

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4995172号
(P4995172)

(45) 発行日 平成24年8月8日 (2012.8.8)

(24) 登録日 平成24年5月18日 (2012.5.18)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 H 15/14 (2006.01)	C O 7 H 15/14 C S P
A 6 1 K 31/70 (2006.01)	A 6 1 K 31/70
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04

請求項の数 5 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2008-263962 (P2008-263962)	(73) 特許権者	592086318 壽製薬株式会社
(22) 出願日	平成20年10月10日 (2008.10.10)		長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
(62) 分割の表示	特願2000-175320 (P2000-175320) の分割	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
原出願日	平成12年6月12日 (2000.6.12)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(65) 公開番号	特開2009-62381 (P2009-62381A)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(43) 公開日	平成21年3月26日 (2009.3.26)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
審査請求日	平成20年11月10日 (2008.11.10)	(74) 代理人	100133765 弁理士 中田 尚志
		(72) 発明者	富山 泰 長野県埴科郡坂城町大字坂城1113番地 最終頁に続く

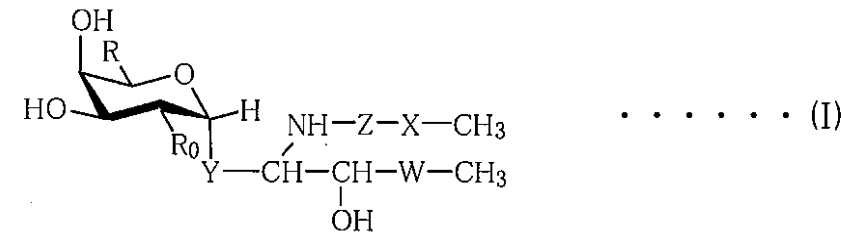
(54) 【発明の名称】 糖脂質誘導体、その製造方法並びにそれを有効成分とする医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の一般式 (I) :

【化 1】

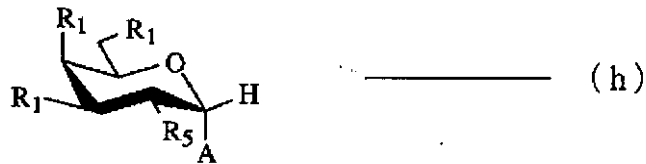


[式中、Wは炭素数 9 ~ 17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Xは炭素数 11 ~ 25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Yは - S (O) _{0 ~ 2} C H ₂ - を表す。Zは - C O - 又は - S O ₂ - を表す。Rは - C H ₂ O H 基を、R₀は - O H、- N H ₂ 又は - N H A c 基を表す。]
によって示される化合物又は薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

次式の一般式 (h) :

【化 2】

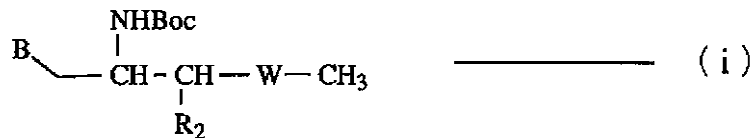


(式中、 R_1 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 又は $-O-CO-R_4$ を、 R_5 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 、 $-O-CO-R_4$ 、 $-Nac_2$ 又は $-NHAc$ を表す。但し、 R_4 は低級アルキル基又はベンジル基である。A は $-SH$ 基を表す。)

10

で示される化合物と次式の一般式 (i) :

【化 3】

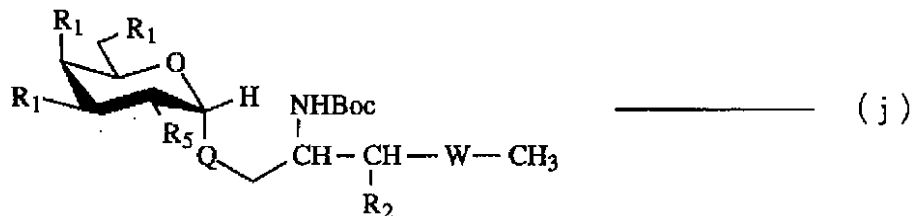


(式中、 R_2 は $-O-R_4$ 、 $-O-Si(R_4)_3$ 又は $-O-CO-R_4$ (但し、 R_4 は前記と同じ) を表す。W は炭素数 9 ~ 17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。B はメタンスルホニルオキシ基、ハロゲン等の脱離基、Boc は t-ブチルオキシカルボニル基を表す。)

20

で示される化合物を塩基存在下グリコシレーション反応させ、次式の一般式 (j) :

【化 4】

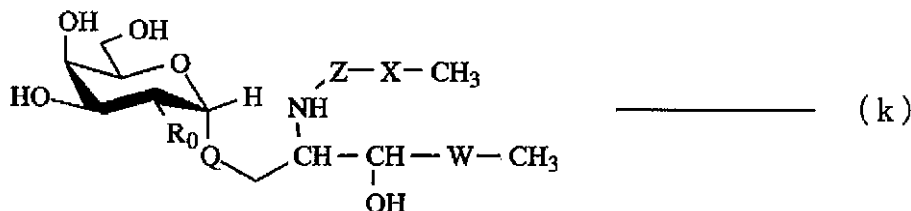


30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、W は前記と同じであり、Q は $-S-$ を表す。)

で示される化合物となし、次いで脱 Boc 化した後、アミド化又はスルホニル化を行い、さらに脱保護基を行うことを特徴とする次式の一般式 (k) :

【化 5】



40

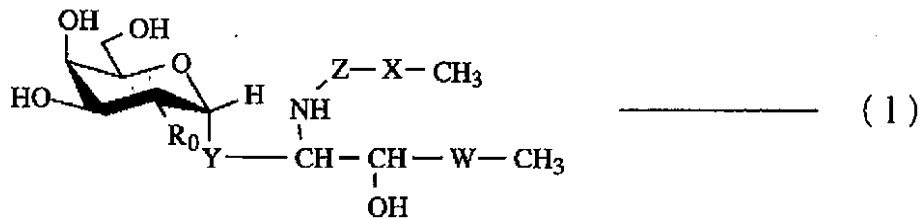
(式中、X は炭素数 11 ~ 25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 R_0 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NHAc$ 基を表し、Z は $-CO-$ 又は $-SO_2-$ を表す。W、Q は前記と同じである。)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 3】

次式の一般式 (l) :

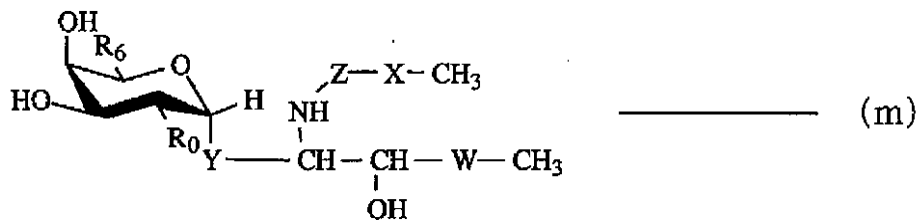
【化 6】



(式中、 R_0 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NHAc$ 基を表す。 W は炭素数 9 ~ 17 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 X は炭素数 11 ~ 25 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。 Y は $-S(O)_0 - 2CH_2 -$ を表す。 Z は $-CO -$ 又は $-SO_2 -$ を表す。)

で示される化合物に 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシラジカル酸化 (TEMPO 酸化)、スルホン化又はカルボキシメチル化を行うことを特徴とする一般式 (m) :

【化 7】



(式中、 R_0 、 X 、 Y 、 Z 、 W は前記と同じである。 R_6 は $-CO_2H$ 、 $-CH_2OCH_2CO_2H$ 又は $-CH_2OSO_3H$ 基を表す。)

で示される化合物の製造方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する免疫賦活剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗腫瘍剤及び免疫賦活剤として有用な新規糖脂質誘導体、その製造方法並びにそれを有効成分とする医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

糖脂質は細胞の分化、増殖、神経細胞の成長等に重要な役割を担っている (非特許文献 1、非特許文献 2)。また、 α - ガラクトシルセラミドは強力な抗腫瘍活性や免疫賦活性を有することが報告されている (非特許文献 3、非特許文献 4)。更に、 α - ガラクトシルセラミドは、 β - ガラクトシルセラミドに比べ、その抗腫瘍活性や免疫賦活性が強力であることが報告されている (非特許文献 5、非特許文献 6)。

【0003】

しかし、ガラクトシルセラミドを医薬として体内投与するとリソゾーム等に存在するガラクトシダーゼなどの酵素により、グルコシド結合が加水分解されることが予想される (非特許文献 7)。グルコシダーゼ代謝に安定な糖誘導体として、グルコシド結合の酸素を炭素に変換した C - 配糖体が知られている。(非特許文献 8、非特許文献 9 及び非特許文献 10) 更に、グルコシド結合の酸素原子を硫黄原子に置換した S - 配糖体 (非特許文献 11、非特許文献 12) や、グルコシド結合の酸素原子を窒素原子に置換した N - 配糖体

10

20

30

40

50

(非特許文献 13) も知られている。

【0004】

現在までに、ガラクトシルセラミドのグルコシド結合の酸素を炭素に変換した、C - 配糖体合成としては、β - C - ガラクトシルセラミド (β - 体) の合成が報告されているのみである (非特許文献 14)。しかしながら、α - C - ガラクトシルセラミド (α - 体) の合成は報告がない。α - C、N、S - グルコシド結合を有する α - 体である糖脂質誘導体合成は、α - ガラクトシダーゼにより分解される α - O - ガラクトシドよりも有用性が期待される。すなわち、強力な抗腫瘍活性や免疫賦活作用を有し、更にグルコシダーゼ代謝、酸・塩基に安定で、且つ室温で長期保存できる等である。

【0005】

【非特許文献 1】Hakomori ら, Annu. Rev. Biochem. 1981, 50, 733 ~ 764.

【非特許文献 2】Morita, Glycosphingolipids. 1985, 59 ~ 82, Elsevier Science Publishing Co., New York.

【非特許文献 3】Morita ら, J. Med. Chem. 1991, 38, 2176.

【非特許文献 4】Kawano ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998, 95, 5690.

【非特許文献 5】Kawano ら, Science. 1997, 278, 1626 ~ 1629.

【非特許文献 6】Sakai ら, J. Med. Chem. 1999, 42, 1836 ~ 1841.

【非特許文献 7】Chen ら, Biochem. Biophys. Acta. 1993, 1170, 53 ~ 61.

【非特許文献 8】Linhardt ら, Tetrahedron. 1998, 54, 9913 ~ 9959.

【非特許文献 9】Levy ら著、「The Chemistry of C-Glycosides.」Pergamon: Oxford, 1995.

【非特許文献 10】Postema ら著、「C-Glycoside Synthesis.」CRC Press: Boca Raton, 1995.

【非特許文献 11】Rahman ら, In Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier: New York, 1991; vol. 8, pp315 ~ 357.

【非特許文献 12】Defaye ら, J. Carbohydr. Chem. (UK) 1998, 30, 159 ~ 166.

【非特許文献 13】Stunkel ら, Prog. Leukocyte Biol. 1989, 9, 575 ~ 579.

【非特許文献 14】Dondoni ら, J. Org. Chem. 1991, 64, 5557 ~ 5564.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、強力な抗腫瘍活性や、免疫賦活作用を有し、グルコシダーゼ代謝、酸・塩基に安定で、且つ室温で長期保存できる α - S - グルコシド結合を有する糖脂質誘導体を、すなわち、既知化合物に比べ高い抗腫瘍活性や免疫賦活作用を有し、且つ室温で長期保存することができ、更に長時間作用持続型の新規糖脂質誘導体を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

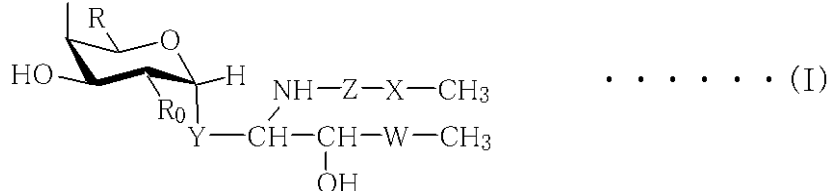
本発明者らは、新規糖脂質誘導体について抗腫瘍剤、免疫賦活剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式 (I) で示される新規誘導体が優れた抗腫瘍作用、免疫賦活作用を有

することを見出し、本発明を完成させるに至った。

本発明は次式の一般式 (I)

【0008】

【化 1】



10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

[式中、Wは炭素数 9 ～ 1 7 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Xは炭素数 1 1 ～ 2 5 の飽和又は不飽和炭素鎖であり、更に水酸基を含む場合もある。Yは $-S(O)_{0-2}CH_2-$ を表す。Zは $-CO-$ 又は $-SO_2-$ を表す。Rは $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2OCH_2CO_2H$ 又は $-CH_2OSO_3H$ 基を、 R_0 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NHAc$ 基を表す。]

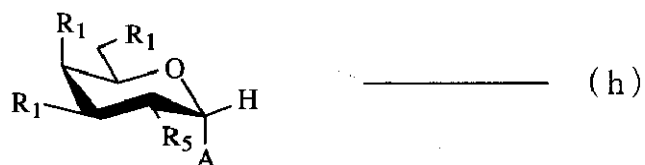
で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩で示される化合物である。また、本発明は、上記一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤又は免疫賦活剤である。

また本発明は、

次式の一般式 (h) :

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



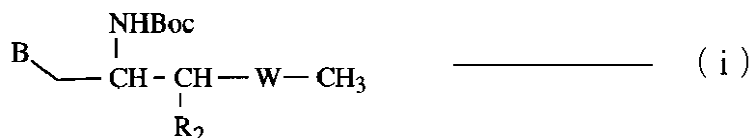
【 0 0 1 1 】

(式中、 R_1 、 R_5 は前記と同じであり、Aは $-SH$ 基を表す。)

で示される化合物と次式の一般式 (i) :

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



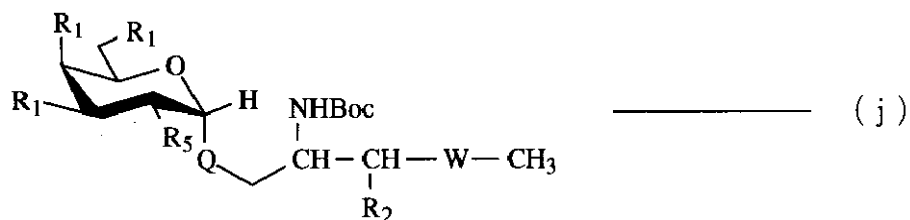
【 0 0 1 3 】

(式中、 R_2 、Wは前記と同じであり、Bはメタンスルホニルオキシ基、ハロゲン等の脱離基、Bocは *t*-ブチルオキシカルボニル基を表す。)

で示される化合物を塩基存在下グリコシデーション反応させ、次式の一般式 (j) :

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



【 0 0 1 5 】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、Wは前記と同じであり、Qは $-S-$ を表す。)

で示される化合物となし、次いで脱Boc化した後、アミド化又はスルホニル化を行い、さらに脱保護基を行うことを特徴とする次式の一般式 (k) :

【 0 0 1 6 】

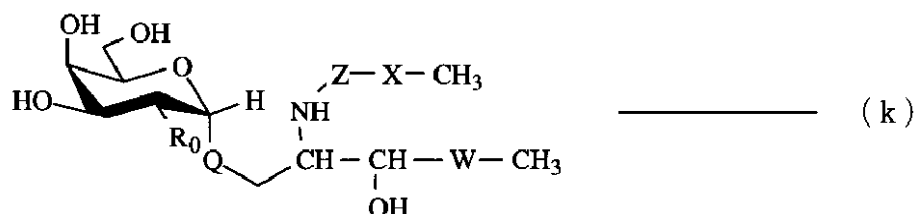
10

20

30

40

【化 5】



【 0 0 1 7 】

(式中、 R_0 、 X 、 Z 、 W 、 Q は前記と同じである。)

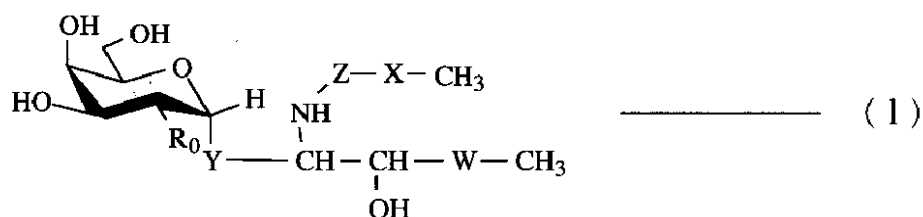
10

で示される化合物の製造方法である。

また本発明は、次式の一般式(1)：

【 0 0 1 8 】

【化 6】



20

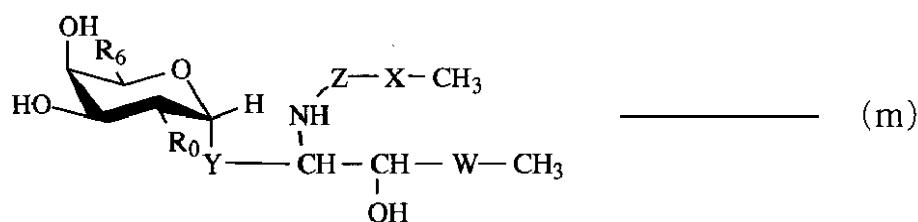
【 0 0 1 9 】

(式中、 R_0 、 X 、 Y 、 Z 、 W は前記と同じである。)

で示される化合物に2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシラジカル酸化(TEMPO酸化)、スルホン化又はカルボキシメチル化を行うことを特徴とする一般式(m)：

【 0 0 2 0 】

【化 7】



30

【 0 0 2 1 】

(式中、 R_0 、 X 、 Y 、 Z 、 W は前記と同じである。 R_6 は $-CO_2H$ 、 $-CH_2OCH_2CO_2H$ 又は $-CH_2OSO_3H$ 基を表す。)

で示される化合物の製造方法である。

【発明の効果】

40

【 0 0 2 2 】

本発明の新規糖脂質誘導体は高い抗腫瘍活性や免疫賦活作用を有し、グルコシダーゼ代謝、酸・塩基に安定で、且つ室温で長期保存できる。そして、悪性腫瘍の予防、治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 3 】

以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、それ等の化学構造式と分析値を表1～3に示す。

(1) (3'S, 4'S, 5'R) - 3' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4', 5' - ジヒドロキシ - ノナデカン - α - C - D - ガラクトピラノシド(化合物1)

50

(2) (3' S, 4' S, 5' R) - 3' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4' , 5' - ジヒドロキシ - 1' - (E / Z) - ノナデカン - α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 2)

(3) (3' S, 4' S, 5' R) - 3' - N - ペンタコサン スルホニルアミノ - 4' , 5' - ジヒドロキシ - ノナデカン - α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 3)

(4) (5' S, 6' S, 7' R) - 6' , 7' - ジヒドロキシ - 5' - N - (ヘキサコサノイルアミノ) - (E / Z) - ヘニコス - 3' - エニル α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 4)

(5) (5' S, 6' S, 7' R) - 6' , 7' - ジヒドロキシ - 5' - N - (テトラコサノイルアミノ) - (E / Z) - ヘニコス - 3' - エニル α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 5)

10

(6) (5' S, 6' S, 7' R) - 6' , 7' - ジヒドロキシ - 5' - N - (ヘキサコサノイルアミノ) - ヘニコサン - α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 6)

(7) (5' S, 6' S, 7' R) - 6' , 7' - ジヒドロキシ - 5' - N - (テトラコサノイルアミノ) - ヘニコサン - α - C - D - ガラクトピラノシド (化合物 7)

(8) (2' S, 3' S, 4' R) - 3' , 4' - ジヒドロキシ - 2' - N - (ヘキサコサノイルアミノ) - オクタデカン - 1' - チオ - イル - α - S - D - ガラクトピラノシド (化合物 8)

(9) (3' S, 4' S, 5' R) - 3' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4' , 5' - ジヒドロキシ - ノナデカン - α - C - D - (6 - O - スルホン酸) - ガラクトピラノシド (化合物 9)

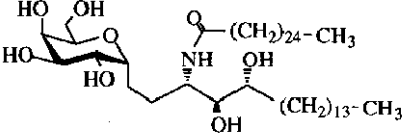
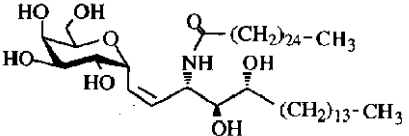
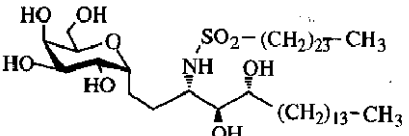
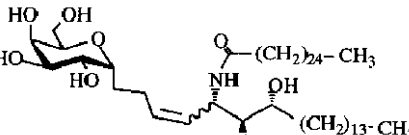
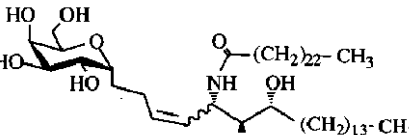
20

(10) (3' S, 4' S, 5' R) - 3' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4' , 5' - ジヒドロキシ - ノナデカン - α - C - D - (6 - O - メチレン カルボン酸) - ガラクトピラノシド (化合物 10)

(11) (3' S, 4' S, 5' R) - 3' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4' , 5' - ジヒドロキシ - ノナデカン - α - C - D - ガラクツロン酸 (化合物 11)

【 0 0 2 4 】

【表 1】

No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (Solvent)
1		(CDCl_3): 0.90 (6H, t, J=7.4Hz), 1.29 (74H, m), 1.63-1.65 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 2.39 (1H, m), 3.30 (1H, d, J=8.6Hz), 3.90-3.52 (1H, m), 3.70-3.74 (3H, m), 3.79 (1H, d, J=3.8, 9.0Hz), 3.80-3.92 (2H, m), 4.11 (1H, d, J=8.3Hz), 5.89 (1H, m)
2		(CD_3OD): 0.88 (6H, t, J=6.8Hz), 1.25 (72H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 2.04 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.20-4.55 (7H, m), 5.70 (2H, m)
3		(CDCl_3): 0.88 (6H, t), 1.19-1.86 (82H, m), 3.08 (4H, m), 3.49-5.03 (9H, m)
4		(DMSO): 0.85 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.40 (72H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 2.02 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, d, J=6.4Hz), 4.27 (1H, d, J=4.4Hz), 4.42 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.64 (2H, t, J=4.1Hz), 4.80 (1H, m), 5.30-5.43 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.3Hz)
5		(CDCl_3): 0.85 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.30 (68H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 2.02 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.18 (1H, d, J=6.4Hz), 4.27 (1H, d, J=4.4Hz), 4.42 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.64 (2H, t, J=4.1Hz), 4.85 (1H, m), 5.38-5.43 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.3Hz)

【 0 0 2 5 】

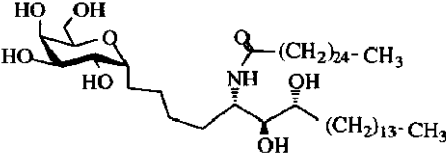
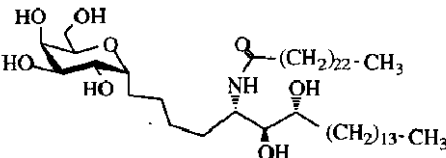
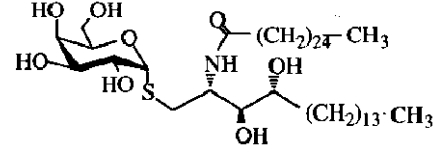
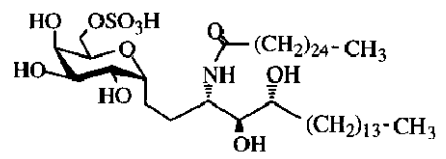
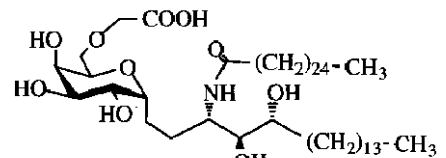
10

20

30

40

【表 2】

No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (Solvent)
6		(DMSO): 0.85 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.40 (72H, m), 1.40-1.64 (4H, m), 2.22 (2H, m), 3.29-3.39 (3H, m), 3.65 (1H, dl, J=5.37, 2.4Hz), 4.20 (1H, d, J=6.4Hz), 4.30 (1H, d, J=4.4Hz), 4.42 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.60 (2H, t, J=4.2Hz), 4.78 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=7.3Hz)
7		(DMSO): 0.85 (6H, t, J=6.8Hz), 1.23-1.35 (68H, m), 1.40-1.64 (4H, m), 2.50-2.67 (2H, m), 3.05-3.19 (3H, m), 3.65 (1H, m), 4.18 (1H, d, J=6.4Hz), 4.25 (1H, d, J=4.4Hz), 4.42 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.64 (2H, t, J=4.1Hz), 4.90 (1H, m), 7.10 (1H, m)
8		(CDCl ₃): 0.86 (3H, t), 1.20-1.85 (74H), 1.94-2.13 (6H, brs), 2.65-3.30 (4H, m), 3.44-5.98 (11H, m)
9		(DMSO): 0.85 (6H, t), 1.20-1.30 (68H, m), 1.32-1.50 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.21 (1H, d, J=8.7Hz), 3.27-3.36 (5H, m), 3.80 (1H, dl, J=8.4, 4.4Hz), 4.27 (1H, m), 4.32-4.80 (5H, m)
10		(DMSO): 0.88 (6H, m), 1.20-1.32 (72H, m), 1.45-1.70 (6H, m), 2.12 (2H, m), 3.58 (4H, m), 3.95 (2H, m), 4.25-4.60 (7H, m), 5.70 (2H, m)

【 0 0 2 6 】

【表 3】

No.	構 造 式	$^1\text{H-NMR}$ (Solvent)
11		(CD_3OD) : 0.90 (6H, m), 1.19-1.42 (76H, m), 1.58 (4H, m), 1.70 (2H, m), 3.48-4.33 (8H, m)

10

【 0 0 2 7 】

以下に本発明の化合物 (I) の製造方法の例を説明するが、本発明はこれらに限定されない。また、各符号は前記と同じである。

(A) セラミド部の合成

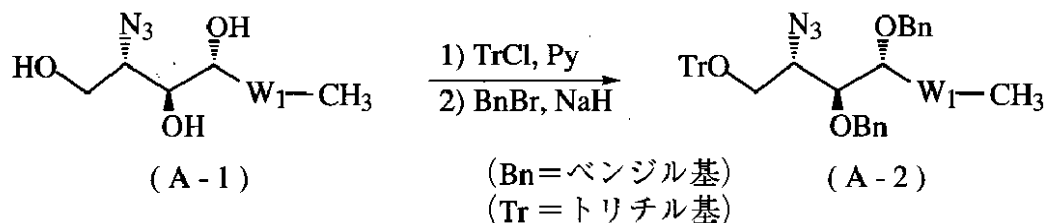
I. セラミド前駆体 (A-1) は D-Galactose を出発原料として Schmidt らの方法 (Liebigs Ann. 1995, 755 ~ 764) により得られる。

化合物 (A-1) の一級水酸基をトリチル化、続いて二級水酸基をベンジル化して化合物 (A-2) とする。

20

【 0 0 2 8 】

【化 8】



【 0 0 2 9 】

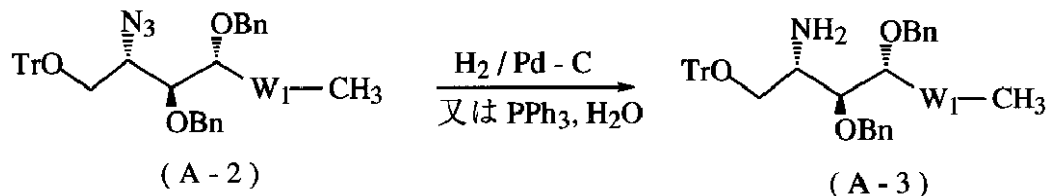
30

(式中、 W_1 は炭素数 8 ~ 16 の炭素鎖であり、不飽和部を含む場合もある。)

化合物 (A-2) のアジド基を接触還元又はトリフェニルホスフィンと水により、還元してアミノ化合物 (A-3) とし、

【 0 0 3 0 】

【化 9】



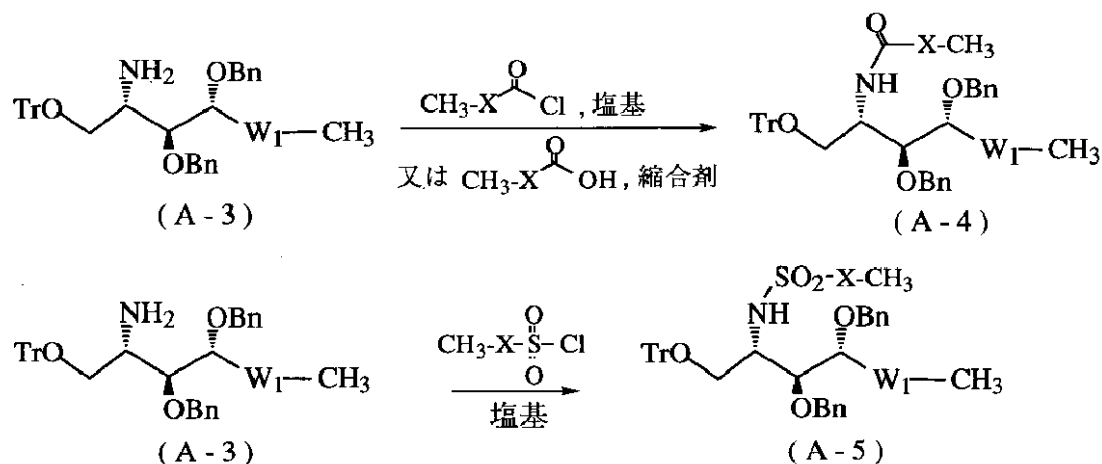
40

【 0 0 3 1 】

生じたアミノ基を塩基存在下、アミド化又はスルホニル化することにより、各々化合物 (A-4)、(A-5) を得る。また、(A-3) を縮合剤 (例えば、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド等) の存在下でアミド化することにより化合物 (A-4) を得ることもできる。

【 0 0 3 2 】

【化10】



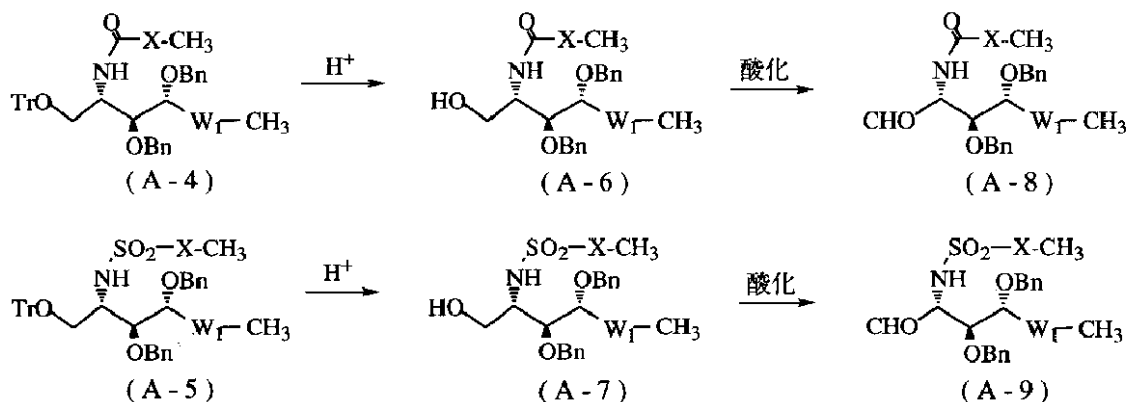
10

【0033】

化合物(A-4)、(A-5)に酸を作用させ、トリチル基を脱保護して化合物(A-6)、(A-7)とし、生じた一級水酸基を酸化(例えばスワン酸化(J.Org.Chem.1978,43,2482)等)することでアルデヒド化合物(A-8)或いは(A-9)を得る。

【0034】

【化11】



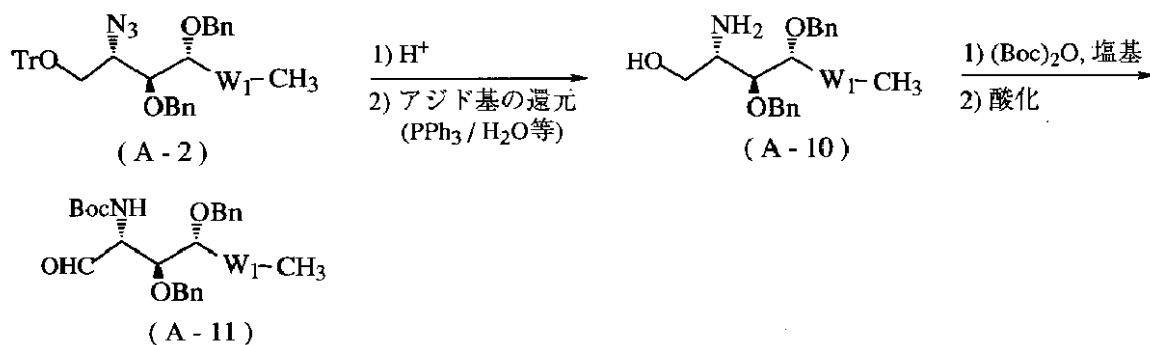
30

【0035】

II. 化合物(A-2)に酸を作用させ、トリチル基を脱保護した後、アジド基を還元(例えば $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$ 等)することで化合物(A-10)を得る。化合物(A-10)のアミノ基をBoc基で保護し、次いで一級水酸基を酸化(例えばスワン酸化(J.Org.Chem.1978,43,2482.等)することでアルデヒド化合物(A-11)を得る。

【0036】

【化12】



40

【0037】

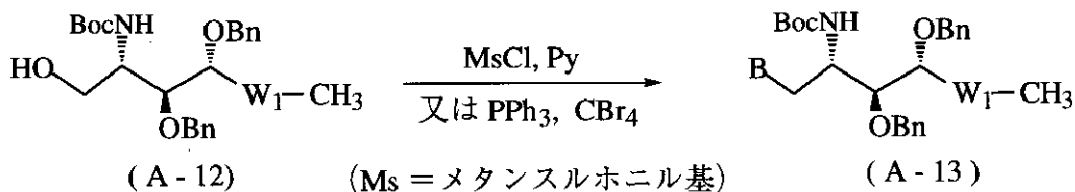
III. 化合物(A-12)の一級水酸基をメタンスルホニル化又はブロム化し、化合物(

50

A - 13) を得る。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】



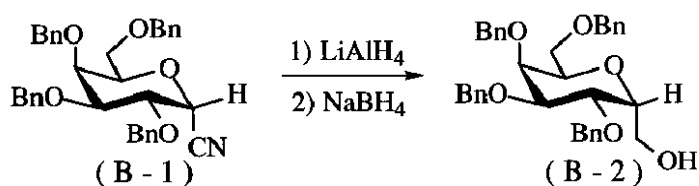
【 0 0 3 9 】

(B) 糖部の合成

文献既知の α - ガラクトシルシアノ体 (B - 1) を Lopex ら (J. Carbohydr. Chem. 1987, 6, 273 ~ 279.) の製法によりシアノ基を還元してアルコール化合物 (B - 2) を得る。但し、化合物 (B - 2) の合成はこの方法に限らない。

【 0 0 4 0 】

【 化 1 4 】

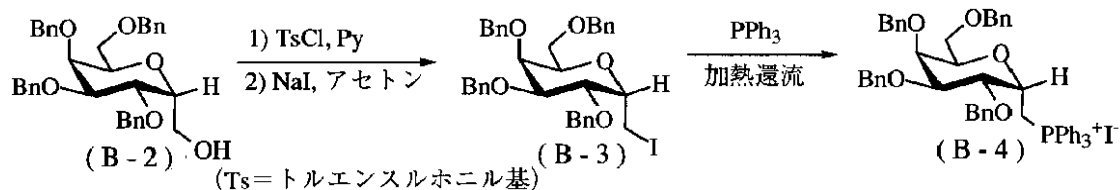


【 0 0 4 1 】

化合物 (B - 2) の一級水酸基をトルエンスルホニル化、続いてヨウ素化を行い、化合物 (B - 3) とした後、トリフェニルホスフィンと反応させ化合物 (B - 4) を得た。

【 0 0 4 2 】

【 化 1 5 】

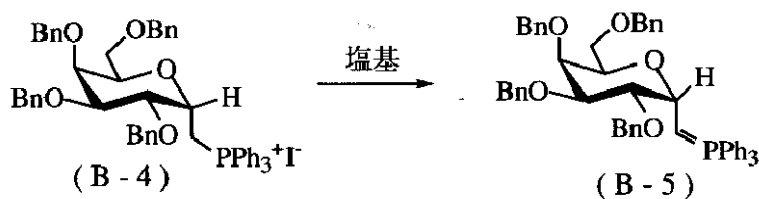


【 0 0 4 3 】

化合物 (B - 4) に塩基 (例えばブチルリチウム、フッ化カリウム等) を作用させ、化合物 (B - 5) を得た。

【 0 0 4 4 】

【 化 1 6 】



【 0 0 4 5 】

(C) 糖部とセラミド部とのカップリング反応

I. (A) で得られたセラミド化合物 (A - 8) と (A - 9) を (B) で得られた化合物 (B - 5) とウィテヒ反応させ、化合物 (C - 1) 又は (C - 2) とした後、液体アンモニア中、ナトリウムを作用させ化合物 (C - 3) 又は (C - 4) とする。さらに続いて接触

10

20

30

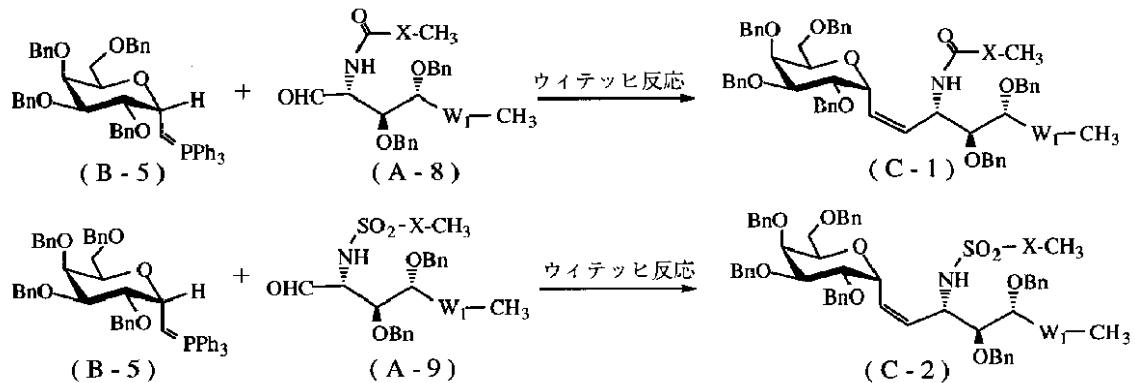
40

50

還元し、化合物 (C-5) 又は (C-6) とするか、もしくは化合物 (C-1) 或いは (C-2) を直接接触還元し、化合物 (C-5) 又は (C-6) を得る。

【0046】

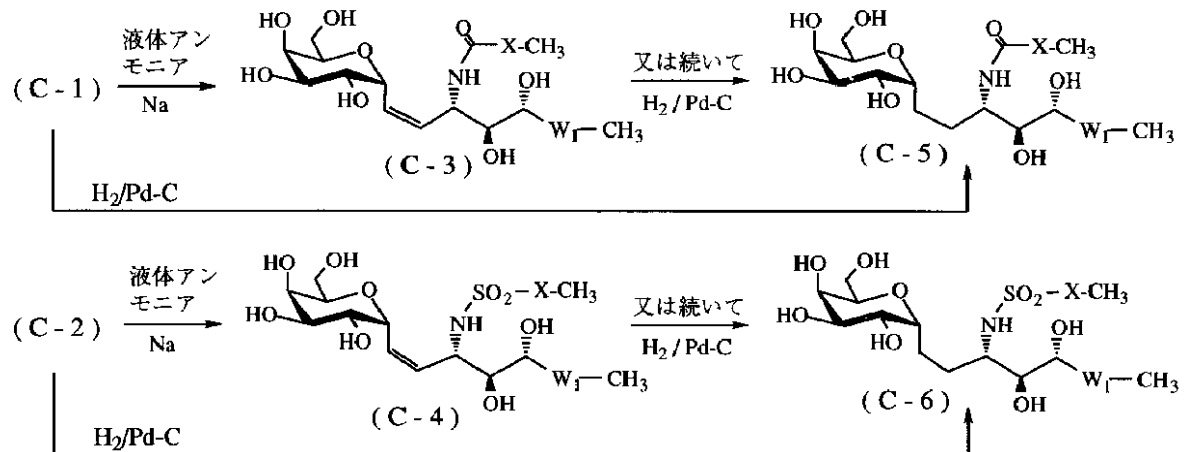
【化17】



10

【0047】

【化18】



20

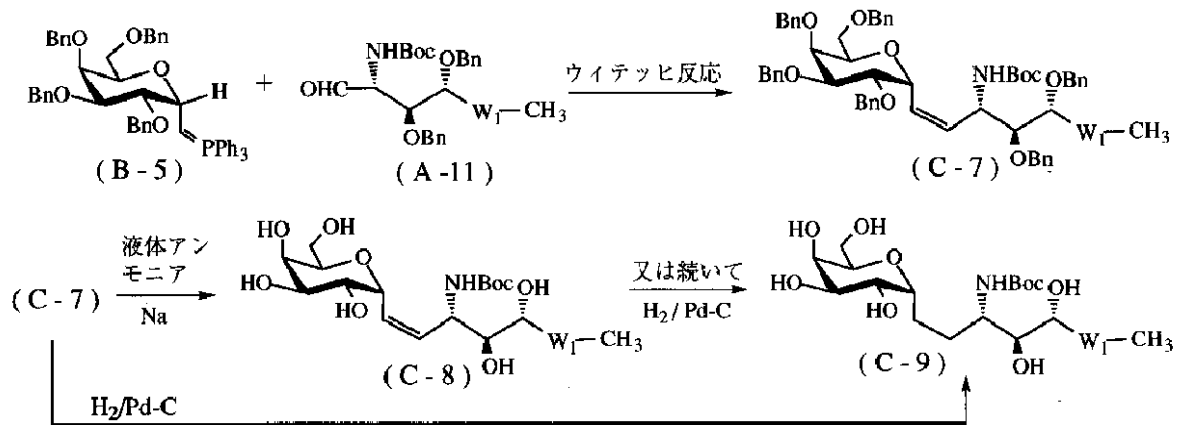
30

【0048】

II. (A) で得られたセラミド化合物 (A-11) と、(B) で得られた化合物 (B-5) をウィテッヒ反応させ化合物 (C-7) とした後、液体アンモニア中、ナトリウムを作用させ化合物 (C-8) をとする。更に続いて接触還元し、化合物 (C-9) とするか、もしくは化合物 (C-7) を直接接触還元し、化合物 (C-9) を得る。

【0049】

【化 19】



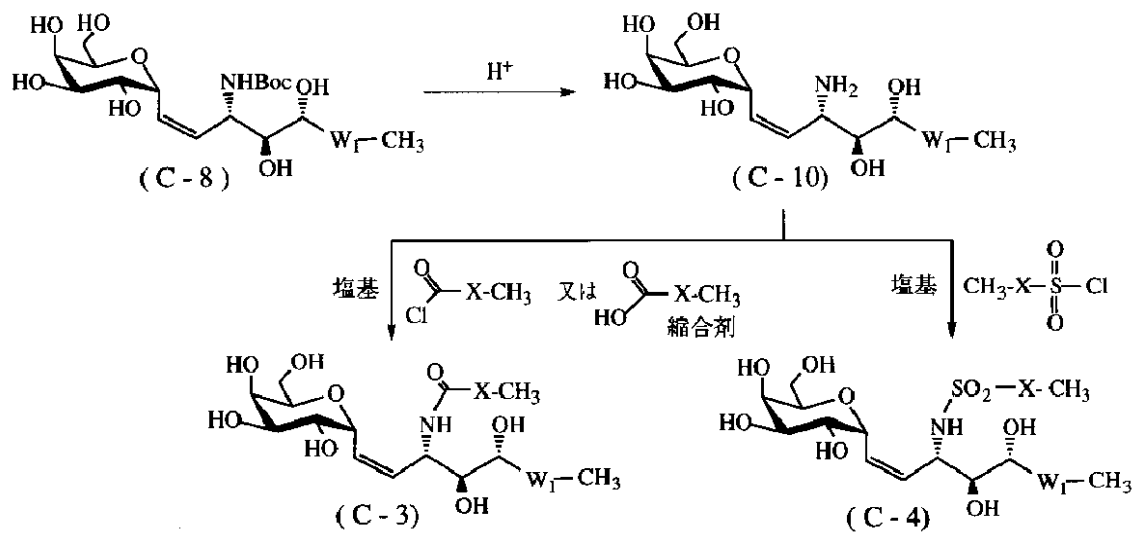
10

【0050】

化合物 (C-8) 又は (C-9) に酸を作用させ脱保護基し、化合物 (C-10) 或いは (C-11) とした後、アミノ基を塩基存在下でアミド化、又はスルホニル化して化合物 (C-3) 又は (C-4) 或いは (C-5) 又は (C-6) とする。

【0051】

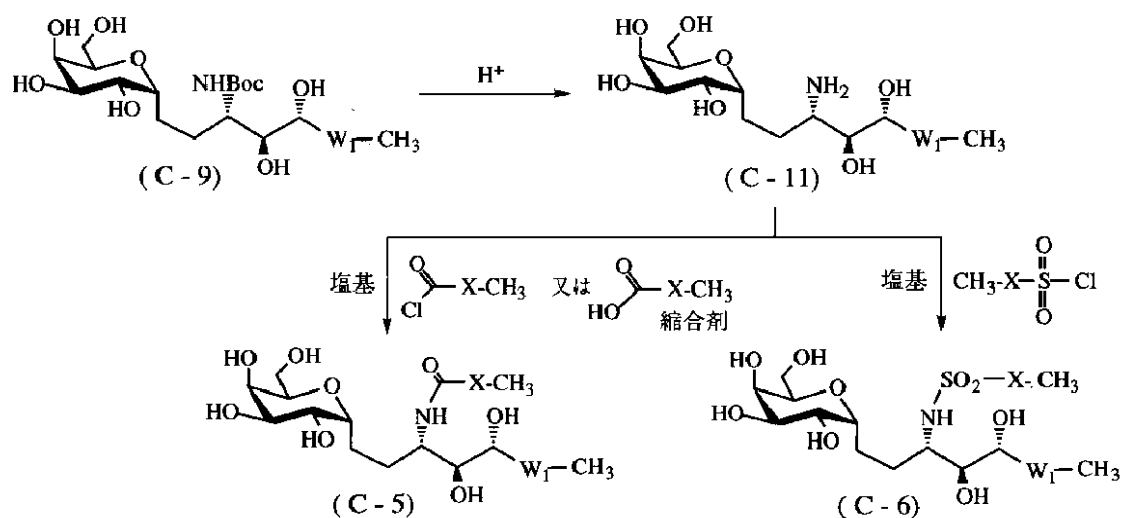
【化 20】



30

【0052】

【化 2 1】



10

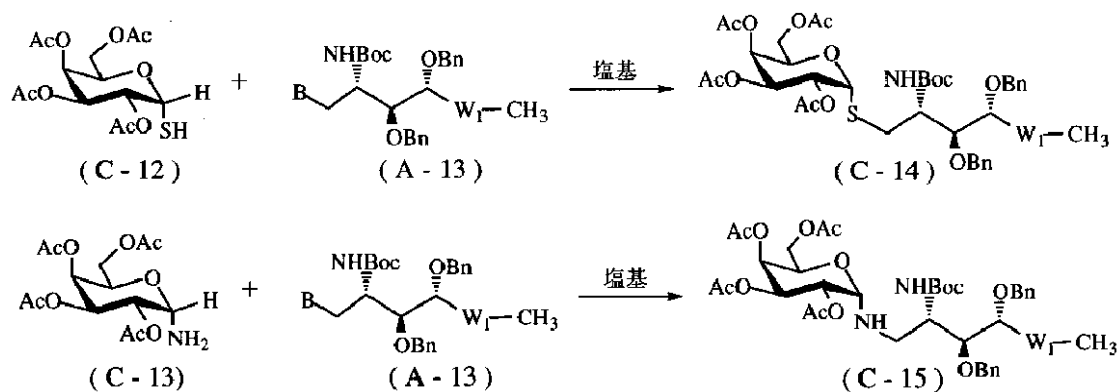
【0053】

III. (A) で得られたセラミド化合物 (A-13) と、糖誘導体 (C-12) 或いは (C-13) とを例えば Cs_2CO_3 のような塩基の存在下で、グルコシレーション反応させ、化合物 (C-14) 或いは (C-15) とする。

20

【0054】

【化 2 2】



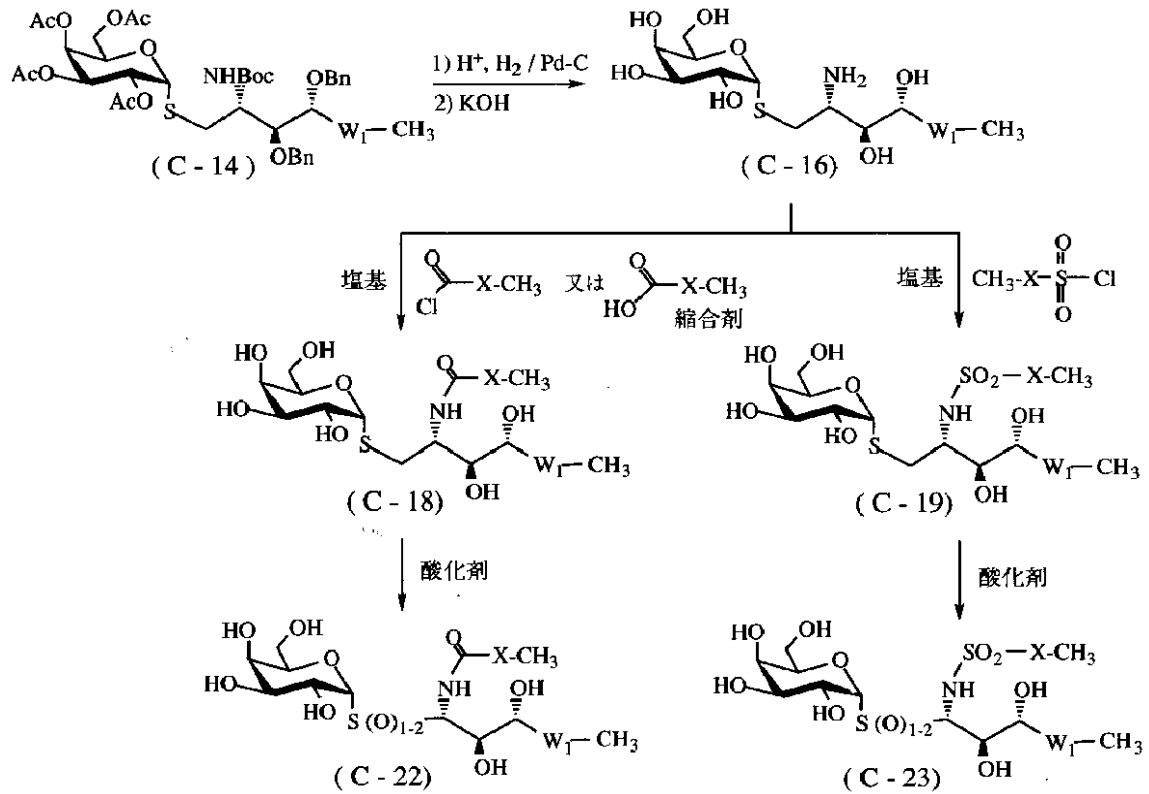
30

【0055】

化合物 (C-14) 或いは (C-15) を脱保護基し化合物 (C-16) 或いは (C-17) とした後、アミノ基を塩基存在下でアミド化、又はスルホニル化して (C-18)、(C-19) 或いは (C-20)、(C-21) とした後、場合により (C-18) 或いは (C-19) は酸化を行い、(C-22) 或いは (C-23) とする。

【0056】

【化 2 3】

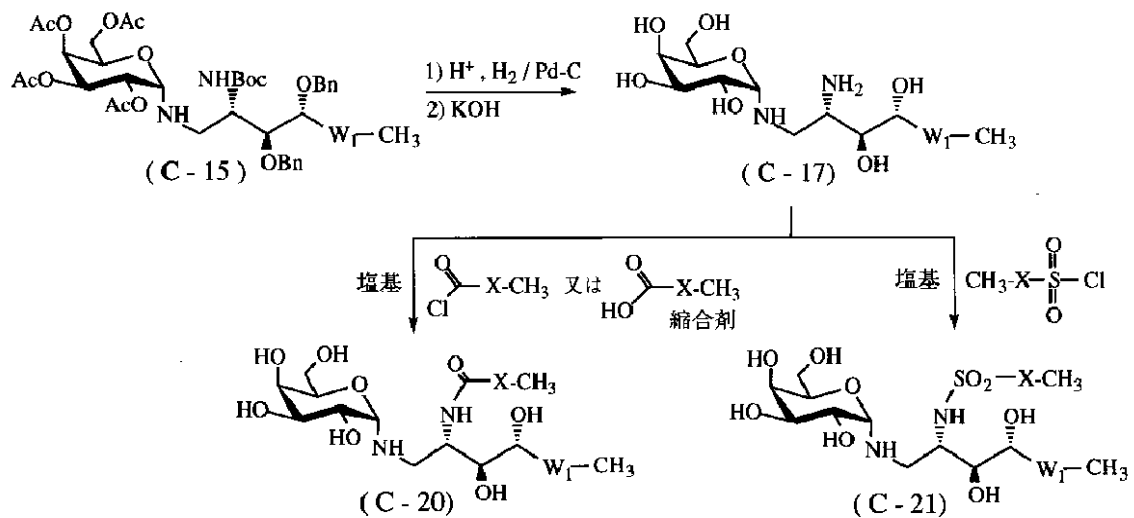


10

20

【 0 0 5 7 】

【化 2 4】



30

【 0 0 5 8 】

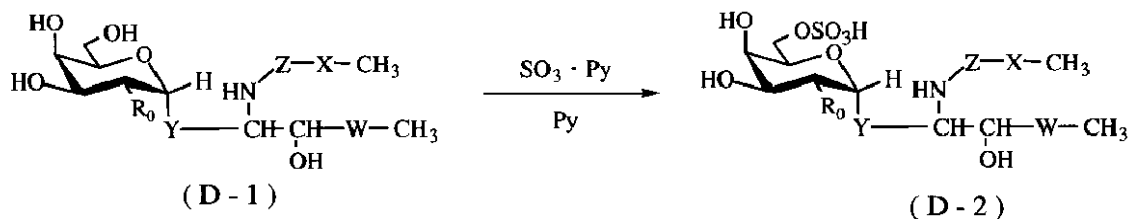
(D) 糖部の一級水酸基の修飾

I. 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物において、R が $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ の時には、化合物 (D-1) に対し、ピリジン溶液中、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ を作用させ、化合物 (D-2) とする。

【 0 0 5 9 】

40

【化 2 5】

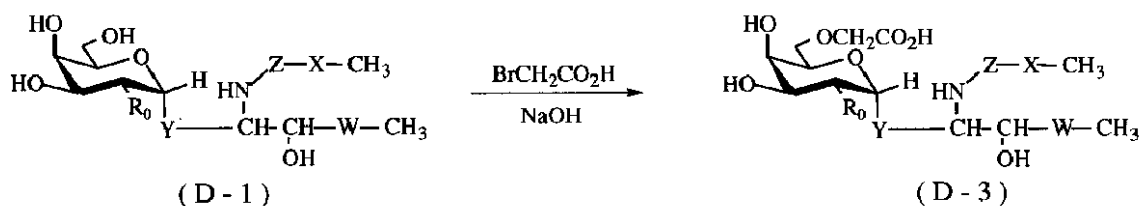


【0060】

II. 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物において、Rが $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ のときには、化合物(D-1)に対し、NaOH存在下 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ を作用させ化合物(D-3)とする。

【0061】

【化 2 6】

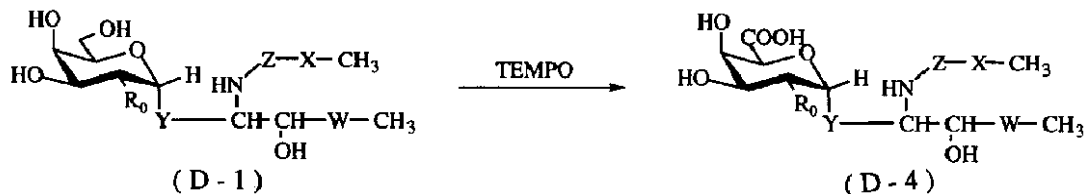


【0062】

III. 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物において、Rが $-\text{CO}_2\text{H}$ の時には、化合物(D-1)の一級水酸基を酸化剤(例えばTEMPO=2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル等)によりカルボン酸へ酸化することで化合物(D-4)とする。

【0063】

【化 2 7】



【0064】

本発明の一般式(I)で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、1種又は2種以上を有効成分として、ヒト又は哺乳動物に投与することができる。また、本発明の化合物は、そのまま或いは公知の製剤技術により、注射剤、粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、トローチ、ドライシロップ、リポゾーム製剤などに製剤化されることができる。具体的な本発明化合物の投与量、投与回数は患者の症状、年齢、体重等により適量が決定されなければならない。

【0065】

(試験例)

以下に抗腫瘍活性、免疫賦活活性についての薬理試験例を挙げる。

1. リンパ球混合培養反応

BALB/cマウスの脾臓より取り出した脾臓細胞を10%FCSを含むRPMI1640培養液を用いて各々 2×10^6 個/mLに調整した。96穴プレートを用い上記両細胞浮遊液各100 μL /well及びサンプル(10 μL /well)を加え、3日間37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 の条件下で培養を行った後、3H-チミジン(3H-TdR)0.5 μCi /wellを加えた。そして6時間後に細胞のハーベストを行い、液体シンチレーションカウンターにより ^3H -TdRの取り込みを測定した。すなわち、マウス脾臓リンパ

10

20

30

40

50

球DNA合成を測定した。その結果を次表に示す。

【0066】

【表4】

化合物 No.	濃度 (ng/mL)	DNA 合成促進 (%)
1	1	54.6
8	1	35.4

10

【0067】

2. B16マウスメラノーマ細胞肺転移抑制作用

7週令のC57BL/6マウスに経代培養したB16マウスメラノーマ細胞(5×10⁵ cells)を尾静脈から注射した。翌日、各種濃度に調製した化合物溶液を尾静脈から注射し、B16マウスメラノーマ細胞注射14日後に麻酔下にて肺を摘出した。肺に形成された結節数を計測し、化合物を投与しない対照と比較して、転移抑制作用を評価した。その結果を次表に示す。

【0068】

【表5】

化合物 No.	投与量 (mg/kg, p.o.)	転移抑制 (%)
1	0.001	65.3
8	1	80.8

20

【実施例】

【0069】

以下、実施例及び参考例により、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

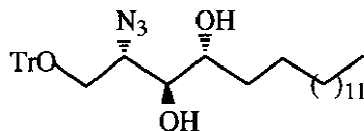
30

参考例1

(2S, 3S, 4R) - 2 - アジド - 1 - O - トリフェニルメチル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物15) の製造例

【0070】

【化28】



40

【0071】

(2S, 3S, 4R) - 2 - アジド - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール 491 mg をピリジン 15 mL に溶解し、トリフェニルメチルクロライド 439 mg、ジメチルアミノピリジン 5 mg を加え、70℃で8時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、酢酸エチル層を水洗い、飽和炭酸ナトリウム、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して (化合物15) 421 mg を得る。

Mass (ESI) m/z : 609 [(M+Na+H)⁺].

IR (neat, cm⁻¹) : 3412, 2908, 2848, 1449, 1215, 1071.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.32, 6.35Hz), 1.24 ~ 1.56 (m, 26H), 1.81 (d, 1H, J=5.

50

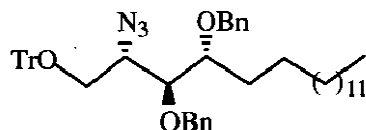
37Hz)、2.35(d、1H、J=5.37Hz)、3.40~3.66(m、5H)、7.23~7.48(m、15)。

参考例 2

(2S, 3S, 4R) - 2 - アジド - 1 - O - トリフェニルメチル - 3, 4 - ジ - O - ベンジル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物 16) の製造例

【0072】

【化29】



10

【0073】

(2S, 3S, 4R) - 2 - アジド - 1 - O - トリフェニルメチル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物 15) 586 mg をジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、0 で攪拌する。そこへ水酸化ナトリウム 105 mg を加え、室温で 40 分間攪拌する。次にベンジルブロミド 0.25 mL を滴下し、室温で 18 時間攪拌する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗い、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製して (化合物 16) を 574 mg 得る。

Mass (ESI) m/z : 783 [(M⁺+H₂O+H⁺-1)⁺].

20

IR (neat, cm⁻¹) : 2914, 2848, 1449, 1086, 1029, 744.

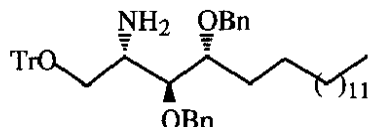
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88(t, 3H, J=7.32, 6.35Hz), 1.23~1.54(m, 26H), 3.34~3.76(m, 5H), 4.41~4.58(m, 4H), 7.07~7.45(m, 25H).

参考例 3

(2S, 3S, 4R) - 2 - アミノ - 1 - O - トリフェニルメチル - 3, 4 - ジ - O - ベンジル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物 17) の製造例

【0074】

【化30】



30

【0075】

(2S, 3S, 4R) - 2 - アジド - 1 - O - トリフェニルメチル - 3, 4 - ジ - O - ベンジル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物 16) 153 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、0 で攪拌し、そこへリチウムアルミニウムヒドロライド 11 mg を加え 30 分間攪拌し、室温まで昇温し 2 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、セライトろ過する。ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、(化合物 17) 104 mg を得る。

40

Mass (ESI) m/z : 739 [(M⁺+H+1)⁺].

IR (neat, cm⁻¹) : 3052, 3022, 2914, 1737, 1449.

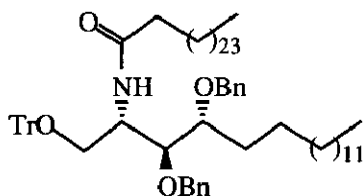
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88(t, 3H, J=6.83, 6.89Hz), 1.24~1.63(m, (C H₂)₁₃), 3.13~3.14(m, 2H), 3.46~3.66(m, 3H), 4.39~4.67(m, 4H), 7.10~7.42(m, 25H).

参考例 4

(2S, 3S, 4R) - 2 - (ヘキサコサノイルアミノ) - 1 - O - トリフェニルメチル - 3, 4 - ジ - O - ベンジル - 1, 3, 4 - オクタデカントリオール (化合物 18) の製造例

【0076】

【化 3 1】



【0077】

セロチン酸 5.6 mg をジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、そこへ 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールモノヒドレート 21 mg, N-エチルモルホリン 0.02 mL, 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドクロライド 27 mg を加え室温で 1 時間攪拌する。そこへ (2S, 3S, 4R)-1-アミノ-1-O-トリフェニルメチル-3,4-ジ-O-ベンジル-1,3,4-オクタデカントリオール (化合物 17) 104 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した後、60℃ にて 2 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、5% 塩酸、水洗い、5% 水酸化ナトリウム、水洗い、飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して、(化合物 18) 135 mg を得る。

Mass (ESI) m/z : 1157 [(M+K+H)⁺].

IR (neat, cm⁻¹) : 3022, 2902, 2848, 1656, 1494, 1452.

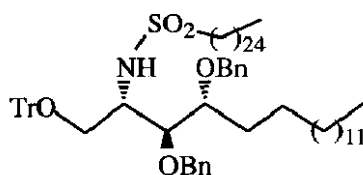
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 6H, J=6.83, 6.84 Hz), 1.24~1.57 (m, 72H), 1.92 (t, 2H, J=7.81, 7.33 Hz), 3.29 (dd, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.46~3.49 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J=6.84, 2.93 Hz), 4.99~4.80 (abq+S, 4H, J=11.71, 11.72 Hz), 5.58 (d, 1H, J=8.79 Hz), 7.20~7.38 (m, 25H).

参考例 5

(2S, 3S, 4R)-2-(ペンタコサンスルホンアミド)-1-O-トリフェニルメチル-3,4-ジ-O-ベンジル-1,3,4-オクタデカントリオール (化合物 19) の製造例

【0078】

【化 3 2】



【0079】

(2S, 3S, 4R)-2-アミノ-1-O-トリフェニルメチル-3,4-ジ-O-ベンジル-1,3,4-オクタデカントリオール (化合物 17) 514 mg を CH₂Cl₂ (6 mL) に溶解し、0℃ に冷却してトリエチルアミン 0.15 mL とペンタコサニルスルホンクロリド 314 mg を加えて室温に戻し、12 時間攪拌する。反応液に水を加えてクロロホルム抽出 (50 mL × 2) して芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して (化合物 19) 530 mg を無色油状物として得る。

IR (neat, cm⁻¹) : 3274, 2908, 1452, 1323, 1215, 1140, 1068, 753.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (6H, t, CH₃), 1.18~1.65 (72H, m, CH₂), 2.80 (2H, m, CH₂), 3.42 (2H, d, CH₂), 3.62 (1H, m, CH), 3.79~3.80 (2H, m, CH), 4.41~4.71 (5H, m, ベンジル位, NH), 7.22~7.39 (25H, m, 芳香環).

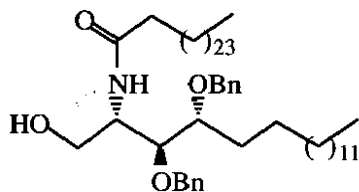
参考例 6

(2S, 3S, 4R)-2-ヘキサコサノイルアミノ-3,4-ジ-O-ベンジル-1

、 3 , 4 - オクタデカントリオール (化合物 2 0) の製造例

【 0 0 8 0 】

【 化 3 3 】



【 0 0 8 1 】

(2 S , 3 S , 4 R) - 2 - (ヘキサコサノイルアミノ) 1 - O - トリフェニルメチル - 3 , 4 - ジ - O - ベンジル - 1 , 3 , 4 - オクタデカントリオール (化合物 1 8) 1 1 7 m g をメタノール 1 . 5 m L に溶解し、トルエンスルホン酸 1 0 m g を加え室温で 3 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し飽和重槽水に注ぐ。有機層を分取し、水洗い、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して (化合物 2 0) 5 8 m g を無色結晶として得る。融点 6 7 - 6 8

Mass (ESI) m/z : 877 [(M+H)⁺].

IR (neat, cm⁻¹) : 3460, 2908.

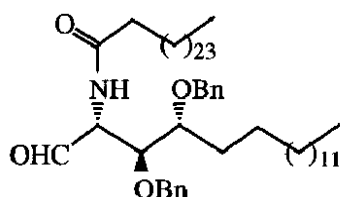
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88(t, 6H, J=6.84, 6.35Hz), 1.25~1.69(m, 72H), 1.97~2.02(m, 2H), 3.05~3.07(m, 1H), 3.59~3.62(m, 2H), 3.68~3.72(m, 2H), 3.98~4.01(m, 1H), 4.14~4.16(m, 1H), 4.45~4.72(abq, 2H, J=11.71, 11.23Hz), 4.64(abq, 2H, J=11.23, 11.24Hz), 6.04(d=1H, J=8.31Hz), 7.28~7.39(m, 10H).

参考例 7

(2 S , 3 S , 4 R) - 2 - ヘキサコサノイルアミノ - 3 , 4 - ジベンジルオキシ - オクタデカノール (化合物 2 1) の製造例

【 0 0 8 2 】

【 化 3 4 】



【 0 0 8 3 】

オキザリッククロライド 0 . 4 5 m L を塩化メチレン 3 m L に溶解し、 - 7 8 で冷却する。次にジメチルスルホキシド 0 . 1 5 m L を加え、 2 0 分間攪拌する。そこへ (2 S , 3 S , 4 R) - 2 - ヘキサコサノイルアミノ - 3 , 4 - ジ - O - ベンジル - 1 , 3 , 4 - オクタデカントリオール (化合物 2 0) 2 6 3 m g の塩化メチレン溶液 2 m L を滴下し、 1 時間攪拌する。次に - 7 8 でトリエチルアミン 0 . 4 2 m L を滴下し、室温まで昇温させ、室温で 3 0 分間攪拌する。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水洗い、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して (化合物 2 1) 1 8 9 m g を得る。

Mass (ESI) m/z : 875 [(M+H)⁺].

IR (neat, cm⁻¹) : 3382, 2902, 1710, 1499, 1048, 741.

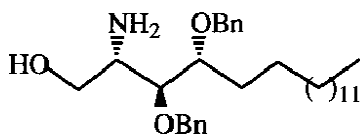
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88(t, 6H, J=6.83, 6.35Hz), 1.25~1.71(m, 72H), 1.99~2.02(m, 2H), 3.60(q, 1H), 3.92(dd, H, J=5.37, 2.44Hz), 4.49~4.61(2abq, 4H), 4.93(dd, 1H, J=7.32, 2.44Hz), 6.04(d, 1H, J=7.32Hz), 7.26~7.36(m, 10H), 9.66(S, 1H).

参考例 8

(化合物 22) の製造例

【0084】

【化35】



【0085】

(化合物 16) 1.48 g の塩化メチレン/水 (2 : 1) 溶液 12 mL に、p - トルエンスルホン酸 380 mg を加え、室温で 16 時間撹拌する。反応液を酢酸エチル 30 mL にて抽出、水洗、脱水、芒硝にて乾燥後、減圧濃縮する。残渣をテトラヒドロフラン/水 (5 : 1) 15 mL に溶解し、トリフェニンホスフィン 700 mg を加え、加熱還流 2 時間行う。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製し (化合物 22) を 520 mg 得る。

Mass (ESI) m/z : 497 [M⁺].

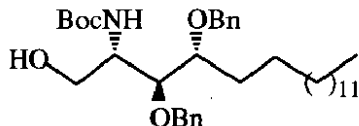
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (3H, t, J=11.8Hz)、1.18 ~ 1.36 (24H, m)、1.42 ~ 1.73 (2H, m)、3.40 ~ 3.65 (5H, m)、4.27 ~ 4.70 (4H, m)、7.21 ~ 7.38 (10H, m)。

参考例 9

(化合物 23) の製造例

【0086】

【化36】



【0087】

(化合物 22) 1.0 g のテトラヒドロフラン溶液 10 mL に、氷冷撹拌下トリエチルアミン 0.33 mL、ジ - t - ブチルジカルボネート) 0.55 mL を加え、4 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 30 mL にて抽出、水洗、脱水、芒硝にて乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し (化合物 23) を 960 mg 得る。

Mass (ESI) m/z : 585 [(M+H)⁺].

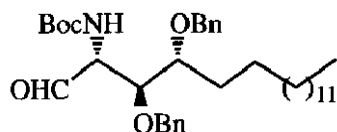
¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (3H, m)、1.26 ~ 1.30 (24H, m)、1.43 (9H, s)、1.64 ~ 1.70 (2H, m)、2.80 (1H, bs)、3.64 ~ 4.05 (5H, m)、4.53 ~ 4.75 (4H, m)、5.10 (1H, m)、7.27 ~ 7.38 (10H, m)。

参考例 10

(化合物 24) の製造例

【0088】

【化37】



【0089】

ジメチルスルホキシド 0.77 mL の塩化メチレン溶液 10 mL に - 78 撹拌下、2 M オキサリルクロリドの塩化メチレン溶液 4.0 mL を滴下する。15 分間撹拌した後、(化合物 23) 1.17 g の塩化メチレン溶液 10 mL を滴下し、30 分間撹拌する。こ

10

20

30

40

50

れにトリエチルアミン 2.1 mL を滴下し、室温まで昇温する。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチル 30 mL にて抽出、水洗、脱水、芒硝にて乾燥後、減圧濃縮を行い、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）にて精製し（化合物 24）を 680 mg 得る。

Mass (ESI) m/z : 583 $[M^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.87(3H, m)、1.27 ~ 1.31(24H, m)、1.44(9H, s)、3.64 ~ 4.08(5H, m)、4.55 ~ 4.72(4H, m)、7.27 ~ 7.40(10H, m)、9.83(1H, s).

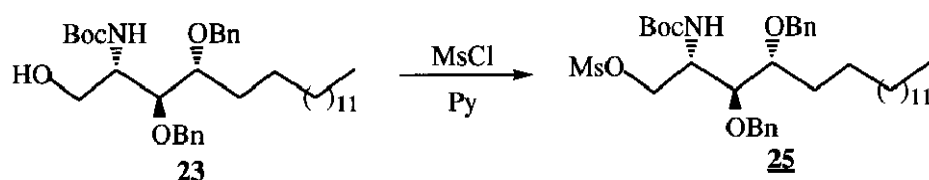
参考例 1 1

(2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ベンジルオキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メタンスルホニルオキシ - オクタデカン (化合物 25) の製造例

10

【0090】

【化38】



【0091】

(2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ベンジルオキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - オクタデカントリオール (化合物 23) 100 mL をピリジン 2 mL に溶解し、室温にてメタンスルホニルクロリド 15 μL を加えて 3 時間攪拌する。酢酸エチル 50 mL で希釈し、飽和硫酸銅水溶液で 2 回洗浄して、芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）で精製し、(化合物 25) 108 mg を無色油状物として得る。

20

Mass (ESI) m/z : 676 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88(3H, t,), 1.26 ~ 1.68(35H, m)、2.88(3H, s)、3.59(1H, m) 3.67(1H, m)、4.05(1H, m,) 4.43(2H, m)、4.51 ~ 4.82(5H, m)、7.29 ~ 7.36(10H, m).

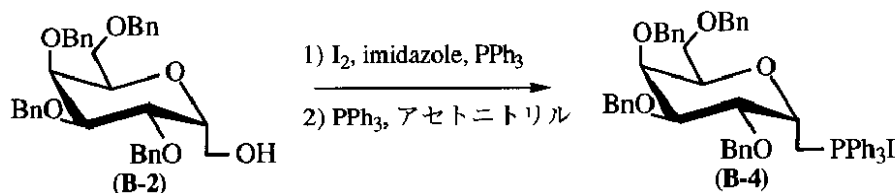
参考例 1 2

α - (2, 3, 4, 6 - テトラベンジルガラクトピラノシル) メチルホスホニウムヨーダイドの製造例 (化合物 B - 4)

30

【0092】

【化39】



【0093】

40

α - 2, 3, 4, 6 - テトラベンジルガラクトピラノシルメタノール (B - 2) 5.2 g 4 A モレキュラーシーブス 10 g のベンゼン溶液 120 mL にトリフェニルホスフィン 3.7 g、イミダゾール 1.9 g、ヨウ素 3.6 g を加え、室温にて 1 時間攪拌する。反応液にエーテル 150 mL を加える過、ろ液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）にて精製し、 α - (2, 3, 4, 6 - テトラベンジルガラクトピラノシル) メチルヨーダイド 2.7 g を得る。これとトリフェニルホスフィン 1.57 g のアセトニトリル溶液 20 mL を 18 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、(化合物 B - 4) 2.7 g を得る。

Mass (ESI) m/z : 944 $[M+H_2O]^+$.

50

IR (neat, cm^{-1}) : 3004, 2914, 1584, 1452, 1357, 1215, 1026, 915.

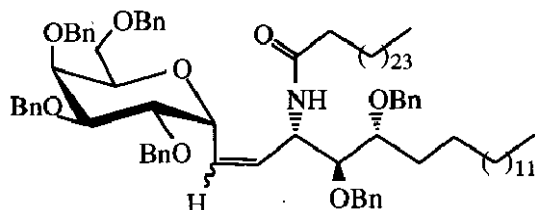
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.30(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.42(1H, dd, $J=8.2, 2.8\text{Hz}$), 3.97 ~ 4.83(15H, m), 7.17 ~ 7.86(35H, m).

参考例 1 3

化合物 2 6 の製造例

【 0 0 9 4 】

【 化 4 0 】



10

【 0 0 9 5 】

α - (2 , 3 , 4 , 6 - テトラベンジルガラクトピラノシル) メチルホスホニウムヨー
 ダイド (B - 4) 5 2 0 m g のテトラヒドロフラン : ヘキサメチルホスホリクトリアミ
 ド (2 : 1) 溶液 3 0 m L に、 4 A モレキュラーシーブス 5 0 0 m g を加え、 - 4 0 で
 攪拌下、 *n* - B u L i ヘキサン溶液 0 . 3 5 m L を滴下し、 3 0 分間攪拌する。これに (2 S , 3 S , 4 R) - 2 - ヘキサコサノイルアミノ - 3 , 4 - ジベンジルオキシ - オクタ
 デカナール (化合物 2 1) 4 9 0 m g のテトラヒドロフラン溶液 4 . 0 m L を滴下し、 - 1
 0 まで昇温する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、酢酸エチル 3 0 m L
 $\times$ 2 回抽出する。水洗い、脱水乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (*n* - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、 (化合物 2 6) 1 1 0 m g
 を得る。

20

Mass (ESI) m/z : 1397 [$M^+ + 1$].

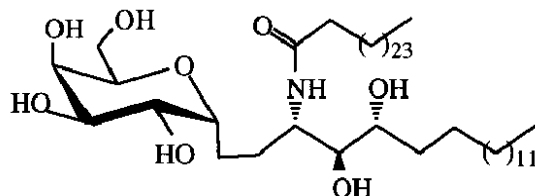
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.10 ~ 1.82(76H, m), 1.58 ~ 1.65(2H, m), 3.40
 (1H, dd, $J=4.8, 8.2\text{Hz}$), 3.52 ~ 3.64(2H, m), 3.88(1H, dd, $J=4.6, 10.2\text{Hz}$), 3.80 ~ 5.
 10(14H, m), 6.09(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.63(2H, m), 7.11 ~ 7.36(30H, m).

参考例 1 4

(3 ' S , 4 ' S , 5 ' R) - 3 ' - N - ヘキサコサノイルアミノ - 4 ' , 5 ' , - ヒ
 ドロキシノナデカン - α - C - D - ガラクトジラノシド (化合物 1) の製造例

【 0 0 9 6 】

【 化 4 1 】



40

【 0 0 9 7 】

(化合物 2 6) 1 1 0 m g のエタノール溶液 1 0 m L に、 2 0 % 水酸化パラジウム 2 0
 m g、 4 - メチルシクロヘキセン 1 . 0 m L を加え、水素気流下 6 時間加熱還流を行う。
 反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロ
 ホルム : メタノール = 5 : 1) にて精製し、 (化合物 1) 2 . 1 m g を得る。

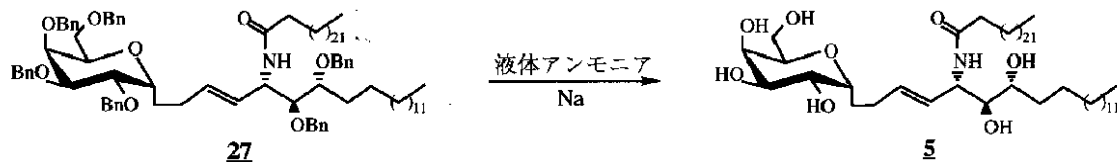
Mass (ESI) m/z : 855 [$M^+ - H$].

参考例 1 5

化合物 5 の製造例

【 0 0 9 8 】

【化 4 2】



【 0 0 9 9 】

50 mL のナス型フラスコに液体アンモニアを取り、(- 7 8 冷却)そこへ(化合物 2 7) (1 0 0 m g / E t h e r 2 m L) 5 m L 入れる。次に Na を加え、青色になるまで加え、そのまま 1 時間 - 7 8 で攪拌する。塩化アンモニウム粉末を加え、室温で放置する。T H F 3 0 m L を加えろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ : M e O H = 1 0 : 1) で精製し、(化合物 5) を 3 5 m g (収率 5 4 . 3 %) 得る。融点 = 4 4 - 4 6

10

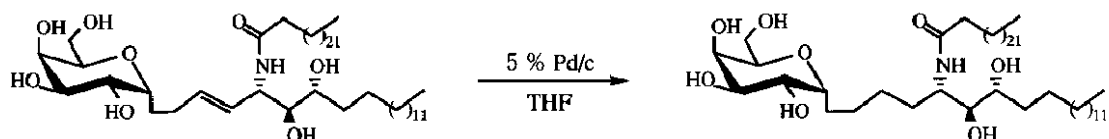
IR (neat, cm⁻¹) : 3400、2930、2860、1638、1100.

参考例 1 6

化合物 7 の製造例

【 0 1 0 0 】

【化 4 3】



20

【 0 1 0 1 】

50 mL のナス型フラスコに(化合物 5) 2 5 m g 、 T H F 2 m L 、 5 % パラジウム - 炭素 1 m g で水素気流下、室温で 4 0 分攪拌する。反応液をろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ : M e O H = 1 0 : 1) で精製して(化合物 7) 1 0 m g (収率 4 0 %) を白色結晶として得る。融点 = 1 4 2 - 1 4 4

Mass (ESI) m/z : 855 [M⁺-2].

IR (neat, cm⁻¹) : 3352、2902、1593、1467、1206.

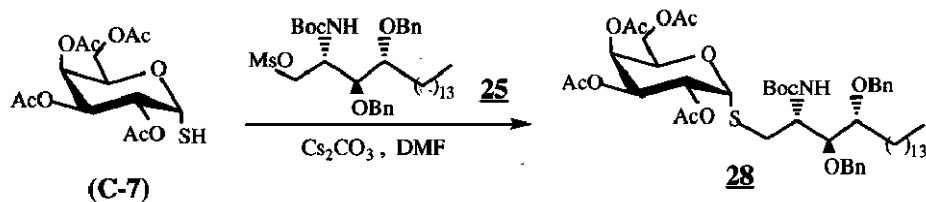
30

実施例 1

化合物 2 8 の製造例

【 0 1 0 2 】

【化 4 4】



40

【 0 1 0 3 】

2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - 0 - アセチル - 1 - チオ - α - D - ガラクトピラノース (C - 7) 7 0 m g を D M F 5 m L に溶解し、室温で炭酸セシウム 6 3 m g とメタンスルホン体 (化合物 2 5) 1 0 8 m g を加えて 8 0 にて 3 時間攪拌する。酢酸エチル 5 0 m L で希釈し、水で洗浄 (2 回) して、芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製し、(化合物 2 8) 2 8 m g を無色油状物として得る。

Mass (ESI) m/z : 944 [M+H]⁺.

IR (neat, cm⁻¹) : 3370、2914、1746、1497、1368、1224、1164、1053、750.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.88(3H, t)、1.26~1.64(35H, m、C H ₂)、1.99~2.09(12H, m)、2.88

50

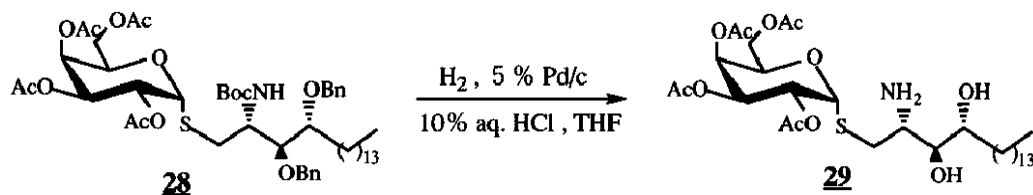
~ 3.12 (2H, m)、3.56 ~ 5.67 (15H, m)、7.26 ~ 7.36 (10H, m).

実施例 2

化合物 29 の製造例

【 0 1 0 4 】

【 化 4 5 】



10

【 0 1 0 5 】

(化合物 28) 28 mg を THF 2 mL に溶解し、10% 塩酸水溶液 1 mL を加えた後、5% パラジウム - 炭素 20 mg を加えて水素気流下、室温で 6 時間撹拌する。触媒をセライトろ過にてろ別した後、THF で洗浄し、ろ液を芒硝で脱水する。ろ過し、濃縮して (化合物 29) 16 mg を淡黄色油状物として得た。

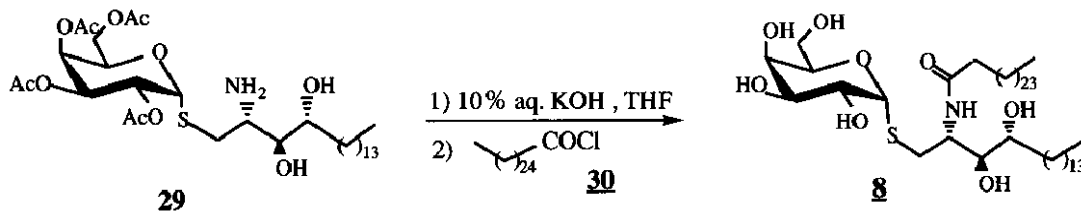
得られた化合物をそのまま次の反応に用いた。

実施例 3

化合物 8 の製造例

【 0 1 0 6 】

【 化 4 6 】



20

【 0 1 0 7 】

(化合物 29) 16 mg を THF 2 mL に溶解し室温で 10% 水酸化カリウム水溶液 1 mL を加えて 1 時間撹拌する。反応液を 0 に冷却した後、酸クロリド (化合物 30) 0.4 mL を加えて 15 分撹拌する。THF 10 mL で希釈し、芒硝で脱水した後、ろ過し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) で精製し、(化合物 8) 7 mg を無色結晶で得た。

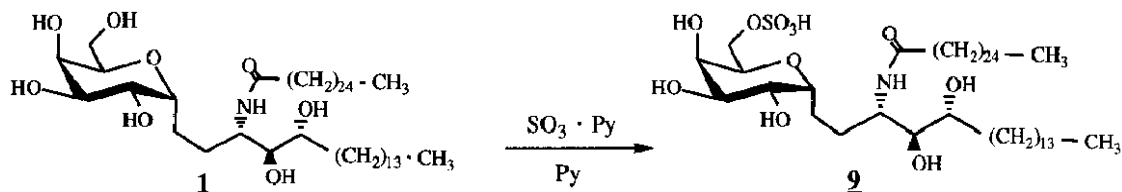
Mass (ESI) m/z : 875 $[M+H]^+$.

参考例 17

化合物 9 の製造例

【 0 1 0 8 】

【 化 4 7 】



40

【 0 1 0 9 】

(化合物 1) 14 mg のピリジン溶液 0.5 mL に三酸化イオウピリジン錯体 7.6 mg を加え、室温で 16 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラム (水 : メタノール = 98 : 2) にて精製し、(化合物 9) を 8 mg 得る。

50

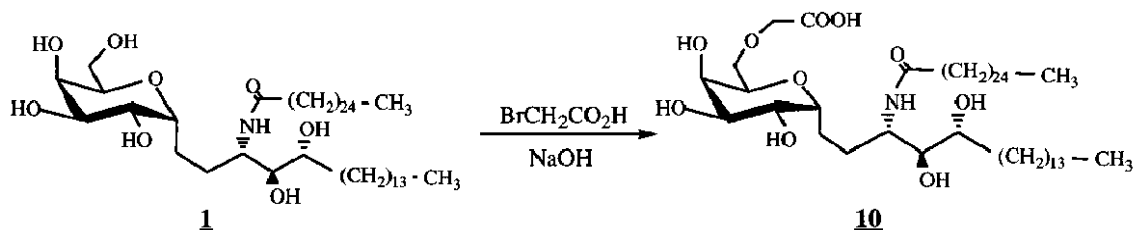
Mass (ESI) m/z : 925[M+H]

参考例 18

化合物 10 の製造例

【0110】

【化48】



10

【0111】

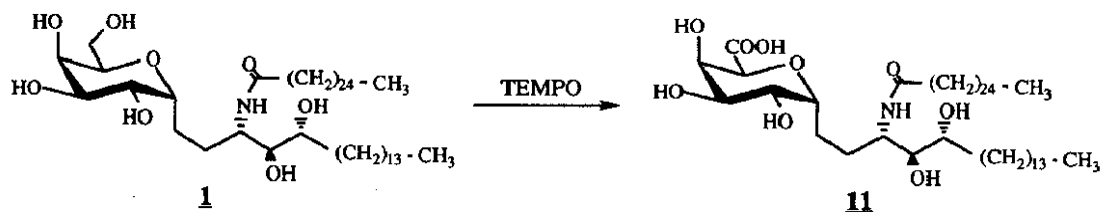
(化合物 1) 1.6 mg のテトラヒドロフラン溶液 1.0 mL に氷冷撹拌下水素化ナトリウム 1 mg を加え、室温にて 30 分間撹拌する。これにプロモ酢酸 1 mg を加え、60 まで加湿し、4 時間撹拌する。反応液に飽和塩化アンモニア水 200 mL を加え、反応液を減圧濃縮する。残渣をショートカラムにて精製し、(化合物 10) を 0.8 mg を得る。

Mass (ESI) m/z : 914[M+H].

参考例 19

【0112】

【化49】



20

【0113】

(化合物 1) 4.5 mg のアセトニトリル溶液 1 mL に氷冷撹拌下、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシラジカル (TEMPO), 次亜塩素酸ナトリウム、臭化カリウムを加え、室温で 2 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し、ショートカラムにて精製し、化合物 11 を 2.8 mg 得た。

Mass (ESI) m/z : 869[M+H]⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.90(6H, m), 1.19 ~ 1.42(76H, m), 1.58(4H, m), 1.70(2H, m), 3.48 ~ 4.33(8H, m)

参考例 20

(化合物 2) は参考例 15 に従い、合成することができる。

参考例 21

(化合物 3) は参考例 5、6、7、及び参考例 13、14 に従い、合成することができる。

30

参考例 22 ~ 23

(化合物 4) 及び (化合物 6) は、参考例 13、14、15 に従い合成することができる。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 柳沢 隆
長野県更埴市稲荷山元町 1 6 5 2 - 3
- (72)発明者 二村 雅之
長野県上田市中之条 6 1 0 - 2
- (72)発明者 野田 淳
長野県長野市三輪田町 1 3 1 0 - 4 5 1
- (72)発明者 富山 剛
長野県埴科郡坂城町大字坂城 1 1 1 3 番地

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 国際公開第 9 3 / 0 0 5 0 5 5 (WO , A 1)
独国特許出願公開第 0 4 0 2 5 3 3 0 (DE , A 1)
国際公開第 9 2 / 0 1 2 9 8 6 (WO , A 1)
Tetrahedron Letters , 1 9 9 3 年 , Vol.34, No.7 , pp.1181-1184
Carbohydrate Research , 1 9 9 5 年 , Vol.269, No.1 , p.89-98

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
CA / REGISTRY (STN)