1→4）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（1→3）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－アセタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８５）の合成

実施例４－６で得られた２－（トリメチルシリル）エチル （２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（1→4）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシル－（1→3）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－アミノ－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８４）（807 mg，1.01mmol）をピリジン（２０ml）に溶解し、室温にて無水酢酸（１０ml）、ジメチルアミノピリジン（３５mg）を加え、３日間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルにて希釈した。飽和重曹水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を濃縮した。得られ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、目的化合物８５（724 mg，収率７４％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ= 5.52 (1H, d, J=8.3 Hz, NH), 5.42-5.36 (3H, m), 5.19 (1H, dd, J=3.3 and 10.9 Hz), 5.13-4.95 (3H, m), 4.85 (1H, m), 4.67 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.61-4.44 (3H, m), 4.31-4.10 (3H, m), 3.91-3.78 (3H, m), 3.57-3.44 (3H, m), 2.19 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.13 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.

06 (3H, s, OAc), 2.04 (3H, s, OAc), 1.97 (6H, s, OA and NAc), 1.21 (3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fcu), 0.96-0.84 (2H, m, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$), and - 0.01 (9H, s, OCH_2 CH_2 $SiMe_3$).

〔実施例４－８〕

（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－（２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－アセタミド－Ｄ－グルコピラノシル）クロライド（８６）の合成

２－（トリメチルシリル）エチル（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－アセタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド（８５）（687 mg, 0.71mmol）をクロロホルム（７０ml）に溶解し、室温にてジクロロメチルメチルエーテル（0.32ml, 3.54mmol）、塩化亜鉛（５８mg, 0.43mmol）を加え、５時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を濃縮し、目的化合物８６（理論量628 mg）を含む残渣を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

〔実施例４－９〕

エチル（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－２－アセタミド－β－Ｄ－グルコピラノシド）（８７）の合成

実施例４－８で得られた（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－ガラクトピラノシル）－（１→４）－Ｏ－〔２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－α－Ｌ－フコピラノシル－（１→３）－Ｏ〕－（６－Ｏ－ア

セチルー２－デオキシー２－アセタミドーＤ－グルコピラノシル）クロライド（８６）（理論量628 mg）を含む残渣をジクロロメタンに溶解し、モレキュラーシーブス４Ａ（1.44ｇ）、トリフルオロメタンスルホン酸スズ（II）（887 mg, 2.13mmol）を加えた。この混合液に室温にてエタノール（0.20ml, 3.14mmol）とテトラメチルウレア（0.26ml, 2.17mmol）を含むジクロロメタン溶液（１０ml）を滴下した。８時間後、トリフルオロメタンスルホン酸スズ（II）、エタノール、テトラメチルウレアを上記と同量加え、６０時間攪拌した。反応終了確認後、反応液に飽和重曹水（１０ml）を加え、セライトろ過し、ろ液を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物８７（219 mg, 収率　化合物８５より２段階で３５％）を薄黄アモルファスとして得た。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ= 5.63 (1H, d, J=8.6 Hz, NH), 5.43-5.34 (3H, m), 5.21(1H, dd, J=3.3 and 10.9 Hz), 5.14-4.96 (3H, m), 4.84 (1H, m), 4.68 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.60 (1H, dd, J=2.6 and 11.8 Hz), 4.53-4.46 (2H, m), 4.29 (1H, dd, J=7.6 and 11.6 Hz), 4.18-4.12 (2H, m), 3.90-3.79 (3H, m), 3.65-3.46 (3H, m), 2.20 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 2.14 (3H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 1.98 (6H, s, OAc x 2), 1.97 (3H, s, NAc), 1.21(3H, d, J=6.6 Hz, Me of Fuc), and 1.17 (3H, t, J=7.3 Hz, OCH_2 CH_3).

〔実施例４－１０〕

エチル　β－Ｄ－ガラクトピラノシルー（1→4）－Ｏ－〔α－Ｌ－フコピラノシルー（1→3）－Ｏ〕－（２－デオキシー２－アセタミドーβ－Ｄ－グルコピラノシド）（８８）の合成

エチル　（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチルーβ－Ｄ－ガラクト

ピラノシル）－（1→4）－O－〔2，3，4－トリ－O－アセチル－α－L－フコピラノシル－（1→3）－O〕－（6－O－アセチル－2－デオキシ－2－アセタミド－β－D－グルコピラノシド）（87）（205 mg, 0.229 mmol）をメタノール（6ml）に溶解し、室温にて28%ナトリウムメトキシド溶液（メタノール溶液、62μl）を加え、12時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を酸性イオン交換樹脂（DOWEX 50W-X8）にて中和し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をポリアクリルアミドゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、凍結乾燥を行い、目的化合物88（123 mg, 収率96%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR(270MHz, D_2O)

4.99 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 3.91-3.35 (18H, m), 1.92 (3H, s, NHAc), 1.06 (3H, d, J=7.3 Hz, Me of Fuc), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz, OCH_2 CH_3)

実験例1

0.1 %ゼラチンを含む PBS液を 96 穴プレートに 50 ul/well で添加し、室温で 15 分間放置した後、パスツールピペットで吸引除去した。こうしてコートした 96 穴プレートにヒト臍帯静脈内皮細胞（ HUVEC, 5代目）を、コンフルエントになるまで培養した。培養地培地をパスツールピペットで吸引除去した後、IL-1β 45 U/mlを含む MEM培地を 100 ul/well加え4時間培養した。同一のプレート上にIL-1βを含まない MEM培地を加えウェルを作り、同様に4時間培養した。

ヒト正常人よりヘパリンを抗凝固剤として採血した。50 mlチューブに好中球・単球分離溶液 15 mlを入れ、全血 25 mlを静かに重層した。ブレーキ機能を解除して、1700rpm で 30 分間室温で遠心し、好中球層を採取し 30ml の HBSS 液が入った 50 mlチューブに入れた。ブレーキ機能を再

開し、 3000 rpm で３分間、室温で遠心し、上清を除去後 30 mlの HBSS 液で再懸濁した。この操作を更に２回行った。好中球は血球計数盤で計数し、HBSS液で5 x 10^6 cells/mlに調製後 15 mlチューブに入れ、抗 CD18 抗体を終濃度 10 ug/ml になるように加え、室温で時折穏やかに攪拌しながら１時間インキュベーションした。

HUVEC プレートより、MEM 培地をパスツールピペットで抜取り、MEM 培地で希釈した本発明化合物 50 ul/well を加え、２０分間培養した。

抗 CD18 抗体で処置した好中球を HUVECプレートに 25 ul/well 加え、５分間培養した。

プレートをCO_2 インキュベーターから取り出し、プレート中の液体をプレートを転倒させて廃棄し、室温の MEM培地（２% FCS含有）200 ul／well により静かに４回洗浄することにより非接着性の好中球を除去した。この洗浄操作は８チャンネルマルチピペッターを用い、洗浄液はウェルの上壁から壁を沿わせてウェルに加え、プレート転倒により洗浄液を廃棄した。

洗浄液を廃棄したのち、0.1 % NP-40を含むクエン酸溶液を室温にしたものを 50 ul/well 加え、５～１０分間室温で放置した。室温にした基質液（４mgのOPDA, 4 ul の 30 % H_2O_2 / 4 mlのクエン酸溶液）を 50 ul/well 加え、アルミホイルで遮光して、５～ 20 分間発色させ、4 N H_2SO_4 を 50 ul/well 加えて反応を停止した。基質液は調製後 30 分以内で用いた。

各ウェルの OD490を測定し、IL-1βを含まない MEM培地で４時間培養したウェルの OD490を核ウェルの値から減じた。本発明化合物を含まないウェルにおける値を 100%とし、本発明化合物の培養阻害活性を評価した結果を図１に示す。

なお、実験材料の入手先は、以下の通り。

HUVEC : 大日本製薬

MEM（イーグル ミニマム エッセンシャル メディウム）: 日水製薬

抗 CD18 抗体 : CAMFOLIO 社

L130, 好中球・単球分離溶液 : ICN flow 社

PBS（ダルベッコ フォスフェイト バッファード セライン）: GIBCO 社

HBSS液 : HBSS + 10 mM HEPES

HBSS（ハンクス バランスド サルト ソリューション）: GIBCO 社

OPDA（オルト フェニレン ジアミン）: sigma 社

ただし、MEM 培地は特に記述したもの以外は 10% FCS含有。

本発明化合物は DPBS で 10 mMに調製し、1 N NaOHで pH を 7.0～7.4 に調製したものを用いた。

クエン酸溶液は、クエン酸 2.33 g および $Na_2HPO_4.12H_2O$ 9.20 gを 500 ml の脱塩水に溶解して調製した。

本発明化合物（15）、（31）および（35）は、0.05～0.5 mMの濃度でHUVEC と好中球との接着を50% 以上阻害した。

実験例２

rsE-selectinを含むDPBS液(3 ug/ml) を 96 穴プレートに１ウェル当たり 50 ulで添加し、同一のプレート上にrsE-selectinを含まないDPBS液を加えたウェルも作り（非特異的接着測定用）、室温で３時間放置した。その後、DPBS/BSA液１ウェル当たり200 ulで３回洗浄し、新たに１ウェル当たり 200 ul のDPBS/BSA液を加えて１時間室温で放置した。DPBS/BSA液を除去した後、ＮＷＢのみ及び本発明化合物を含む培地を１ウェル当たり 40 ulを加えた。

凍結 HL-60細胞を37℃で急速に融解した後に、４℃に冷却したＮＷＢで

1500 rpm×5 min の遠心操作による洗浄を３回行った。この細胞をＮＷＢで１×10^7 cells/mlに調製後、先のプレートに１ウェル当たり 20 ul加え、室温で15分間放置した。

プレートを、プレート洗浄機に設置して、非接着性の HL-60細胞を除去した。なお、プレート洗浄機の設定は、 slow mode, cycle 3(３回洗浄), soak 0 sec.(浸漬時間０秒), 12 rows(plate縦方向時設定）とし、また洗浄用として室温に戻したＮＷＢの分注量は、１回につき１ウェル当たり 200 ul とした。

0.1 % NP-40 を含むクエン酸溶液を室温にしたものを１ウェル当たり 50 ul加え、５分間室温で放置した。室温にした基質液（ 4 mg のOPDA, 4 ul の 30 % H_2O_2/4 ml のクエン酸溶液）を１ウェル当たり 50 ul加え、アルミホイルで遮光して 5 ～ 20 分間発色させ、4 N H_2SO_4 を１ウェル当たり 50 ul加えて反応を停止した。基質液は調製後 30 分以内で用いた。

各ウェルの OD490の吸光度を測定し、非特異的接着測定用ウェルの OD490の吸光度を各ウェルの値から減じた。培地のみのウェルにおける値をコントロール(100%)とし、本発明化合物（１５）、（３１）、（３３）～（４０）または（４１）を含むウェルにおける接着量を%コントロールで算出し、阻害曲線を描いて５０%阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）を求めた。その結果を表１に示した。

表1

化合物番号	IC_{50} (mM)
15	0.11
31	0.11
33	0.21
34	0.11
35	0.05
36	0.11
37	0.11
38	0.15
39	0.15
40	0.07
41	0.11

なお、実験材料の入手先は、以下の通り。

rsE-selectin : J. C. Poulson, J. Am. Chem. Soc., 117, 66-79, (1995) に記載された方法に従い、製造することができる。尚、本発明者らが本実験で用いたrsE－selectinは、上記著者らにより分譲された物を用いた。

HL-60 : ATCC 社

DPBS（ダルベッコ フォスフェイト バッファード セライン）: GIBCO 社

BSA（ウシ 血清 アルブミン）: sigma 社

HBSS（ハンクス バランスド サルト ソリューション）: GIBCO 社

OPDA（オルト フェニレン ジアミン）: sigma 社

RPMI1640 培地 : GIBCO社

ウシ胎児血清 : GIBCO社

プレート ; Immulon.2.（平底）: Dynatech Laboratories 社

プレート洗浄機；マイクロ プレート ウォッシャー：Molecular Devices 社

本発明化合物は DPBS で 100 mM に調製し、pHを7.1～7.4 に調整したものを用いた。

HL-60 は、RPMI1640 培地にウシ胎児血清を10%加えた培地で培養した。RPMI1640培地80%＋ウシ胎児血清10%＋DMSO 10%の細胞凍結用液を用いて１チューブ当たり1.5 $\times 10^7$ cells で常法に従って凍結し、－80℃で保存した。使用時には無菌状態で用いた。

DPBS/BSA液の組成は、DPBS＋1% BSAである。

ＮＷＢの組成は、HBSS＋10mM HEPES＋0.2% glucose＋1% BSA＋1mM $CaCl_2$である。

以上２溶液は、無菌的に調整した。

クエン酸溶液は、クエン酸 2.33 g および$Na_2HPO_4.12H_2O$ 9.20 gを 500 ml の脱塩水に溶解して調製した。

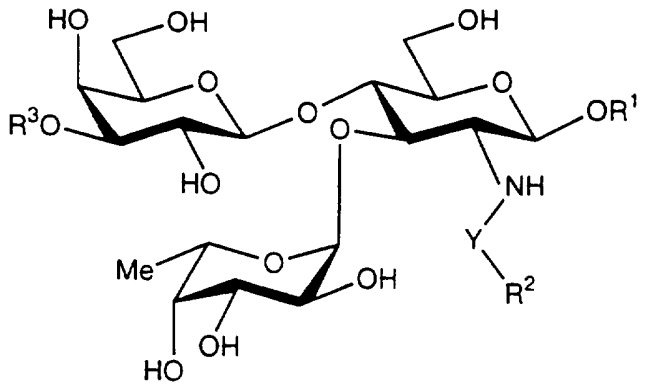
本発明化合物（１５）、（３１）、（３３）～（４０）および（４１）は、表１に示す濃度でrsE-selectinとHL-60との接着を50%阻害した。

図面の簡単な説明

図１はいくつかの濃度における本発明化合物（１５）、（３１）および（３５）の接着阻害活性を示す。接着阻害活性は、試料を含まないウェルにおける値を１００%とし（コントロール）、その阻害の程度を%で示した。

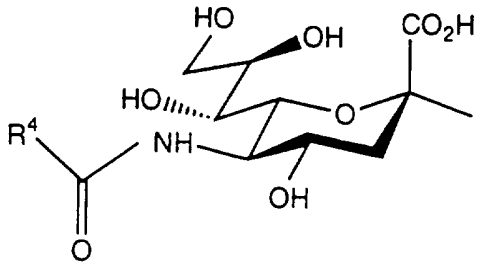
請 求 の 範 囲

1．一般式



〔式中、R^1は以下に挙げる置換基Xを少なくとも1個以上有するC_1-C_{18}アルキル基、アリール基またはアリールC_1-C_{12}アルキル基である。R^1が置換基Xを2個以上有する場合、置換基Xは互いに異なってよい。置換基Xは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、C_1-C_{18}アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アミノ基、アリールC_1-C_6アルキルアミノ基、モノ（C_1-C_{18}アルキル）アミノ基、ジ（C_1-C_{18}アルキル）アミノ基、（C_1-C_{18}アルキル）（アリールC_1-C_6アルキル）アミノ基、C_1-C_{18}アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、モノ（C_1-C_{18}アルキル）カルバモイル基、ジ（C_1-C_{18}アルキル）カルバモイル基、アリールC_1-C_6アルキルカルバモイル基、（C_1-C_{18}アルキル）（アリールC_1-C_6アルキル）カルバモイル基、アリールカルバモイル基、C_1-C_{18}アルカノイル基、アロイル基、C_1-C_{18}アルキルチオ基、アリールチオ基、C_1-C_{18}アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シアノ基、ニトロ基の中から選ば

れる置換基である。置換基Xのアルキル鎖上あるいはアリール環上に、さらに1回あるいは2回上述の置換基が置換した基もまた、置換基Xに含まれる。YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^2はアリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1－C_6アルキル基である。R^3は水素原子または一般式



（式中、R^4はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表されるルイスX誘導体またはその塩。

2．R^1 が置換基Xを少なくとも1個以上有するC_1－C_{18}アルキル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

3．R^1 が置換基Xを少なくとも1個以上有するフェニル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

4．R^1 が置換基Xを少なくとも1個以上有するフェニルC_1－C_{12}アルキル基である請求項1記載のルイスX誘導体またはその塩。

5．置換基Xが水酸基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

6．置換基XがC_1－C_{18}アルコキシ基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

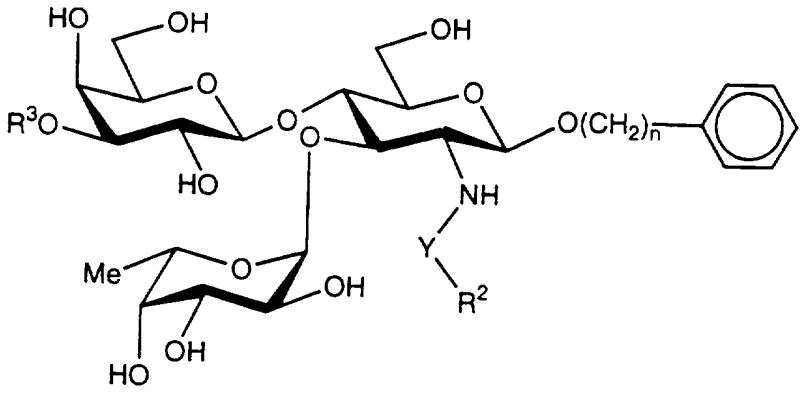
7．置換基Xがアリールオキシ基である請求項1ないし請求項4いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

8．YがC（O）である請求項1ないし請求項7いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

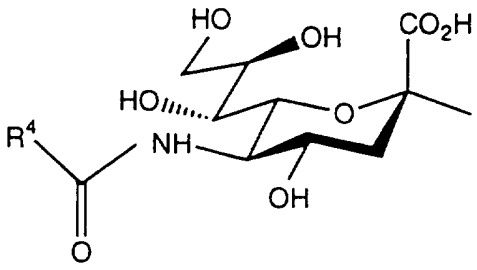
9．R^2がアリール基である請求項1ないし請求項8いずれか1項記載のルイスX誘導体またはその塩。

10．R^2がフェニル基またはナフチル基である請求項9記載のルイスX誘導体またはその塩。

11．一般式



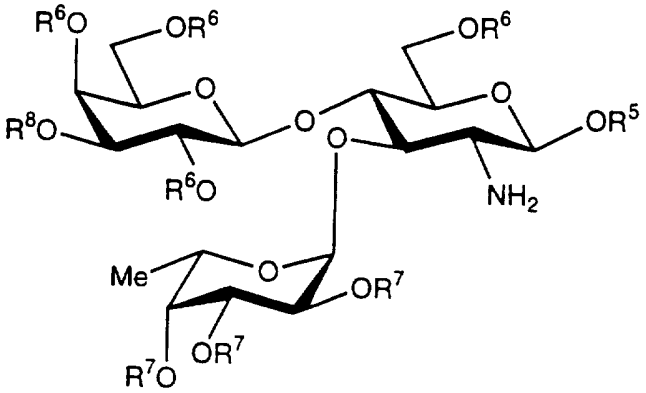
〔式中、YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^2はアリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1－C_6アルキル基である。R^3は水素原子または一般式



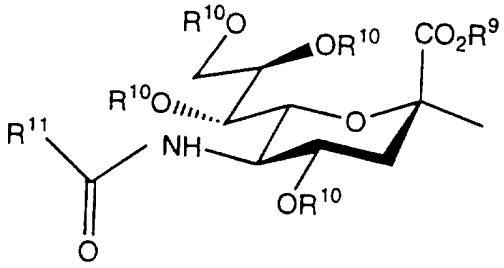
（式中、R^4はメチル基またはヒドロシキメチル基である。）で表される

基である。nは2～6の整数である。〕で表されるルイスX誘導体またはその塩。

12．一般式



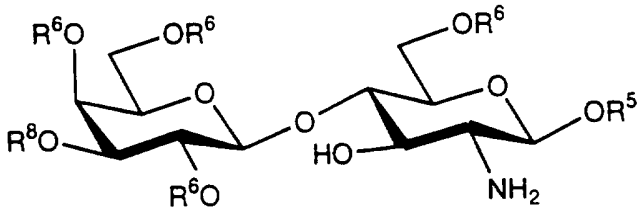
〔式中、R^5は2－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^6およびR^7はそれぞれ、水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



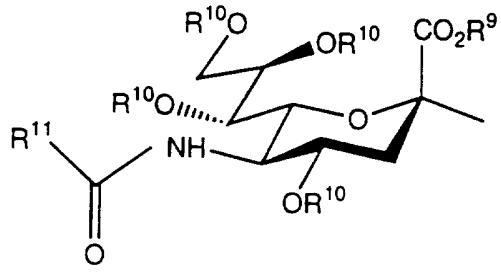
（式中、R^9は水素原子またはC_1－C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1－C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物ま

たはその塩。

１３．一般式

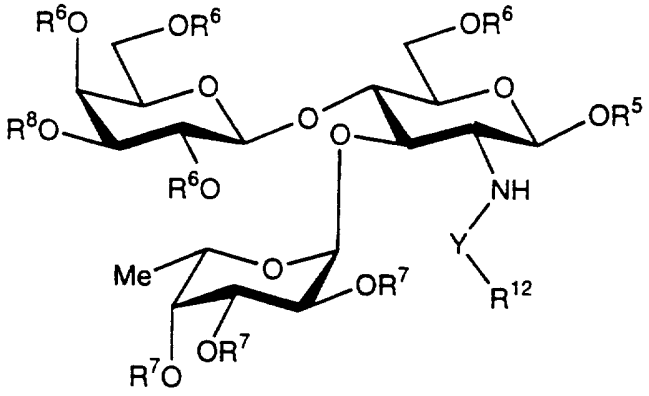


〔式中、R^5は２－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^6は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式

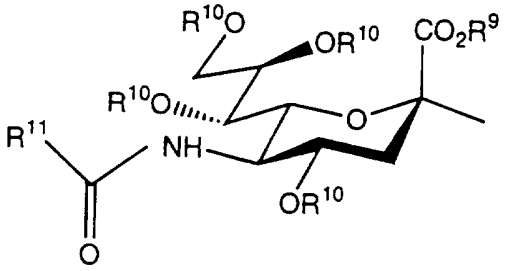


（式中、R^9は水素原子またはC_1－C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1－C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物またはその塩。

１４．請求項１２記載の化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

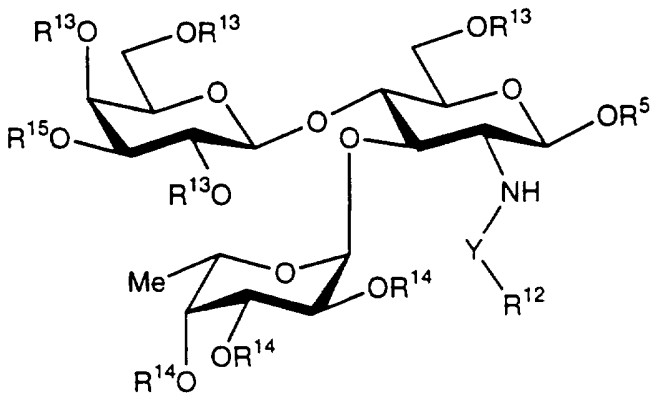


〔式中、R^5は２－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^6およびR^7はそれぞれ、水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式

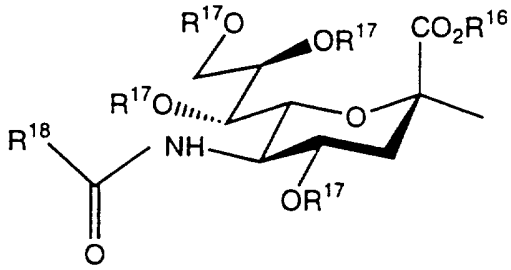


（式中、R^9は水素原子またはC_1－C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1－C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^{12}はC_1－C_6アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1－C_6アルキル基である。〕で表される化合物となし、次いでこれをO－アシル化反応（R^9が水素原子の場合には、エステル化反応も）に付し（R^6、R^7

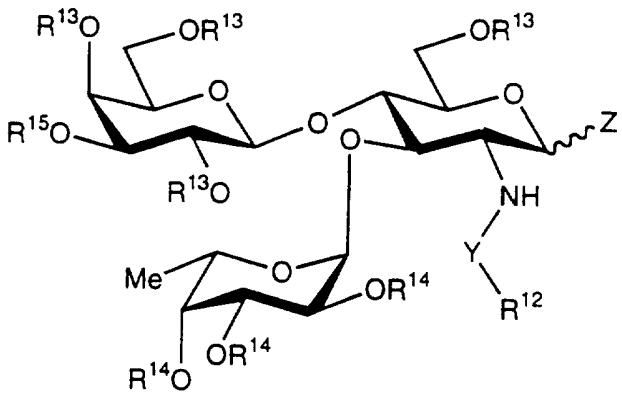
およびR^{8}のいずれもが水素原子ではなく、かつR^{8}が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O－アシル化反応を行う必要はない)、一般式



〔式中、R^{5}、YおよびR^{12}は前述と同意義を示す。R^{13}およびR^{14}はC$_{1}$－C$_{6}$アルカノイル基またはアロイル基である。R^{15}はC$_{1}$－C$_{6}$アルカノイル基、アロイル基または一般式



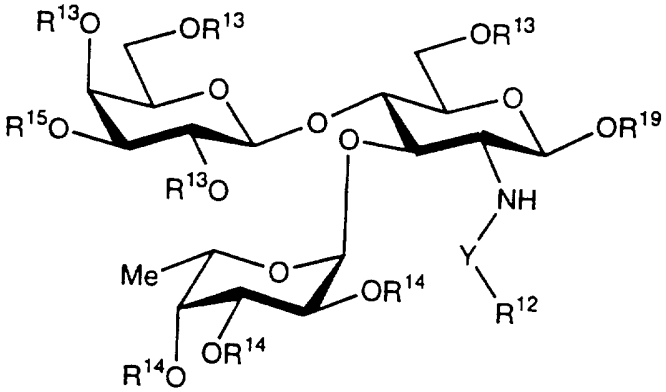
(式中、R^{16}はC$_{1}$－C$_{6}$アルキル基である。R^{17}はC$_{1}$－C$_{6}$アルカノイル基またはアロイル基である。R^{18}はメチル基、C$_{1}$－C$_{6}$アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。)で表される基である。〕で表される化合物となし、ついでこの還元末端の2－トリ(C$_{1}$－C$_{4}$アルキル／フェニル)シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



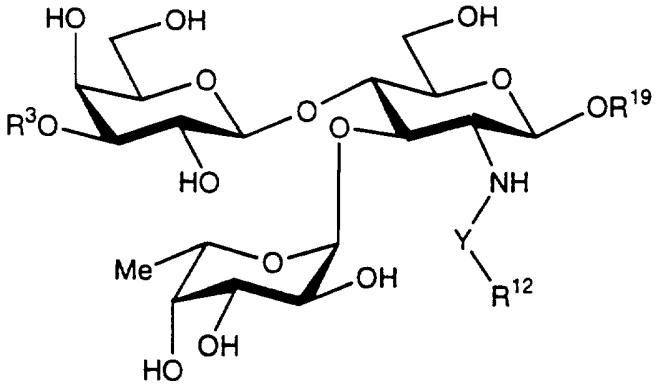
（式中、R^{13}、R^{15}、Y、R^{14}およびR^{12}は前述と同意義を示す。Zは脱離基である。）で表される化合物となし、ついでこれを一般式

$R^{19}OH$

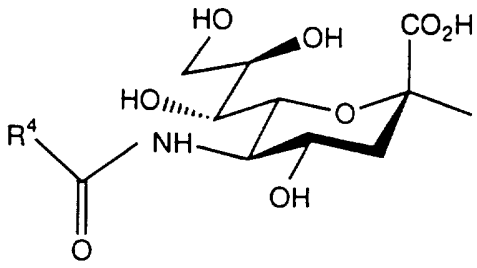
（式中、R^{19}は無置換のC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基、または置換基を有するC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基である。）で表される化合物とグリコシル化して、一般式



（式中、R^{13}、R^{15}、Y、R^{14}、R^{12}およびR^{19}は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、ついでこれを加水分解することを特徴とする、一般式

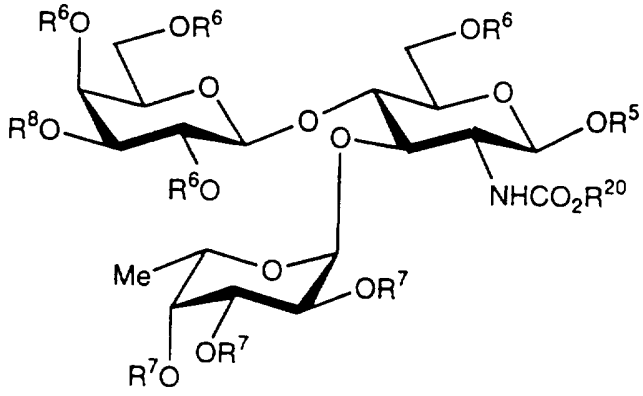


〔式中、Y、R^{12}およびR^{19}は前述したものと同意義を示す。R^3は水素原子または一般式

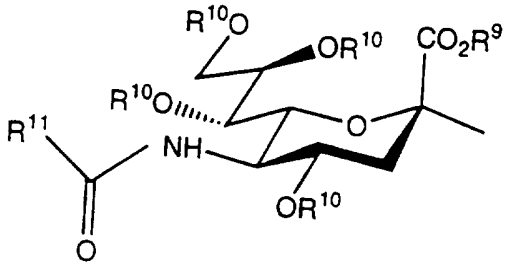


（式中、R^4はメチル基またはヒドロシキメチル基である。）で表される基である。〕で表されるルイスX誘導体の製造方法。

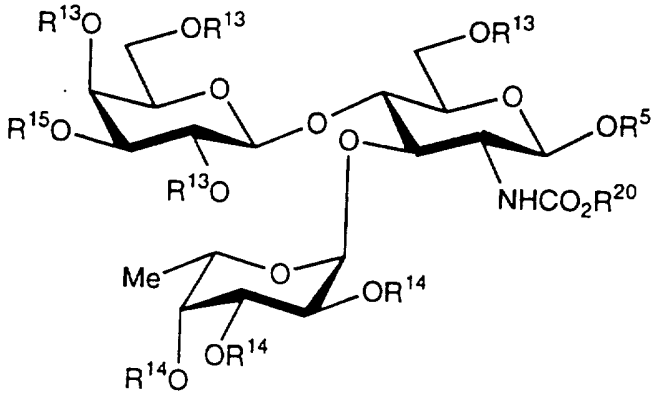
１５．請求項１２記載の化合物のN原子を適宜保護して、一般式



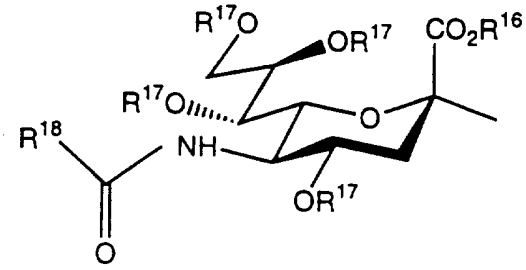
〔式中、R^5は2－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^6およびR^7はそれぞれ、水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



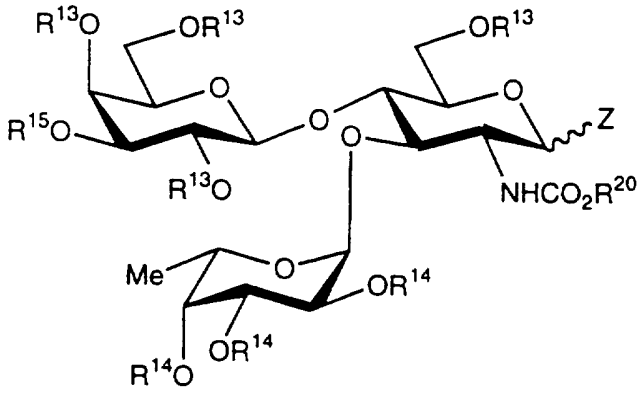
（式中、R^9は水素原子またはC_1－C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1－C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。R^{20}はアリル基、t－ブチル基またはベンジル基である。〕で表される化合物となし、次いでこれをO－アシル化反応（R^9が水素原子の場合には、エステル化反応も）に付し（R^6、R^7およびR^8のいずれもが水素原子ではなく、かつR^8が未保護の水酸基を有さない基である場合には本O－アシル化反応を行う必要はない）、一般式



〔式中、R^5、およびR^{20}は前述と同意義を示す。R^{13}およびR^{14}はC_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{15}はC_1-C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



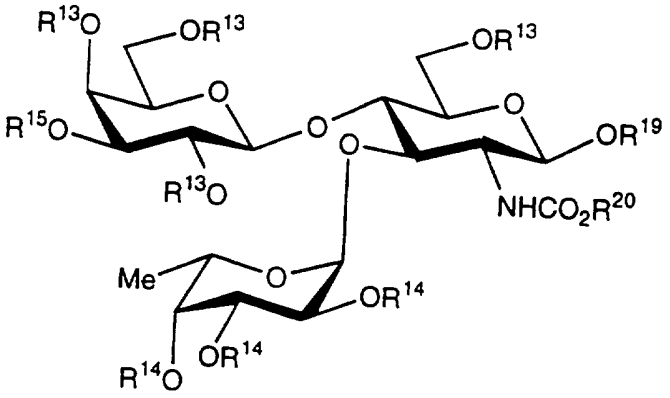
（式中、R^{16}はC_1-C_6アルキル基である。R^{17}はC_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{18}はメチル基、C_1-C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物となし、次いでこの還元末端の2－トリ（C_1-C_4アルキル／フェニル）シリルエチルオキシ基を適宜脱離基に変換して、一般式



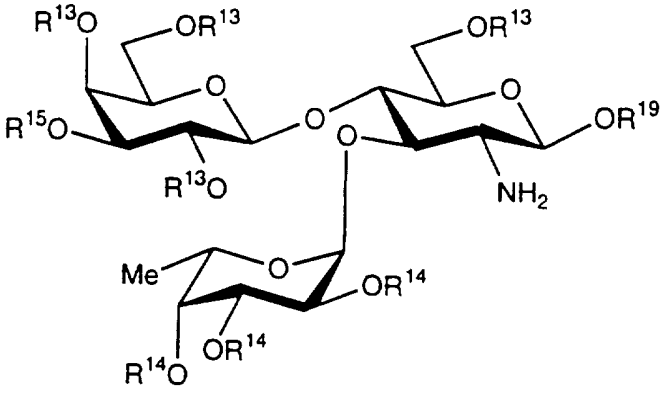
（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}およびR^{20}は前述と同意義を示す。Zは脱離基である。）で表される化合物となし、ついでこれを一般式

$R^{19}OH$

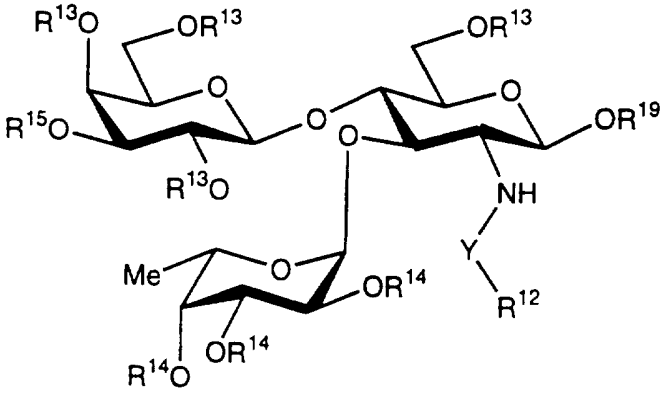
（式中、R^{19}は無置換のC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基、または置換基を有するC_1-C_{18}アルキル基、アリール基もしくはアリールC_1-C_{12}アルキル基である。）で表される化合物とグリコシル化して、一般式



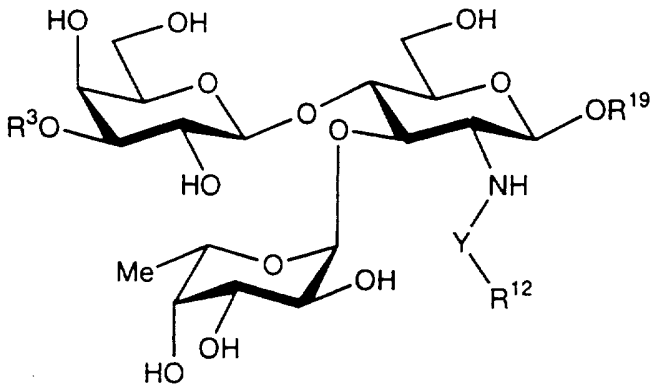
（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}、R^{19}およびR^{20}は前述したものと同意義を示す。）で表される化合物を得て、引き続きN－脱保護反応を行って、一般式



（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}およびR^{19}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を得、さらにこの化合物のアミノ基を適宜修飾して、一般式

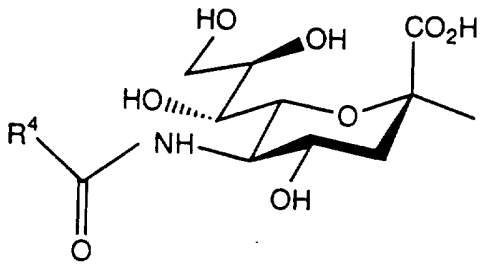


（式中、R^{13}、R^{15}、R^{14}およびR^{19}は前述と同意義を示す。YはC（O）、SO_2、C（O）NH、C（O）OあるいはC（O）Sである。R^{12}はC_1－C_6アルキル基、アリール基、置換されたアリール基またはアリールC_1－C_6アルキル基である。）で表される化合物となし、次いでこれを加水分解することを特徴とする、一般式



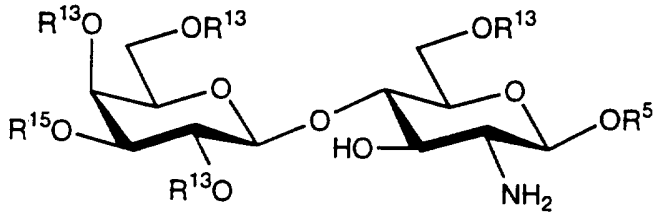
〔式中、Y、R^{12}およびR^{19}は前述したものと同意義を示す。R^3は水素

原子または一般式

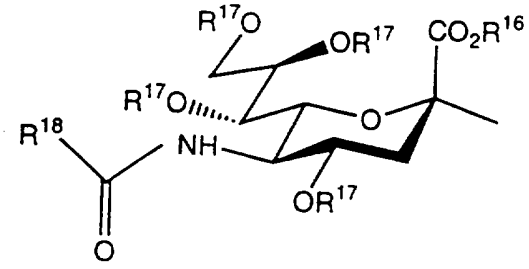


（式中、R^4はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表されるルイスX誘導体の製造方法。

16．一般式

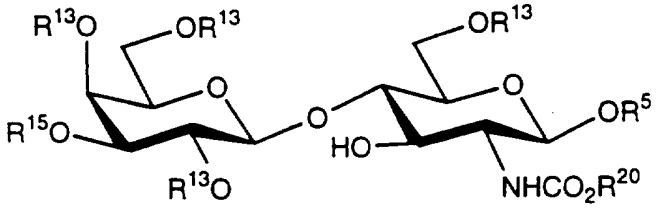


〔式中、R^5は2－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^{13}はC_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{15}はC_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式

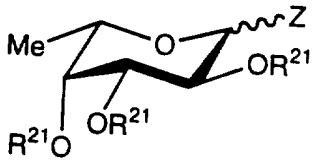


（式中、R^{16}はC_1－C_6アルキル基である。R^{17}はC_1－C_6アルカノイ

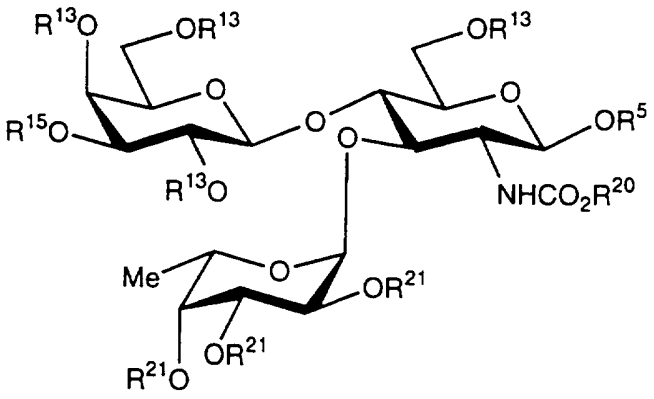
ル基またはアロイル基である。R^{18}はメチル基、C_1-C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表わされる化合物のN－原子を適宜保護して、一般式



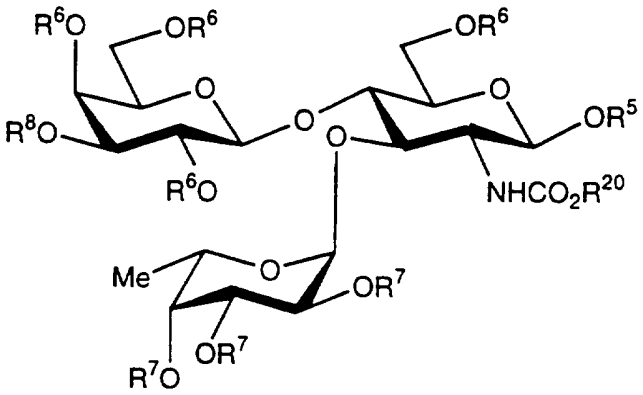
（式中、R^5、R^{13}およびR^{15}は前述と同意義を示す。R^{20}はアリル基、t－ブチル基またはベンジル基である。）表される化合物となし、次いでこれを、一般式



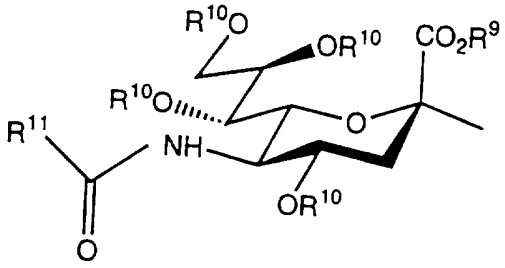
（式中、R^{21}はC_1-C_6アルカノイル基、アロイル基、ベンジル基または置換ベンジル基である。Zは脱離基である。）で表されるL－フコピラノシル誘導体とのグリコシル化反応に供して、一般式



（式中、R^5 、R^{13}、R^{20}、R^{15}およびR^{21}は前述と同意義を示す。）で表される化合物を得、次いで必要に応じて、保護基を脱保護して（特にR^{21}がベンジル基または置換ベンジル基である場合には、必ず脱保護して）、一般式



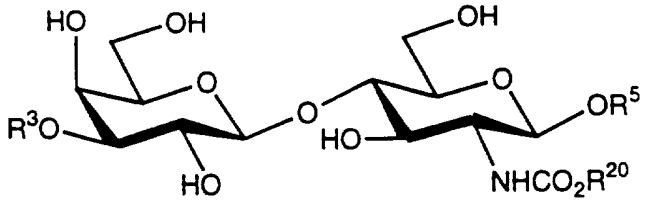
〔式中、R^5およびR^{20}は前述と同意義を示す。R^6およびR^7はそれぞれ、水素原子、C_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1-C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



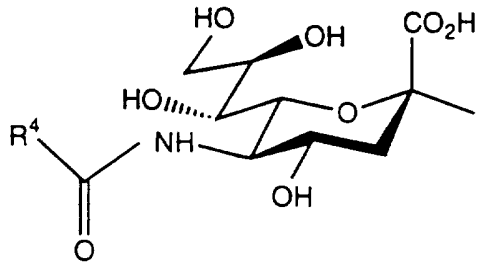
（式中、R^9は水素原子またはC_1-C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1-C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}はメチル基、ヒドロキシメチル基、C_1-C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物と

なした後、引き続きＮ－脱保護反応を行うことを特徴とする、請求項１２記載の化合物の製造方法。

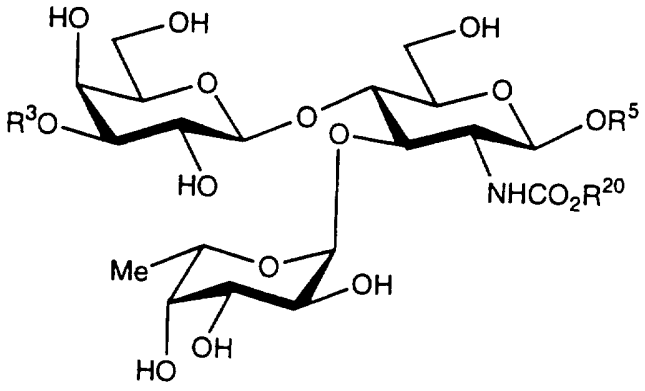
１７．一般式



〔式中、R^5は２－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^{20}はアリル基、ｔ－ブチル基またはベンジル基である。R^3は水素原子または一般式

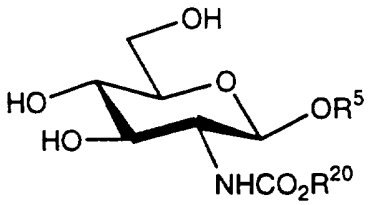


（式中、R^4はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物を、フコース転移酵素を用いてＧＤＰ－フコースと反応させて、一般式

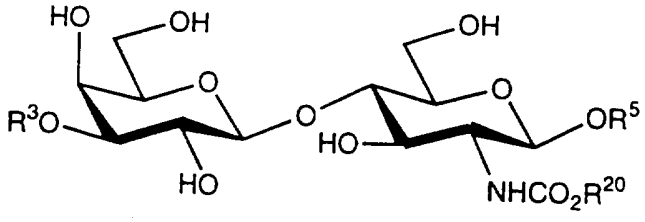


（式中、R^5、R^3およびR^{20}は、前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、必要に応じてO－アシル化反応およびカルボキシル基のエステル化反応に付した後、引き続きN－脱保護反応を行うことを特徴とする、請求項１２記載の化合物の製造方法。

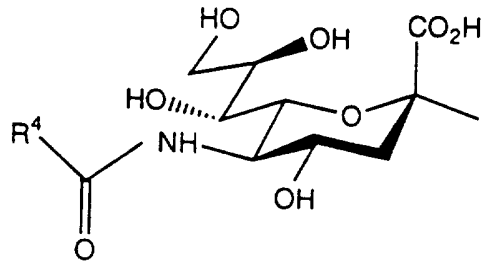
１８．一般式



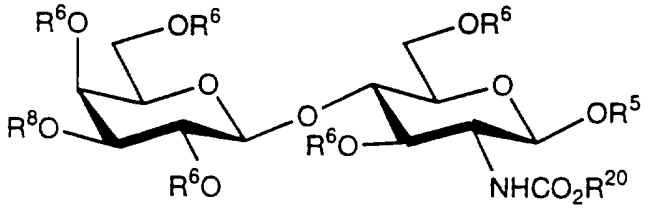
〔式中、R^5は２－トリ（C_1－C_4アルキル／フェニル）シリルエチル基である。R^{20}はアリル基、ｔ－ブチル基またはベンジル基である。〕で表されるグルコサミン誘導体を、ガラクトース転移酵素を用いてＵＤＰ－ガラクトースと反応させ、更に、必要に応じて、シアル酸転移酵素を用いてＣＭＰ－Ｎ－アセチルノイラミン酸と反応させることにより、一般式



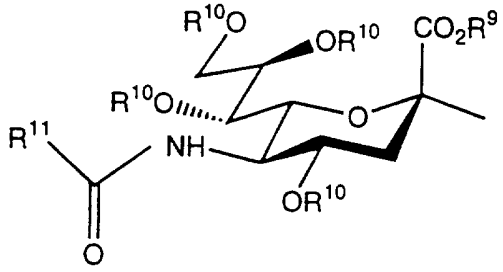
〔式中、R^5およびR^{20}は前述と同意義を示す。R^3は水素原子または一般式



（式中、R^4はメチル基またはヒドロキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物となし、次いで、必要に応じて、これをO－アシル化反応（必要に応じ、カルボキシル基のエステル化反応も）に付し、一般式

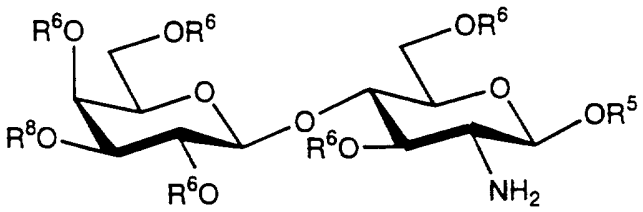


〔式中、R^5およびR^{20}は、前述と同意義を示す。R^6は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^8は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基、アロイル基または一般式



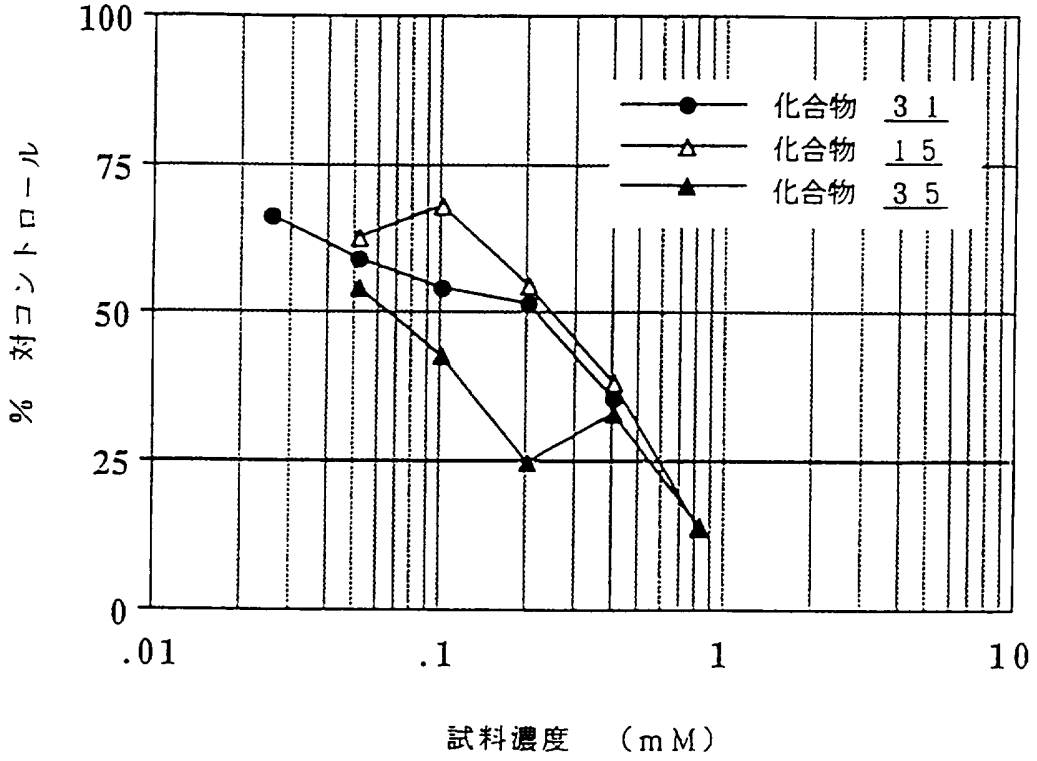
（式中、R^9は水素原子またはC_1－C_6アルキル基である。R^{10}は水素原子、C_1－C_6アルカノイル基またはアロイル基である。R^{11}は水素原子、

メチル基、C_1-C_6アルカノイルオキシメチル基またはアロイルオキシメチル基である。）で表される基である。〕で表される化合物となし、引き続きＮ－脱保護反応に付し、一般式



（式中、R^5、R^6およびR^8は前述と同意義を示す。）で表される化合物となし、次いでこれを、位置選択的な脱アシル化反応に付すことを特徴とする、請求項１３記載の化合物の製造方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/02690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl^6 C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

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^6 C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

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)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-199884, A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), July 19, 1994 (19. 07. 94), Page 1 (Family: none)	1 - 18
A	JP, 6-500330, A (Graikomed Inc.), January 13, 1994 (13. 01. 94), Page 1 & WO, 9202527, A	1 - 18

☐ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
March 22, 1996 (22. 03. 96)	April 9, 1996 (09. 04. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/02690

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

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. Cl⁶ C07H15/04, C07H15/18, A61K31/70

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）

CAS ON LINE

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, 6-199884, A（日清製油株式会社）, 19. 7月. 1994（19. 07. 94）, 第1頁（ファミリーなし）	1-18
A	JP, 6-500330, A（グライコメッド インコーポレイテッド）, 13. 1月. 1994（13. 01. 94）, 第1頁&WO, 9202527, A	1-18

☐ 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」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
22. 03. 96

国際調査報告の発送日
09.04.96

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）
内藤伸一 4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）