

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-532894

(P2012-532894A)

(43) 公表日 平成24年12月20日 (2012. 12. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 309/28 (2006. 01)	C O 7 D 309/28 C S P	4 C O 6 2
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 31/16 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/351 (2006. 01)	A 6 1 P 31/16	4 C O 8 6
C 0 7 D 498/04 (2006. 01)	A 6 1 K 31/351	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-519850 (P2012-519850)	(71) 出願人	504317503
(86) (22) 出願日	平成22年7月16日 (2010. 7. 16)		グリフィス ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月9日 (2012. 3. 9)		オーストラリア国, クイーンズランド州 4
(86) 国際出願番号	PCT/AU2010/000905		1 1 1, ナタン, ケッセルス・ロード (番
(87) 国際公開番号	W02011/006208		地なし)
(87) 国際公開日	平成23年1月20日 (2011. 1. 20)	(74) 代理人	100087701
(31) 優先権主張番号	2009903329		弁理士 稲岡 耕作
(32) 優先日	平成21年7月16日 (2009. 7. 16)	(74) 代理人	100101328
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		弁理士 川崎 実夫
		(74) 代理人	100149766
			弁理士 京村 順二
		(72) 発明者	フォン イツスタイン, マーク
			オーストラリア, クイーンズランド州 4
			2 2 1, パーム ビーチ, タレバッジェラ
			ドライブ 2 / 6 8 番地
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗インフルエンザ薬

(57) 【要約】

【課題】 1 5 0 - ループの「開いた」形態を有する、A型インフルエンザウイルスグループ1シアリダーゼに結合する新規な化合物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、A型インフルエンザウイルスグループ(1)シアリダーゼを選択的に阻害する化合物、および潜在的な抗インフルエンザ薬に関する。

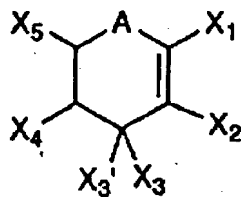
【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (I) :

【化 26】



I

10

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

(式中、

A は、O、S または NR_1 であり；

(ここで、 R_1 は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアシル、または随意に置換されたスルホニルである)；

X_1 は、 CO_2H 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、 SO_2H 、 SO_3H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ または テトラゾール であり；

X_2 は、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、 OR_2 、 SR_2 、 $\text{NR}_2\text{R}_2'$ または 置換されている トリアゾール であり、

(ここで、 R_2 および R_2' は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキルまたは随意に置換されたアルケニルから独立して選択され、

または R_2' は水素である)；

X_3 および X_3' は、水素、 R_3 、ハロゲン、 CN 、 OR_3 、 $\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $\text{NHC}(\text{NR}_3)\text{N}(\text{R}_3)_2$ 、 N_3 、 SR_3 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH})-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_3\text{R}_3'$ および 随意に置換された トリアゾール から独立して選択され、

または、 X_3 および X_3' は、まとめて $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}_3$ または $=\text{CH}-\text{R}_3$ であり、

(ここで、 R_3 および R_3' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ から独立して選択され、

ここで、 R_8 は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される)；

X_4 は、 $\text{NR}_4\text{R}_4'$ 、 OR_4 、 SR_4 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$ 、 CHR_4NO_2 、 CHR_4CN 、 $\text{CHR}_4\text{R}_4'$ 、または CH_2NHR であり、

(ここで、 R_4 および R_4' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたチオアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたヘテロアリール、および随意に置換されたヘテロシクリルから独立して選択される)；

X_5 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置

40

50

換されたヘテロシクリル、 $-C(O)R_5$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5'$ 、 $-P(O)(OR_5)(OR_5')$ 、 $-P(O)(OR_5)(NR_5R_5')$ 、 $-P(O)(NR_5R_5')_2$ 、 CN 、 OR_6 、アジド、 NHR_6 、 NR_6R_6' 、 SR_6 、または随意に置換されたトリアゾールであり、

(ここで、 R_5 および R_5' は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、またはヘテロアリールから独立して選択される)；および

R_6 および R_6' は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される。)

10

【請求項 2】

A は O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X_1 は、 CO_2H または $P(O)(OH)_2$ 、またはそのエステルである、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 は CO_2H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

X_2 は、アルキル、アラルキル、アルケニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたアルケニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 6】

X_2 は、 OR_2 、 SR_2 、 NR_2R_2' である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

X_3' は水素であり、および X_3 は、 R_3 、 OR_3 、 NR_3R_3' 、 $NHC(NR_3)N(R_3)_2$ 、 N_3 、 SR_3 、および随意に置換されたトリアゾールから選択され、

ここで、 R_3 および R_3' は、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-C(O)R_8$ 、または $-S(O)_2R_8$ から独立して選択され、

30

ここで、 R_8 は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

X_4 は、 $-NR_4R_4'$ であり、 R_4 は、随意に置換されたアシルであり、および R_4' は水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_4 はアシルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

X_5 は、 CH_2YR_7 、 $CHYR_7CH_2YR_7$ 、または $CHYR_7CHYR_7CH_2YR_7$ を示し、

40

ここで、Y は、O、S、または NR_7' であり、および X_5 基中の一連の Y 部分は、同じかもしくは異なり、または

置換基 YR_7 は、 $=O$ 、 $=N-OR_7$ 、または $=CHR_7$ であり、または

2 個の隣り合う YR_7 基は、一緒になって、O、S および N から選択される少なくとも 1 個の複素原子を随意に含み、および随意に置換された、とくにエポキシド、アジリジン、5 または 6 員環エーテル基である環構造の一部を形成し、

および、 R_7 および R_7' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアラルキル、お

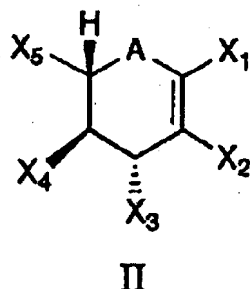
50

よび随意に置換されたアルケニルから独立して選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (I I) の化合物。

【化 2 7】



10

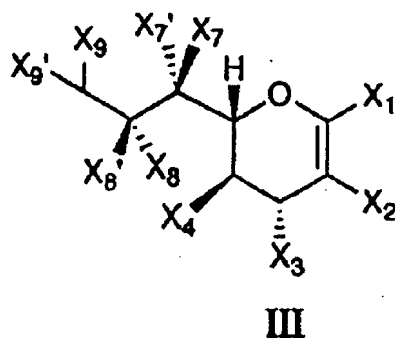
(式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義するとおりである。)

【請求項 1 2】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (I I I) の化合物。

20

【化 2 8】



30

(式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義するとおりであり、

X_7 および X_7' の 1 つは、水素であり、

X_8 および X_8' の 1 つは、水素であり、

X_9 および X_9' の 1 つは、水素であり、および

X_7 、 X_7' 、 X_8 、 X_8' 、 X_9 、および X_9' は、同じかまたは異なり、および H、OR₇、NR₇R_{7'}、SR₇、または随意に置換されたトリアゾールから選択され、または

40

X_7 および X_7' 、 X_8 および X_8' または X_9 および X_9' は一緒になって、=O または =N-OR₇ を形成する。)

【請求項 1 3】

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒド

50

ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4 , 4 - ジメチルペン - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - O - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4 , 4 - ジメチルペン - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - シクロヘキシル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - シクロヘキシル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - フェニル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - フェニル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (p - トリル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8 d , R = 4 - C H ₃ P h)、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (p - トリル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - ナフチル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - ナフチル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 3 - C - (3 ' - アセトキシプロピル) - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 3 - C - (3 ' - ヒドロキシプロピル) - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロベニル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2

10

20

30

40

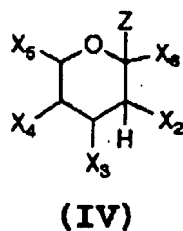
50

- エノナート、
 メチル 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロ
 プ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、
 メチル 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 8 , 9 - O - イ
 ソプロピリデン - 3 - C - (プロプ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノ
 ン - 2 - エノナート、
 メチル 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル
 - 8 , 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロプ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ -
 D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、
 メチル 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル 10
 - 8 , 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロプ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ -
 D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、
 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 3 -
 C - (プロプ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、
 2 - メチル - (メチル 7 , 8 , 9 - トリ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5
 - ジデオキシ - 3 - C - (プロプ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - タロ - ノン - 2
 - エノナート) - [4 , 5 - d] - 2 - オキサゾリン、
 メチル 5 - アセトアミド - 7 , 8 , 9 - トリ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 4
 - アジド - 3 - C - (プロプ - 2 ' - エニル) - 3 , 4 , 5 - トリデオキシ - D - グリセ
 ロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、 20
 メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
 ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エ
 ノナート、
 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D -
 グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、
 メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
 ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - (2 ' - アジドエチル) - D - グリセロ - D - ガラク
 ト - ノン - 2 - エノナート、および
 メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
 ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - [2 ' - (4 ' ' - イソブチル - [1 ' ' , 2 ' ' , 30
 3 ' '] トリアゾール - 1 ' ' - イル) エチル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン -
 2 - エノナート、
 からなる群から選択される化合物。
- 【請求項 14】
- 請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のいずれか 1 つまたは複数の化合物の多価提示で
 ある化合物であって、リンカーを介して多価テンプレートに結合されている前記化合物を
 複数含む化合物。
- 【請求項 15】
- 請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物と、医薬的に許容しうる担体と、を含む
 医薬組成物。 40
- 【請求項 16】
- 対象のインフルエンザを予防または治療する方法であって、前記対象に、請求項 1 ~ 1
 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む方法。
- 【請求項 17】
- インフルエンザの予防または治療のための薬品の製造における、請求項 1 ~ 14 のいず
 れか 1 項に記載の化合物の使用。
- 【請求項 18】
- インフルエンザの予防または治療における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化
 合物の使用。
- 【請求項 19】 50

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法であって

1) 一般式 (IV)

【化 29】



10

(式中、

X₂、X₃、X₄ および X₅ は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項で定義したとおりであり、

および保護基で保護されてもよく、

X₆ は、X₁ または変性されて X₁ を形成しうる官能基であり、ここで、X₆ は、C H O、C N、C H₂ O R'、チアゾールから選択することができ(ただしこれらに限定されない)、および

Z は、活性化され - 脱離を可能にすることができる基である)を提供するステップと

20

2) 一般式 (IV) の化合物から H - Z を脱離するステップと、

3) X₆ が X₁ 以外の場合、X₆ を X₁ に変換するステップと、

4) X₁、X₂、X₃、X₄ および / または X₅ を随意に官能化するステップと、

5) X₁、X₂、X₃、X₄ および / または X₅ を随意に脱保護するステップと、

を含む方法。

【請求項 20】

Z はハライドであり、および塩基性条件下で脱離が行われ、または

Z はハライドであり、および重金属試薬の存在下で脱離が行われ、または

Z はアシルオキシであり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われ、または

Z はアルコキシであり、およびアセトリシス条件化で脱離が行われ、または

30

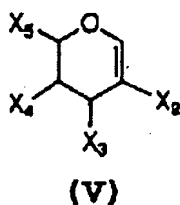
Z は亜リン酸塩であり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法であって

1) 一般式 (V) :

【化 30】



40

(式中、X₂、X₃、X₄ および X₅ は、定義したとおりであり、保護基で保護されてもよい)の化合物を提供するステップと、

2) 直接 C - 1 リチウム化、次いで前記リチウム化された化合物を E X₁ (式中、E は求電子剤であり、および X₁ は、保護基で保護されていてもよい)と反応させることによって、X₁ を一般式 (V) の化合物に導入するステップと、

50

- 3) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に官能化するステップと、
4) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に脱保護するステップと、

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、A型インフルエンザウイルスシアリダーゼを阻害する化合物、および潜在的な抗インフルエンザ薬に関する。

【背景技術】

【0002】

10

インフルエンザウイルス、とくにA型ウイルスによる感染は、20世紀に起こった3つの大流行（パンデミック）を始めとして、数世紀にわたり、ヒトの健康に重大な影響を与えている（HorimotoおよびKawaoka, 2001）。ワクチンは、インフルエンザウイルスに対して有用であるが、特定の株に対してしか効果がない。最近まで、A型インフルエンザウイルス感染の治療薬は、アダマンタン系M2イオンチャネルタンパク質阻害剤で、リマントジンおよびアマンタジンであった（非特許文献2）。しかし、両薬剤とも、重大な副作用があるばかりでなく、薬剤耐性インフルエンザウイルス株の急速な発生を招くことが報告されている。

【0003】

20

1999年から、ウイルス表面酵素シアリダーゼ（ノイラミニダーゼ、NA）の阻害剤が、A型およびB型インフルエンザウイルス感染の治療および予防に有用になっている。シアリダーゼは、インフルエンザウイルスの生活環において重要な役割を果たし、細胞表面ウイルス付着リガンドを切断することにより、感染細胞表面からのウイルス子孫の放出を促進する。シアリダーゼ活性を阻害することにより、細胞表面でウイルス子孫を凝集させ、感染の伝播を減らす結果となる（非特許文献17）。シアリダーゼの安易な抗原変異性にもかかわらず、シアリダーゼ活性部位の重要なアミノ酸（両方とも、基質と、支持フレームワーク残基とに接触している）が、1980年台半ばまで調べられたA型およびB型インフルエンザウイルスシアリダーゼのすべての株において、高度に保護されていることが分かっていた（非特許文献27）。この観察により、数多くのインフルエンザウイルスシアリダーゼの強力かつ選択的な阻害剤の設計および開発がなされた（非特許文献22）
そのうちの2つで、ザナミビル（非特許文献29）およびオセルタミビルカルボキシレート（非特許文献9）は、現在、市販されている。両阻害剤とも、A型およびB型両方のインフルエンザウイルスシアリダーゼのサブナノモルレベルの阻害剤である。オセルタミビルカルボキシレートは、現在、A型インフルエンザ（H1N1）ウイルス感染の薬理学的管理のための主な抗ウイルス治療（治療および予防）（WHOガイドライン, 2007年8月）として、WHOによって推奨され、インフルエンザの大流行の発生に備えておく計画の一部として、世界中の政府によって備蓄されている。しかし、オセルタミビルで治療された患者（非特許文献21で検証）および近年では野鳥集団の循環株において、オセルタミビルカルボキシレートに対して耐性のあるインフルエンザウイルス株が報告されている。耐性の発生により、最も広く使用されているシアリダーゼ阻害剤の効力が減少する不安から、次世代シアリダーゼ阻害剤の開発に対する研究が重要になっている。

30

40

【0004】

A型インフルエンザウイルスシアリダーゼには、グループ1（N1、N4、N5、N8）およびグループ2（N2、N3、N6、N7、N9）の2つの系統学的に区別されるグループがある（非特許文献24）。20世紀中の、ヒトに感染するA型インフルエンザウイルス株は（N7ウイルス株に感染した、少数のヒトの報告もあるが）、N1（グループ1）またはN2（グループ2）シアリダーゼを持つ（HorimotoおよびKawaoka, 2001）。グループ1のシアリダーゼを持つA型インフルエンザウイルス株は、20世紀で最も壊滅的なインフルエンザ大流行を起こした[1914年 - 1918年（H1N1）]。過去数年にわたって、H5N1株のトリインフルエンザウイルス株が、世界

50

的な関心事となり、より最近では、H1N1株が関与するインフルエンザの大流行が言明されている。最近、シアリダーゼの2つのグループは、構造的に区別されることが結晶学的に示されている（非特許文献24）。グループ1のシアリダーゼは、いわゆる「150-ループ」に顕著な配座柔軟性を有し、この150-ループは、グループ2シアリダーゼでは、常に「閉じた」形態を示している。グループ1のシアリダーゼでは、アボ構造（阻害剤も基質結合もない）において、150-ループが、「開いた」形態として見え、グループ2のシアリダーゼと比べて、より大きな潜在的活性／結合部位となる。

【0005】

今日までに報告されている、インフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害剤の構造ベースの設計は、A型インフルエンザウイルスグループ2（N2およびN9）シアリダーゼ、およびB型インフルエンザシアリダーゼからのシアリダーゼのX線結晶構造を使用して行われている。これらの阻害剤は、A型インフルエンザウイルスグループ1およびグループ2シアリダーゼの両方に同等の阻害を示すが、150-ループの「開いた」形態を持つグループ1のシアリダーゼの構造に対する結合を有効に使うために設計されたものはない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第98/21243号

【特許文献2】国際公開第2000/055149号

【特許文献3】国際公開第2002/020514号

20

【特許文献4】国際公開第99/16421号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Chapleur, Y. "Carbohydrate Mimics," Wiley-VCH, Weinheim, 1998.

【非特許文献2】Douglas R. G. J., N. Engl. J. Med. (1990) 322, 443-450

【非特許文献3】Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinay, P. (Eds), "Carbohydrates in Chemistry and Biology," Wiley-VCH, Weinheim, 2000, Vols. 1-4.

30

【非特許文献4】Falck-Pedersen, M. L.; Undheim, K., Tetrahedron (2005) 61, 6829-2835.

【非特許文献5】Florio, P.; Thomson, R. J.; Alafaci, A.; Abo, S.; von Itzstein, M., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 2065-2068.

【非特許文献6】Florio, P.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M., Carbohydr. Res. (2000), 328, 445-448.

【非特許文献7】Gyollai, V.; Schanzenbach, D.; Somsak, L.; Linker, T., Chem. Commun. (2002) 1294-1295.

40

【非特許文献8】Kiefel, M. J.; von Itzstein, M., Chem. Rev. (2002) 102, 471-490.

【非特許文献9】Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C., J. Am. Chem. Soc. (1997) 119, 681-690.

【非特許文献10】Kok, G. B.; Groves, D.; von Itzstein, M., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1999) 2109-2115.

50

【非特許文献11】Linker, T., J. Organomet. Chem. (2002) 661, 159 - 167.

【非特許文献12】Mann, M. C.; Thomson, R. J.; Dyason, J. C.; McAtamney, S.; von Itzstein, M., Bioorg. Med. Chem. (2006) 14, 1518 - 1537.

【非特許文献13】Matrosovich, M.; Matrosovich, T.; Carr, J.; Roberts, N. A.; Klenk, H. D., J. Virol. (2003) 77, 8418 - 8425.

【非特許文献14】Matrosovich, M.; Matrosovich, T.; Garten, W.; Klenk, H. D., Virol. J. (2006) 3, 63.

10

【非特許文献15】Meinke, S.; Thiem, J., Carbohydr. Res. (2008) 343, 1824 - 1829.

【非特許文献16】Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T., Bull. Chem. Soc. Jpn. (1987) 60, 631 - 636.

【非特許文献17】Palese, P.; Compans, R. W., J. Gen. Virol. (1976) 33, 159 - 163.

【非特許文献18】Paulsen, H.; Matschulat, P., Liebigs Ann. Chem. (1991) 487 - 495.

【非特許文献19】Potier, M.; Marnett, L.; Belisle, M.; Dallaire, L.; Melancon, S. B., Anal. Biochem. (1979) 94, 287 - 296.

20

【非特許文献20】Rameix-Welti, M. A.; Agou, F.; Buchy, P.; Marday, S.; Aubin, J. T.; Veron, M.; van der Werf, S.; Naffakh, N., Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50, 3809 - 3815.

【非特許文献21】Reece, P. A., J. Med. Virol. (2007) 79, 1577 - 1586.

【非特許文献22】Rich, J. R., Gehle, D., von Itzstein, M. (2007) "Design and synthesis of sialidase inhibitors for influenza virus infections." In Comprehensive Glycoscience. Kammerling, J. P., Boons, G. - J., Lee, Y. C., Suzuki, A., Taniguchi, N., Voragen, A. G. J. (Eds); Elsevier, Oxford; pp 885 - 922.

30

【非特許文献23】Roy, R., Top. Curr. Chem. (1997), 187, 241 - 274.

【非特許文献24】Russell, R. J.; Haire, L. F.; Stevens, D. J.; Collins, P. J.; Lin, Y. P.; Blackburn, G. M.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J.; Skehel, J. J., Nature (2006) 443, 45 - 49.

40

【非特許文献25】Smith, P. W.; Robinson, J. E.; Evans, D. N.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Trivedi, N.; Bethell, R. C., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999) 9, 601 - 604.

【非特許文献26】Stick, R. V. "Carbohydrates - The sweet molecules of life," Academic Press, San Diego, 2001.

【非特許文献27】Varghese, J. N.; McKimm-Breschkin, J. L.; Caldwell, J. B.; Kortt, A. A.; Colman, P. M., Proteins (1992) 14, 327 - 332.

50

【非特許文献28】von Itzstein, M.; Thomson, R. J., Top. Curr. Chem. (1997) 186, 119-170.

【非特許文献29】von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R., Nature (1993) 363, 418-423.

【非特許文献30】Zbiral, E. "Synthesis of sialic acid analogues and their behaviour toward the enzymes of sialic acid metabolism and hemagglutinin X-31 of influenza A-virus." In Carbohydrates. Synthetic methods and applications in medicinal chemistry. Ogura, H.; Hasegawa, A.; Suami, T (Eds); VCH, Weinheim; 1992, pp 304-339.

10

【非特許文献31】Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975)

【非特許文献32】The National Formulary XIV., 14th ed., Washington: American Pharmaceutical Association (1975)

20

【非特許文献33】Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis for Therapeutics (7th ed.)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、150-ループの「開いた」形態を有する、A型インフルエンザウイルスグループ1シアリダーゼに結合する新規な化合物に関する。この所見と整合して、前記化合物は、A型インフルエンザウイルスグループ1シアリダーゼの選択的阻害剤である。

30

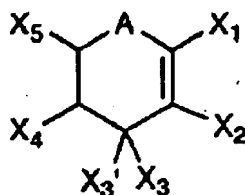
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の第一態様によれば、A型インフルエンザウイルスグループ1シアリダーゼの選択的阻害剤である一般式(I)の化合物、

【0010】

【化1】



I

40

【0011】

またはその医薬的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

(式中、

Aは、O、SまたはNR₁であり；

50

(ここで、 R_1 は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアシル、または随意に置換されたスルホニルである)；

X_1 は、 CO_2H 、 $P(O)(OH)_2$ 、 NO_2 、 SO_2H 、 SO_3H 、 $-C(O)NH_2$ または テトラゾールであり；

X_2 は、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、 OR_2 、 SR_2 、 NR_2R_2' または 置換されている トリアゾールであり、

(ここで、 R_2 および R_2' は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキルまたは随意に置換されたアルケニルから独立して選択され、

10

または R_2' は水素である)；

X_3 および X_3' は、水素、 R_3 、ハロゲン、 CN 、 OR_3 、 NR_3R_3' 、 $NHC(NR_3)N(R_3)_2$ 、 N_3 、 SR_3 、 $-O-CH_2-C(O)-NR_3R_3'$ 、 $-O-CH_2-C(NH)-NR_3R_3'$ 、 $-O-CH_2-C(S)-NR_3R_3'$ および 随意に置換された トリアゾールから独立して選択され、

または、 X_3 および X_3' は、まとめて $=O$ 、 $=N-OR_3$ または $=CH-R_3$ であり、

(ここで、 R_3 および R_3' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-C(O)R_8$ および $-S(O)_2R_8$ から独立して選択され、

20

(ここで、 R_8 は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される)；

X_4 は、 NR_4R_4' 、 OR_4 、 SR_4 、 $CH_2C(O)R_4$ 、 $CH_2C(O)OR_4$ 、 $CH_2C(O)NR_4R_4'$ 、 CHR_4NO_2 、 CHR_4CN 、 CHR_4R_4' 、または CH_2NHR_4 であり、

(ここで、 R_4 および R_4' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたチオアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたヘテロアリール、および随意に置換されたヘテロシクリルから独立して選択される)；

30

X_5 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、 $-C(O)R_5$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5'$ 、 $-P(O)(OR_5)(OR_5')$ 、 $-P(O)(OR_5)(NR_5R_5')$ 、 $-P(O)(NR_5R_5')_2$ 、 CN 、 OR_6 、アジド、 NHR_6 、 NR_6R_6' 、 SR_6 、または 随意に置換された トリアゾールであり、

(ここで、 R_5 および R_5' は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、またはヘテロアリールから独立して選択される)；および

40

R_6 および R_6' は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される)。

【0012】

本発明の第二態様によれば、それぞれ、リンカーを介して多価テンプレートに結合されている、複数の一般式(I)の化合物を含む、一般式(I)の化合物の多価提示の化合物が提供される。

本発明の第三態様によれば、一般式(I)の化合物と、医薬的に許容しうる担体とを含む医薬組成物が提供される。

50

【 0 0 1 3 】

本発明の第四態様によれば、対象のインフルエンザを予防または治療する方法であって、前記対象に、一般式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む方法が提供される。

本発明の第五態様によれば、インフルエンザの予防または治療のための薬品の製造における、一般式（Ⅰ）の化合物の使用が提供される。

本発明の第六態様によれば、インフルエンザの予防または治療における、一般式（Ⅰ）の化合物の使用が提供される。

【 0 0 1 4 】

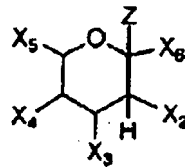
本発明の第七態様によれば、一般式（Ⅰ）の化合物を調製する方法であって、

1) 一般式（ⅠⅤ）

10

【 0 0 1 5 】

【化 2】



(Ⅳ)

20

【 0 0 1 6 】

（式中、

X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、定義したとおりであり、および保護基で保護されてもよく、

X_6 は、 X_1 または変性されて X_1 を形成しうる官能基であり、ここで、 X_6 は、 CHO 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{OR}'$ 、チアゾールから選択することができ（ただしこれらに限定されない）、および

Z は、活性化されて（脱離を可能にすることができる基である）の化合物を提供するステップと、

30

2) 一般式（ⅠⅤ）の化合物から $\text{H}-Z$ を脱離するステップと、

3) X_6 が X_1 以外の場合、 X_6 を X_1 に変換するステップと、

4) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に官能化するステップと、

5) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に脱保護するステップと、を含む方法が提供される。

【 0 0 1 7 】

一実施形態では、

Z はハライドであり、および塩基性条件下で脱離が行われ、または

Z はハライドであり、および重金属試薬の存在下で脱離が行われ、または

Z はアシルオキシであり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われ、または

40

Z はアルコキシであり、およびアセトリシス条件下で脱離が行われ、または

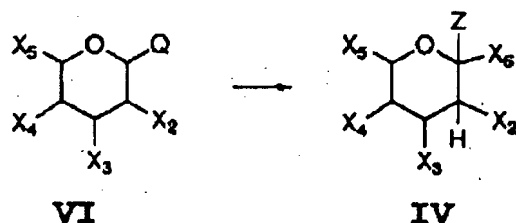
Z は亜リン酸塩であり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われる。

【 0 0 1 8 】

一般式ⅠⅤ（式中、 Z はハライドである）の化合物は、一般式ⅤⅠ（式中、 Q は、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ から選択することができるが、これらに限定されない）の化合物のハロゲン化によって形成することができる。

【 0 0 1 9 】

【化 3】



【0020】

10

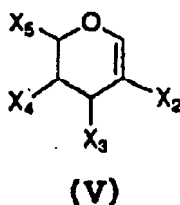
本発明の第八態様によれば、一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、

- 1) 一般式 (V) (式中、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は、定義したとおりであり、保護基で保護されてもよい) の化合物を提供するステップと、
- 2) 直接 C - 1 リチウム化、次いで前記リチウム化された種を EX_1 (ここで、E は求電子剤であり、および X_1 は、保護基で保護されていてもよい) と反応させることによって、 X_1 を一般式 (V) の化合物に導入するステップと、
- 3) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に官能化するステップと、
- 4) X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および / または X_5 を随意に脱保護するステップと、を含む方法が提供される。

20

【0021】

【化 4】



【0022】

30

一実施形態では、E はハロゲンである。通常、 X_1 は、加水分解によって除去することができるアルキル基で保護されている。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図 1】図 1 A は、3 - アリル - NeuAc2en (7) (濃灰色; 60 分間の浸漬後に得られた複合体) および Neu5Ac2en (白色; PDB: 2httr) の A 型インフルエンザウイルス N8 シアリダーゼ - 阻害剤複合体の重複画像である。図 1 B は、CPK フォーマットで示された、(7) との N8 - (7) 複合体である。図 1 C は、CPK フォーマットで示された、C - 3 未置換 Neu5Ac2en との N8 - Neu5Ac2en 複合体 (非特許文献 24) である。3 - アリル - Neu5Ac2en 複合体は、アポ構造において見られる 150 - ループの「開いた」形態を維持し (非特許文献 24)、150 - ループが「閉じている」Neu5Ac2en との複合体 (図 1 C) とは対照的である。

40

【図 2】3 - フェニルアリル - Neu5Ac2en (9c) の A 型インフルエンザウイルス N8 シアリダーゼ - 阻害剤複合体である。N8 - (9c) 複合体は、150 - キャビティ内に延びている C - 3 フェニルアリル置換基で、150 - ループの「開いた」形態を維持している。

【図 3】3 - (p - トリル) アリル - Neu5Ac2en (9d) の A 型インフルエンザウイルス N8 シアリダーゼ - 阻害剤複合体である。左パネルは、スティックフォーマットでの 3 - (p - トリル) アリル - Neu5Ac2en (9d) であり、右パネルは、CPK フォーマットでの 3 - (p - トリル) アリル - Neu5Ac2en (9d) である。N8 - (9d) 複合体は、150 - キャビティ内に十分延びている C - 3 (p - トリル) ア

50

リル置換基で、150 - ループの「開いた」形態を維持している。

【図4】A型インフルエンザウイルスN8X線結晶構造：開いた150 - ループN8 / (9d)複合体、閉じた150 - ループN8 / Neu5Ac2en複合体(PDB: 2ht r) (スティックフォーマットでのリガンド)の重複画像であり、Asp - 151の位置を示す。ジヒドロピラン環と、(9d)およびNeu5Ac2enのC - 2、C - 4、C - 5、およびC - 6置換基とは、活性部位で、非常に類似する位置を有する。(9d)のフェニル環は、開いたループ形態でAsp - 151に隣接している。

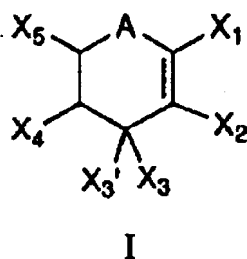
【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、A型インフルエンザウイルスグループ1シアリダーゼを選択的に阻害し、したがってA型インフルエンザウイルス株の感染サイクルを中断するかもしれない化合物を開示する。とくに、本発明は、一般式(I)：

【0025】

【化5】



【0026】

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグに関する。

(式中、

Aは、O、SまたはNR₁であり；

(ここで、R₁は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアシル、または随意に置換されたスルホニルである)；

X₁は、CO₂H、P(O)(OH)₂、NO₂、SO₂H、SO₃H、-C(O)NHOHまたはテトラゾールであり；

X₂は、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、OR₂、SR₂、NR₂R₂'または置換されたトリアゾールであり、

(ここで、R₂およびR₂'は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキルまたは随意に置換されたアルケニルから独立して選択され、

または、R₂'は水素である)；

X₃およびX₃'は、水素、R₃、ハロゲン、CN、OR₃、NR₃R₃'、NHC(NR₃)N(R₃)₂、N₃、SR₃、-O-CH₂-C(O)-NR₃R₃'、-O-CH₂-C(NH)-NR₃R₃'、-O-CH₂-C(S)-NR₃R₃'および随意に置換されたトリアゾールから独立して選択され、

または、X₃およびX₃'は、まとめて=O、=N-OR₃または=CH-R₃であり、

(ここで、R₃およびR₃'は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、-C(O)R₈および-S(O)₂R₈から独立して選択され、

(ここで、R₈は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される)；

X₄は、NR₄R₄'、OR₄、SR₄、CH₂C(O)R₄、CH₂C(O)OR₄

、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$ 、 CHR_4NO_2 、 CHR_4CN 、 $\text{CHR}_4\text{R}_4'$ 、または CH_2NHR であり、

(ここで、 R_4 および R_4' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたチオアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたヘテロアリール、および随意に置換されたヘテロシクリルから独立して選択される)；

X_5 は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{OR}_5')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)(\text{NR}_5\text{R}_5')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_5\text{R}_5')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_5\text{R}_5')$ 、 CN 、 OR_6 、アジド、 NHR_6 、 $\text{NR}_6\text{R}_6'$ 、 SR_6 、または随意に置換されたトリアゾールであり、

(ここで、 R_5 および R_5' は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、またはヘテロアリールから独立して選択される)；および

R_6 および R_6' は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される)。

【0027】

一実施形態では、 X_5 は、 CH_2YR_7 、 $\text{CHYR}_7\text{CH}_2\text{YR}_7$ 、または $\text{CHYR}_7\text{CHYR}_7\text{CH}_2\text{YR}_7$ を示し、

ここで、 Y は、 O 、 S 、または NR_7 であり、および X_5 基中の一連の Y 部分は、同じかもしくは異なり、または

置換基 YR_7 は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}_7$ 、または $=\text{CHR}_7$ であり、または

2個の隣り合う YR_7 基は、一緒になって環構造の一部を形成し(この環構造は、 O 、 S および N から選択される少なくとも1個の複素原子を含み、および随意に置換された、とくに、エポキシド、アジリジン、5または6員環エーテル基である)、

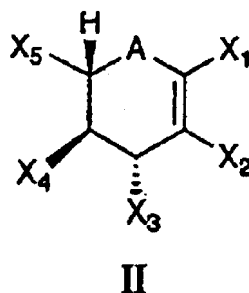
および、 R_7 および R_7' は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される。

【0028】

一実施形態では、化合物は、

【0029】

【化6】



【0030】

で示されているような、立体化学を有する一般式(II)の化合物である。

一実施形態では、 A は O である。

一実施形態では、 X_1 は CO_2H または $P(O)(OH)_2$ 、またはそのエステルである。前記エステルは、インピボで簡単に加水分解し、遊離酸になる。一実施形態では、 X_1 は CO_2H である。

【0031】

一実施形態では、 X_3' は H であり、および X_3 は、 R_3 、ハロゲン、 CN 、 OR_3 、 NR_3R_3' 、 $NHC(NR_3)N(R_3)_2$ 、 N_3 、 SR_3 、および随意に置換されたトリアゾールから選択され、

ここで、 R_3 および R_3' は、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-C(O)R_8$ 、または $-S(O)_2R_8$ から独立して選択され、

ここで、 R_8 は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される。

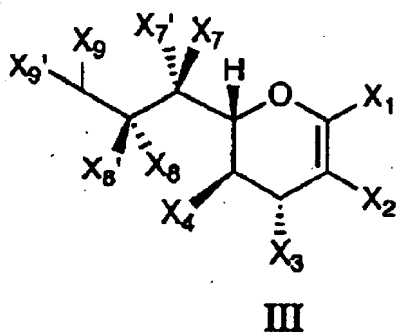
【0032】

一実施形態では、 X_4 は $-NR_4R_4'$ である。好ましくは、 R_5 は、随意に置換されたアシルであり、および R_5' は、水素、代表的には、アセチルのようなアシルである。

一実施形態では、化合物は、

【0033】

【化7】



【0034】

で示されているような立体化学を有する一般式 (III) の化合物であり、式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、先に定義するとおりであり、

X_7 および X_7' の 1 つは、水素であり、

X_8 および X_8' の 1 つは、水素であり、

X_9 および X_9' の 1 つは、水素であり、および

X_7 、 X_7' 、 X_8 、 X_8' 、 X_9 、および X_9' は、同じかまたは異なり、および H、 OR_7 、 NR_7R_7' 、 SR_7 、または随意に置換されたトリアゾールから選択され、または

X_7 および X_7' 、 X_8 および X_8' または X_9 および X_9' は一緒になって、 $=O$ または $=N-OR_7$ を形成する。

【0035】

一実施形態では、化合物は、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4, 4 - ジメチルペン - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4 , 4 - ジ
メチルペンタ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - シクロヘキシル - プロブ - 2 ' - エニル) -
D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - シク
ロヘキシル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン
酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - フェニル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グ
リセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - フェ
ニル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (p - トリル) - プロブ - 2 ' - エニル] -
D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8 d , R = 4 - C H ₃ P h) 、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (p
- トリル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン
酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - プロ
ブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3 ' - (4
- t e r t - ブトキシフェニル) - プロブ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラク
ト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - ナフチル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グ
リセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3 ' - ナフ
チル - プロブ - 2 ' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2
' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3
, 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノ
ン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 3 - C - (3 ' - アセトキシプロピル) - 4 , 7 , 8 , 9 -
テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D -
ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 3 - C - (3 ' - ヒドロキシプロピル) - 2 , 6 - アンヒドロ - 3
, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 -
エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D
- グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒド
ロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロペニル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2
- エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロ

10

20

30

40

50

ブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、
 メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 8, 9 - O - イ
 ソプロピリデン - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノ
 ン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル
 - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ -
 D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル
 - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ -
 D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 3 -
 C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

2 - メチル - (メチル 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5
 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - タロ - ノン - 2
 - エノナート) - [4, 5 - d] - 2 - オキサゾリン、

メチル 5 - アセトアミド - 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 4
 - アジド - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - 3, 4, 5 - トリデオキシ - D - グリセ
 ロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒド
 ロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エ
 ノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D -
 グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒド
 ロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - (2' - アジドエチル) - D - グリセロ - D - ガラク
 ト - ノン - 2 - エノナート、および

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒド
 ロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - [2' - (4' - イソブチル - [1' - , 2' - ,
 3' -] トリアゾール - 1' - イル) エチル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン -
 2 - エノナート、

からなる群から選択される化合物である。

【0036】

前記一般式で置換基を表す方法は、他に具体的に示されていない限り、置換基のいかな
 る特定の立体化学も配向も含むものではない。とくに、化合物が光学的に活性な場合、他
 に特定されていない限り、(R)および(S)両方の鏡像異性体、またはラセミ混合物を
 含むこれら2種の混合物を想定している。

単独でまたは「随意に置換されたアルキル」もしくは「随意に置換されたシクロアルキ
 ル」のような複合語中で使用される用語「アルキル」は、直鎖、分岐状、またはモノ - も
 しくはポリ環式アルキルを示す。直鎖および分岐状Cアルキルの例として、メチル、エチ
 ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル
 、アミル、イソアミル、sec - アミル、1, 2 - ジメチルプロピル、1, 1 - ジメチル
 プロピル、ヘキシル、4 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、
 3 - メチルペンチル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメ
 チルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、1, 2, 2 - トリメチ
 ルプロピル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、ヘブチル、5 - メチルヘキシル、1 - メ
 チルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、3, 3 - ジメチルペンチル、4, 4 - ジメチ
 ルペンチル、1, 2 - ジメチルペンチル、1, 3 - ジメチルペンチル、1, 4 - ジメチル
 ペンチル、1, 2, 3 - トリメチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルブチル、ノニル、1
 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - メチルオクチル、1 - 、2 - 、3 - 、4 -
 または5 - エチルヘブチル、1 - 、2 - または3 - プロピルヘキシル、デシル、1 - 、2

10

20

30

40

50

-、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - および 8 - メチルノニル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 - または 6 - エチルオクチル、1 -、2 -、3 - または 4 - プロピルヘプチル、ウンデシル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - または 9 - メチルデシル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 - または 7 - エチルノニル、1 -、2 -、3 -、4 - または 5 - プロピルオクチル、1 -、2 - または 3 - ブチルヘプチル、1 - ペンチルヘキシル、ドデシル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 -、9 - または 10 - メチルウンデシル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - エチルデシル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 - または 6 - プロピルノニル、1 -、2 -、3 - または 4 - ブチルオクチル、1、2 - ペンチルヘプチルなどが挙げられる。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシルなどが挙げられる。一実施形態では、アルキルは、C 1 - C 5 アルキルである。

10

【0037】

単独で、または「アルケニルオキシ」のような複合語中で使用される用語「アルケニル」は、先に定義した、エチレン性モノ -、ジ - またはポリ不飽和アルキルまたはシクロアルキル基を始めとする、直鎖、分岐状または環状アルケンから形成される基を示す。アルケニルの例として、アリル、ブテニル、イソ - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、シクロペンテニル、1 - メチル - シクロペンテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、シクロヘキセニル、1 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、1 - オクテニル、シクロオクテニル、1 - ノネニル、2 - ノネニル、3 - ノネニル、1 - デセニル、3 - デセニル、1、3 - ブタジエニル、1、4 - ペンタジエニル、1、3 - シクロペンタジエニル、1、3 - ヘキサジエニル、1、4 - ヘキサジエニル、1、3 - シクロヘキサジエニル、1、4 - シクロヘキサジエニル、1、3 - シクロヘプタジエニル、1、3、5 - シクロヘプタトリエニルおよび 1、3、5、7 - シクロオクタテトラエニルが挙げられる。一実施形態では、アルケニルは、C 2 - C 5 アルケニルである。

20

【0038】

単独で、または「随意に置換されたアシル」のような複合語中で使用される用語「アシル」は、脂肪族アシル基、または芳香族環を含むアシル基（これを芳香族アシルと言う）または複素環を含むアシル基（これを複素環アシルと言う）を示すばかりでなく、酸素が硫黄または N = H 基で置き換わっているような基も含み、さらに - C (O)、- C (S) または - C (N = H) に結合する 1 個または 2 個の追加の複素原子を含むような基も含む。したがって、用語「アシル」は、- C (O) -、- C (S) -、- C (NH) -、- O - C (O) -、- O - C (S) -、- O - C (N = H) -、- S - C (O) -、- S - C (S) -、- S - C (N = H) -、- NH - C (O) -、- NH - C (S) -、- NH - C (N = H) -、- O - C (O) - O -、- O - C (S) - O -、- O - C (N = H) - O -、- S - C (S) - S -、- NH - C (N = H) - NH -などを想定する。複数の実施形態で、アシル基は、1 ~ 30 個の間の炭素原子を含んでもよく、さらに一般的には、アセチルのような脂肪族 C 1 - C 5 アシルである。アシルの例として、直鎖または分岐状アルカノイル、たとえば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2 - メチルプロパノイル、ペンタノイル、2、2 - ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイルおよびイコサノイル；シクロアルキルカルボニル、たとえば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルおよびシクロヘキシルカルボニル；アロイル、たとえば、ベンゾイル、トルオイルおよびナフトイル；アラルカノイル、たとえば、フェニルアルカノイル（たとえば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイルおよびフェニルヘキサノイル）、およびナフチルアルカノイル（たとえば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイルおよびナフチルブタノイル）；アラルケノイル、たとえば、フェニルアルケノイル（たとえば、フェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタ

30

40

50

クリリル、フェニルペンテノイルおよびフェニルヘキセノイル)、およびナフチルアルケノイル(たとえば、ナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルおよびナフチルペンテノイル); 複素環カルボニル; 複素環アルカノイル、たとえば、チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチルおよびテトラゾリルアセチル; および複素環アルケノイル、たとえば、複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイルおよび複素環ヘキセノイルが挙げられる。

【0039】

単独で、または「随意に置換されたスルホニル」のような複合語中で使用される用語「スルホニル」は、基: $-S(O)_2R_9$ (ここで、各 R_9 は、独立して、H、随意に置換されたアルキルまたは随意に置換されたアリールである) の1つを示す。したがって、基全体は、たとえば、状況によって、 $-O-S(O)_2R_9$ または $-NR_4-S-(O)_2R_9$ のような、スルホン酸エステルまたはアミドであってもよい。

10

【0040】

単独で、または「随意に置換されたアリール」、「随意に置換されたアリールオキシ」または「随意に置換されたヘテロアリール」のような複合語中で使用される用語「アリール」は、芳香族炭化水素(「炭素環式アリール」または「カルボアリール」)、または芳香族複素環(「ヘテロアリール」)環構造の単一、多核、共役および縮合残基を示す。炭素環式アリールの例として、フェニル、ピフェニル、ターフェニル、クォーターフェニル、フェノキシフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンズアントラセニル、ジベンズアントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、ピレニル、インデニル、アズレニル、クリセニルが挙げられる。ヘテロアリールの例として、ピリジル、4-フェニルピリジル、3-フェニルピリジル、チエニル、フリル、ピリル、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、インドリル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、プリニル、キナゾリニル、フェナジニル、アクリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。炭素環式芳香族環構造は、6~10個の炭素原子を含み、および芳香族複素環環構造は、環内に、N、OおよびSから独立して選択される1~4個の複素原子を含み、および9個までの炭素原子を含むのが好ましい。

20

30

【0041】

単独、または「随意に置換された飽和または不飽和ヘテロシクリル」のような複合語中で使用される用語「ヘテロシクリル」または「複素環」のような同義語は、窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも1個の複素原子を含む単環式または多環式ヘテロシクリル基を示す。適切なヘテロシクリル基として、1~4個の窒素原子を含む不飽和3~6員ヘテロ単環基のようなN-含有複素環基、たとえば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリル;

1~4個の窒素原子を含む飽和3~6員ヘテロ単環式基、たとえば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノまたはピペラジニル;

40

1~5個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルまたはテトラゾロピリダジニル;

1個の酸素原子を含む不飽和3~6員ヘテロ単環基、たとえば、オキシラニル、ピラニルまたはフリル;

1~2個の硫黄原子を含む不飽和3~6員ヘテロ単環基、たとえば、チエニル;

1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含む不飽和3~6員ヘテロ単環基、たとえば、オキサゾリル、イソキサゾリルまたはオキサジアゾリル;

1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含む飽和3~6員ヘテロ単環基、たとえば、モルホリニル;

50

1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、たとえば、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾオキサジアゾリル；

1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環基、たとえば、チアゾリルまたはチアジアゾリル；

1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環基、たとえば、チアゾリジニル；および

1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、たとえば、ベンゾチアゾリルまたはベンゾチアジアゾリルが挙げられる。

【0042】

用語「炭水化物」は、炭水化物残基、または官能化もしくは脱酸素化炭水化物残基を示し、単糖類およびオリゴ糖類を含む。炭水化物残基は、非環式ポリヒドロキシ-アルデヒドもしくはケトン、またはそれらの環状互変異性体の1つであり、アルジトールのようなアルデヒドまたはケト基の還元により得られる化合物を含む。酸素原子は、水素により置き換えられてもよく、ハロゲン、窒素、硫黄もしくは炭素原子に結合してもよく、またはエーテル類またはエステル類におけるように、炭素-酸素結合が導入されてもよい。炭水化物の例として、D-ガラクトース、D-ガラクトフラノース、N-アセチル-D-ガラクトフラノース、D-ガラクトピラノース、N-アセチル-D-ガラクトピラノース、D-グルコース、D-グルコフラノース、N-アセチル-D-グルコフラノース、D-グルコピラノースおよびN-アセチル-D-グルコピラノース、D-マンノース、D-マンノフラノース、D-マンノピラノース、N-アセチル-D-マンノピラノース、D-アラビノフラノース、D-アラビノピラノース、L-ラムノピラノース、D-リボース、D-フコース、N-アシルノイラミン酸、2-ケト-3-デオキシ-ノヌロソン酸、2-ケト-3-デオキシ-オクツロソン酸、D-ガラクツロン酸、D-グルクロン酸、D-ムラミン酸、D-フルクトース、D-ガラクトール、D-グルシトール、D-マンニトール、D-ラクチトール、および酸素原子が選択位置で水素により置き換えられている、またはハロゲン、窒素、硫黄もしくは炭素に結合するこれらの等価物、およびこれらの部分を含むオリゴ糖類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

本明細書において、「随意に置換された」は、ある基が、1個以上の官能基でさらに置換されている、または置換されていないことを意味する。官能基として、たとえば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヘテロシクロアミノ、ハロヘテロシクリル、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベンジルチオ、アシルチオ、リン含有基などがあり、とくにラクトン、ラクタムおよび環状イミドのような環構造中の置換基として適切な場合、オキソ、=S、=N-のような基も含まれる。ただし、先に概説した置換基は、どれも、対象化合物の形成または活性を妨げない。

【0044】

存在する炭素原子の数で長さが規定される部分はどれも、所定の範囲内における任意の数の炭素原子を有してもよい。しかし、前駆体の有効性およびコスト、合成の容易さ、および効力の点で、前記範囲内の特定の種が好ましいであろう。

本発明の化合物は、一般式で記載した官能基を導入するために、炭水化物構造体の操作によって調製してもよい。炭水化物テンプレート上で異なる位置を操作する広範囲にわた

10

20

30

40

50

る方法論が、たとえば、上記非特許文献 3、非特許文献および非特許文献 26（これらの内容は参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるように、開発されている。とくに、ノイラミン酸テンプレートの各位置を操作する方法論が、たとえば、上記非特許文献 30、非特許文献 28 および非特許文献 8（これらの内容は参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるように、開発されている。

【0045】

本発明の化合物であって X_1 が $C(O)OH$ である化合物の数多くの一般的な調製方法を、以下のスキームに示す。 - 不飽和カルボキシレートを含む化合物において、ハロヒドリン形成（経路 A）は、たとえば、非特許文献 16 に記載されているように、N-プロモスクシンイミドを使用して達成することができる。たとえば、非特許文献 18 に記載されるように、 $Bu_3Sn(X_2)$ を使用する炭素結合置換基 X_2 の導入のため、プロモヒドリンのラジカル反応を採用することができる。 - 置換、 - 不飽和誘導体を得るために、位での塩素化または臭素化、次いで HX の脱離を採用することができる。炭素結合置換基 X_2 の直接導入は、 - 不飽和カルボキシレートとの遷移金属介在ラジカル反応によって達成することができる（経路 B）。たとえば、非特許文献 11；非特許文献 7 に記載されているように、硝酸セリウム（IV）アンモニウムまたは三酢酸マンガンのような遷移金属触媒の存在下で、二重結合へのラジカル付加を行ってもよい。非特許文献 10 に記載されているように、硫酸、酢酸および無水酢酸を使用する - メトキシ基の酢化分解を採用して、 - 置換、 - 不飽和誘導体を形成することができる。

10

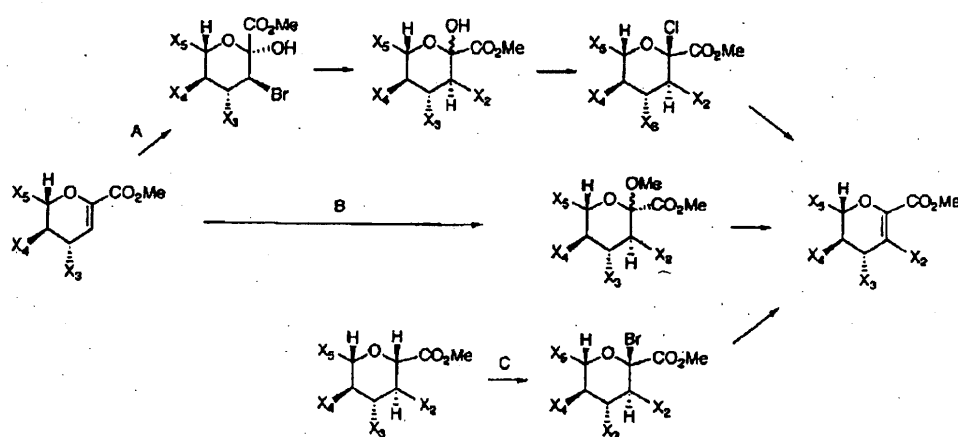
20

【0046】

非特許文献 5、非特許文献 25、非特許文献 6 および非特許文献 12（これらの内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるようなウロン酸誘導体から誘導される化合物において、カルボキシレートへの 臭素化（経路 C）、次いで HBr の脱離を採用することにより、 - 置換、 - 不飽和誘導体を形成することができる。

【0047】

【化 8】



30

40

【0048】

X_2 が $-CH_2CH=CH_2$ である一実施形態では、水素化、エポキシ化 [たとえば、J. Am. Chem. Soc. (2003) 125, 924 に記載されているような]、ハロゲン化 [たとえば、Chem. Rev. (1956), 56, 753-901 に記載されているような]、付加環化 [たとえば、J. Org. Chem. (2008), 73, 7164 に記載されているような]、ボラン試薬の添加 (たとえば、非特許文献 4 に記載されているような)、およびオレフィン交差複分解 (たとえば、非特許文献 15 に記載されているような) (ただし、これらに限定されない) を始めとするさまざまな反応を使用して、アリル基を操作することにより、さらなる構造的合成を達成することができる。オレフィン交差複分解反応は、ルテニウム系複分解触媒：グラブス第一世代 (G-1)、ホベイダ-グラブス第一世代 (HG-1)、グラブス第二世代 (G-2)、ホベイダ-グ

50

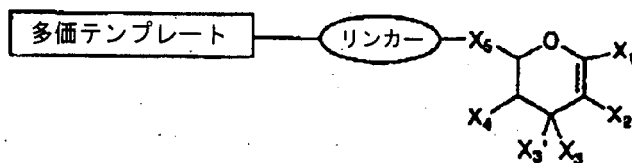
ラブス第二世代 (H G - 2)、およびグレラ触媒 (G r e - 2) を使用して、行うことができる。

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、化合物の多価配列は、以下の構造を含む。

【 0 0 5 0 】

【 化 9 】



10

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、多価テンプレートは、ポリスチレンナノ粒子、セラミックナノ粒子、被覆金粒子、ジ - 、トリ - およびテトラアンテナ構造およびデンドリマー（たとえば、非特許文献 2 3 に記載されているような）、リポソーム、ミセル、およびウイルスハイブリッド系からなる群から選択されるが、これらに限定されない。インフルエンザウイルスシアリダーゼ阻害剤の多価配列は、（原則的にザナミビル）は、単なる例示であるが、上記特許文献 1、特許文献 2 および特許文献 3 に記載され、これらの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 5 2 】

本発明の化合物は、A 型インフルエンザウイルス株の感染サイクルを中断させる。したがって、治療的に有効な量を投与した場合、対象、とくにヒト対象のインフルエンザの予防または治療において、有用である。

本明細書で使用する用語「治療的に有効な量」は、目的とする治療応答、たとえば、医薬的に活性な薬剤の投与により疾患を予防または治療すること、を得るのに有効な本発明の化合物の量を意味する。

【 0 0 5 3 】

特定の「治療的に有効な量」は、明らかに、治療されている特定の状態、対象の健康状態および病歴、治療される動物のタイプ、治療の期間、併用療法の性質（もしあれば）、および化合物またはその誘導体の具体的な使用される配合および構造のような要因によって変わるであろう。

30

本明細書で使用する「医薬的に許容しうる担体」は、一般式 (I) の化合物を対象に送達するための医薬的に許容しうる溶媒、懸濁剤、賦形剤またはビヒクルである。担体は液体でも固体でもよく、計画された投与方法を考慮して選択される。

【 0 0 5 4 】

一般式 (I) の化合物およびその塩の医薬的に許容しうる誘導体も、本発明の範囲および精神内に包含されることは理解されるであろう。そのような誘導体として、医薬的に許容しうる化合物のエステル、プロドラッグ、溶媒和物および水和物、またはそれらの塩が挙げられる。医薬的に許容しうる誘導体として、任意の溶媒和物、水和物、または対象に投与された時、式 I の化合物、またはその抗ウイルス的に活性な代謝物もしくは残渣を、（直接または間接的に）与えることができる任意の他の化合物もしくはプロドラッグを挙げてもよい。

40

【 0 0 5 5 】

医薬的に許容しうる塩として、酸付加塩、塩基付加塩、医薬的に許容しうるエステルの塩、および四級アミンおよびピリジニウム塩が挙げられる。酸付加塩は、本発明の化合物と、医薬的に許容しうる無機または有機酸、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、サリチル酸、スル

50

ファミン酸または酒石酸とから形成されるが、これらに限定されない。四級アミンおよびピリジニウムの対イオンとして、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、スルファミン酸塩、および酒石酸塩が挙げられる。塩基付加塩として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、アンモニウムおよびアルキルアンモニウムの塩が挙げられるが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチル塩化物、臭化物、およびヨウ化物のような低級アルキルハライド；ジメチルおよびジエチル硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩；およびその他、のような薬剤と四級化してもよい。塩は、公知の方法で、たとえば、適切な溶媒の存在下で、化合物を適正な酸または塩基で処理することによって、製造してもよい。

10

【0056】

本発明の化合物は、遊離の化合物として、または溶媒和物（たとえば水和物）として結晶形態であってもよく、両方の形態が本発明の範囲内に包含されるものであると意図されている。溶媒和の方法は、当該分野で一般的に知られている。

用語「溶媒和物」は、溶質（本発明の場合、本発明の化合物）と溶媒とによって形成された種々の化学量の複合体を言う。そのような溶媒は、溶媒和物の生物活性を妨げないことが好ましい。溶媒は、例として、水、エタノールまたは酢酸であってもよい。溶媒和の方法は、当該分野で一般的に知られている。

【0057】

用語「プロドラッグ」は、その最も広い意味で使用され、インビボで本発明の化合物に変換される誘導体が包含される。そのような誘導体は、当業者に簡単に分かり、かつ、たとえば、遊離の水酸基がエステル誘導体に変換された化合物、または、環の窒素原子がN-オキシドに変換された化合物が挙げられる。エステル誘導体の例として、アルキルエステル、リン酸エステルおよびアミノ酸、好ましくはバリンから形成されるものが挙げられる。本発明の化合物のプロドラッグであるいかなる化合物も、本発明の範囲および精神に包含される。本発明による適切なプロドラッグの従来の調製手順は、「Design of Prodrug」Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985のような教科書に記載されている。

20

【0058】

一般式(I)の化合物は、従来の非毒性の医薬的に許容しうる担体、アジュバントおよびビヒクルを含む、投与単位製剤の任意の従来の形態で、たとえば経口的に、局所的にまたは非経口的に投与してもよい。インビボ適用に関し、化合物は、非経口的に、注射によりまたは長時間にわたるゆっくりとしたかん流により、独立してまたは一緒に投与することができる。投与は、静脈内に、動脈内に、腹腔内に、筋肉内に、皮下に、腔内に、経皮的に、または吸入によって行ってもよい。吸入は、たとえば、上記特許文献4に記載の乾燥粉末吸入器、計量吸入器またはネブライザーの方法により行ってもよく、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。インビトロ研究のために、薬剤を、適正な生物学的に許容しうる緩衝液に加えまたは溶解し、細胞または組織に加えてもよい。

30

【0059】

一般的に、用語「治療すること」、「治療」などは、本明細書では、対象、組織または細胞に影響を与え、目的の薬理効果および/または生理的效果を得ることを意味するために使用される。効果は、感染を完全にまたは部分的に予防する点から、予防的であってもよく、および/または感染の部分的または完全な治癒の点から、治療的であってもよい。本明細書で使用される「治療すること」は、脊椎動物、哺乳類、とくにヒトにおける感染のいかなる治療および予防も包含するものであり、インフルエンザウイルスに曝されているかもしれないが、発症しているとはまだ診断されていない対象からの感染を予防すること；感染を阻害すること、すなわち、その進行を止めること；または感染の作用を軽減するかまたは寛解すること、すなわち、感染作用の退化を起こすことが挙げられる。

40

【0060】

本発明の医薬組成物は、担体、賦形剤および添加物または補助剤を使用して、本発明の

50

化合物を対象への投与に適した形態にするよう設計された医薬的に許容しうる担体を含む。

頻用担体または補助剤として、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、トレハロース、マンニトールおよび他の糖類、タルク、牛乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン類、セルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなその誘導体、ポリビニルピロリドン（PVP）およびポリエチレングリコールのようなポリマー、動物および植物油、滅菌水、アルコール類、グリセロールおよび多価アルコール類のような溶媒が挙げられる。静脈注射用ビヒクルとして、流体補液および栄養補液が挙げられる。防腐剤として、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤および不活性ガスが挙げられる。他の医薬的に許容しうる担体として、水溶液、非毒性賦形剤が挙げられ、たとえば、上記非特許文献31および非特許文献32（これらの内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるような、塩類、防腐剤、緩衝液などが挙げられる。医薬組成物の種々の成分のpHおよび正確な濃度は、当該分野での常套手段により調整される。上記非特許文献33を参照のこと。望ましい場合は、活性成分が持続性放出を行うように、製剤を適合させてもよい。

10

【0061】

医薬組成物は、投薬量単位で調製され、投与されるのが好ましい。固体投薬量単位として、錠剤、カプセル剤および坐剤が挙げられる。対象の治療については、化合物の活性、投与方法、障害の性質および重症度、ならびに対象の年齢および体重によって、異なる一日量を使用することができる。しかし、ある状況下では、より多いまたは少ない一日量が適しているかもしれない。一日量の投与は、個々の投与単位の形態でのまたは数回の少量の投与単位の形態での単一投与、および特定の間を置いた細分封された用量での複数投与の両方で行うことができる。

20

【0062】

本発明による医薬組成物は、治療的に有効な用量を、局所的に、または全身的に投与してもよい。この使用のために有効な量は、もちろん、微生物感染の重症度および対象の体重および全身状態によるであろう。通常、インビトロで使用される用量は、医薬組成物のその場での投与のための有効量の有用な指針を提供するかもしれない、動物モデルを、細胞毒性副作用の治療のための有効用量を決定するために使用してもよい。種々の考察が、たとえば、Langer, Science, 249:1527, (1990)に記載されている。経口製剤は、活性成分が、不活性固体希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された硬質ゼラチンカプセルの形態であってもよい。また、前記製剤は、活性成分が、水、またはピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油のような油状媒体と混合された軟質ゼラチンカプセルの形態であってもよい。

30

【0063】

水性懸濁液は、普通、活性物質を、水性懸濁液を製造するのに適切な賦形剤に混合して含む。そのような賦形剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムのような懸濁剤；分散剤または湿潤剤でもよく、これらは、（a）レシチンのような天然のリン脂質；（b）アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンステアレート；（c）エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；（d）エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、または（e）エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。

40

【0064】

医薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤、および先に記載したような懸濁剤を使用して、公知の方法に従って配合してもよい。また、滅菌注射用製剤は、非毒性の、非経口的に許容しうる希

50

釈剤または溶媒、たとえば、1, 3 - ブタンジオール溶液の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。使用してもよい、許容しうるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のために、どのような無菌不揮発性油を使用してもよく、合成モノ - またはジグリセリドが挙げられる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射用製剤での用途がある。

【0065】

また、本発明の化合物は、小さな単層小胞、大きな単層小胞および多重膜小胞のようなリポソーム送達システムの形態で投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンのようなさまざまなリン脂質から形成することができる。また、一般式(I)の化合物は、水溶解度を高めるために、シクロデキストリンと組み合わせて投与してもよい。

10

【0066】

本発明の化合物は、鼻腔内投与のために、当該分野で採用されているいかなる方法および製剤によっても投与してよい。したがって、一般的に、化合物は、溶液、懸濁液または乾燥粉末の形態で投与してよい。

溶液および懸濁液は、一般的に水性であり、たとえば、水単独（たとえば、滅菌または発熱物質を含まない水）、または水および生理的に許容しうる共溶媒（たとえば、エタノール、プロピレングリコール、およびPEG 400のようなポリエチレングリコール）から調製されるであろう。そのような溶液または懸濁液は、追加的に、他の賦形剤、たとえば、防腐剤（たとえば、塩化ベンザルコニウム）、可溶化剤/ポリソルベートのような界面活性剤（たとえば、Tween 80、Span 80、塩化ベンザルコニウム）、緩衝剤、等張性調節剤（たとえば、塩化ナトリウム）、吸収促進剤および粘度増加剤を含んでもよい。懸濁液は、懸濁化剤（たとえば、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）を追加的に含んでもよい。

20

【0067】

溶液または懸濁液は、従来の方法によって、たとえば、ドロPPER、ピペットまたはスプレー、または計量吸入器を使用して、鼻腔に直接適用してもよい。製剤は、単回または複数回投薬の形態で提供されてもよい。後者の場合、用量計量の手段が提供されるのが望ましい。ドロPPERまたはピペットを使用する場合、適正な、所定の容量の溶液または懸濁液を、患者が投与してもよい。スプレーを使用する場合、たとえば、計量噴霧スプレーポンプによって行ってもよい。

30

【0068】

また、鼻腔内投与は、化合物がクロロフルオロカーボン(CFC)、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスのような適切な噴霧剤とともに加圧バックで提供される、エアゾール製剤によって行ってもよい。また、エアゾールは、レシチンのような界面活性剤を含むのも都合がよい。薬物の投与は、計量バルブの使用によりコントロールしてもよい。

40

【0069】

あるいは、化合物は、乾燥粉末の形態、たとえば、適切な粉末基剤、たとえば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリジン(PVP)のようなデンプン誘導体に化合物を混合する、粉末混合物として提供されてもよい。一実施形態では、粉末担体は、鼻腔内にゲルを形成する。粉末組成物は、単位服用量形態、たとえばゼラチンのカプセルまたはカートリッジ、または粉末を吸入器によって投与するプリスターバックの形であってもよい。

【0070】

鼻腔内製剤では、化合物の粒径は一般的に小さく、たとえば、5ミクロンまたはそれ以下のオーダーである。そのような粒径は、当該分野で公知の方法、たとえば、微粒子化によって得てもよい。

50

本発明の一般式 (I) の化合物投薬量レベルは、普通、体重 1 kg あたり約 0.05 mg ~ 約 20 mg のオーダーであり、好ましい投薬量の範囲は、1 日で体重 1 kg あたり約 0.05 mg ~ 約 10 mg の間 (1 日あたり 1 患者約 0.1 g ~ 約 3 g) である。担体材料と組み合わせて単一投薬量を作る活性成分の量は、治療すべき受容者および投与の特定の方法により、変化するのである。たとえば、ヒトへの経口投与を意図する製剤は、約 1 mg ~ 1 g の活性化合物を、適正で都合のよい量の担体材料とともに含み、全組成物の約 5 から 95 % の間で変化してもよい。投薬単位形態は、一般的に約 5 mg ~ 500 mg の間の活性成分を含む。

【0071】

しかし、任意の特定の患者に対する具体的な投薬量レベルは、採用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与の時間、投与経路、排出速度、薬物組合せおよび治療を受けている特定の疾患の重症度を始めとする種々の要因に依

10

ることは理解されるであろう。さらに、本発明の化合物は、他の化合物と組み合わせて、有効な組成物を提供してもよい。医薬的活性剤の任意の化学的に親和性のある組合せは、本発明の一般式 (I) の化合物の活性をなくすものでない限り、その組合せは、包含されるものであると意図されている。一実施形態では、他の治療薬剤、たとえば、他の抗感染症薬と組み合わせて使用される。とくに、本発明の化合物は、他の抗ウイルス薬とともに採用してもよい。

【0072】

したがって、本発明は、さらなる態様において、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩もしくは誘導体と、他の治療活性剤、とくに抗ウイルス薬とを含む組合せを提供する。

20

先に記載された組合せは、医薬製剤の形態で使用するよう存在させることが都合よく、したがって、そのような製剤は、医薬的に許容しうる担体と前記定義した組合せとの組合せを含み、したがって、本発明の更なる態様を含む。

【0073】

そのような組合せにおける使用が適切な治療薬剤として、他の抗感染症薬、とくに、呼吸器感染の治療に使用されるような、抗菌剤および抗ウイルス薬が挙げられる。たとえば、アマンタジン、リマンタジンおよびリバビリンのような、インフルエンザウイルスに対して効果的な他の化合物を、前記組合せに含めてもよい。

30

前記組合せの個々の成分は、別々の医薬製剤または一緒になった医薬製剤として、連続してまたは同時に投与してもよい。

【0074】

本発明の化合物を、同じウイルスに対して活性な第二治療薬剤とともに使用する場合、それぞれの化合物の用量は、各化合物が単独で使用される場合と同じかまたは異なってもよい。適正な用量は、当業者によって簡単にわかるであろう。

【0075】

以下、本発明の好ましい実施形態による化合物の調製に採用することができる合成スキームの例をさらに詳しく記載する。記載されている方法は、そのような調製の特性を説明するためのものであると意図されており、本発明の範囲または適用できる方法の範囲を限定するものではない。方法の詳細な記載は、以下の実験例の項にある。

40

本発明の化合物 (ここで、 X_2 が炭素を介して骨格に結合している) を調製する代表的な方法を、以下のスキーム 1 (実施例 1 ~ 4 に記載) に示す。

【0076】

炭素結合置換基の導入は、臭化アルキル上でのラジカル反応によって行うことができる。不飽和カルボキシレートを含む化合物において、たとえば、非特許文献 16 に記載されているように、N-プロモスクシンイミドを使用するハロヒドリン形成によって、ハライドをカルボキシレートに導入することができる。たとえば非特許文献 18 に記載するように、 $Bu_3Sn(X_2)$ を使用して、プロモヒドリンのラジカル反応を採用することによって、炭素結合置換基 X_2 を導入することができる (実施例 1 に記載)。次い

50

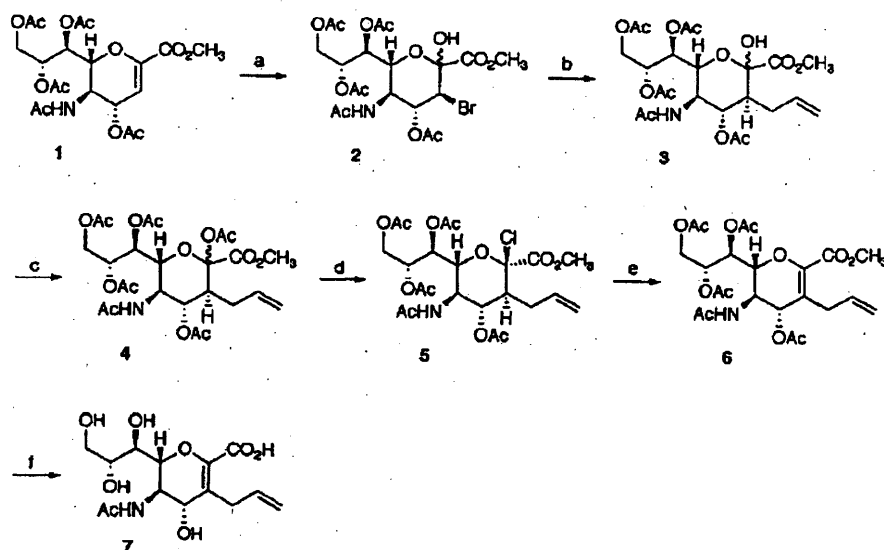
で、カルボキシレートの水酸基を、 β -脱離を可能にするのに適切な脱離基に変換する。塩基条件下での β -ハライドに関する[たとえば、Blattner (1980); Rye (2002)に記載](実施例3、22および24に記載)、またはルイス酸性条件下でのアセテートまたは垂リン酸塩に関する[たとえばStolz (2004)に記載]、 β -脱離の方法として、ハロゲン、垂リン酸塩[たとえば、Stolz, F.ら, J. Org. Chem. (2004) 69, 665-679に記載]またはアセテートを用いて β -置換エステルのカルボキシレートに対する位置を活性化し、次いで β -脱離することが挙げられる。

スキーム1:

【0077】

10

【化10】



20

【0078】

スキーム1. 試薬および条件: (a) NBS, DMSO/H₂O, -30℃, 2時間; (b) Bu₃SnAlI₄, AIBN, トルエン, 100℃, 8時間; (c) Ac₂O, ピリジン, 室温, 16時間; (d) AcCl, 乾燥MeOH, 0℃, 48時間; (e) DBU, 乾燥CH₂Cl₂, 0℃~室温, 16時間; (f) NaOH (1N), MeOH/H₂O (1:1), 50℃, 12時間。

30

【0079】

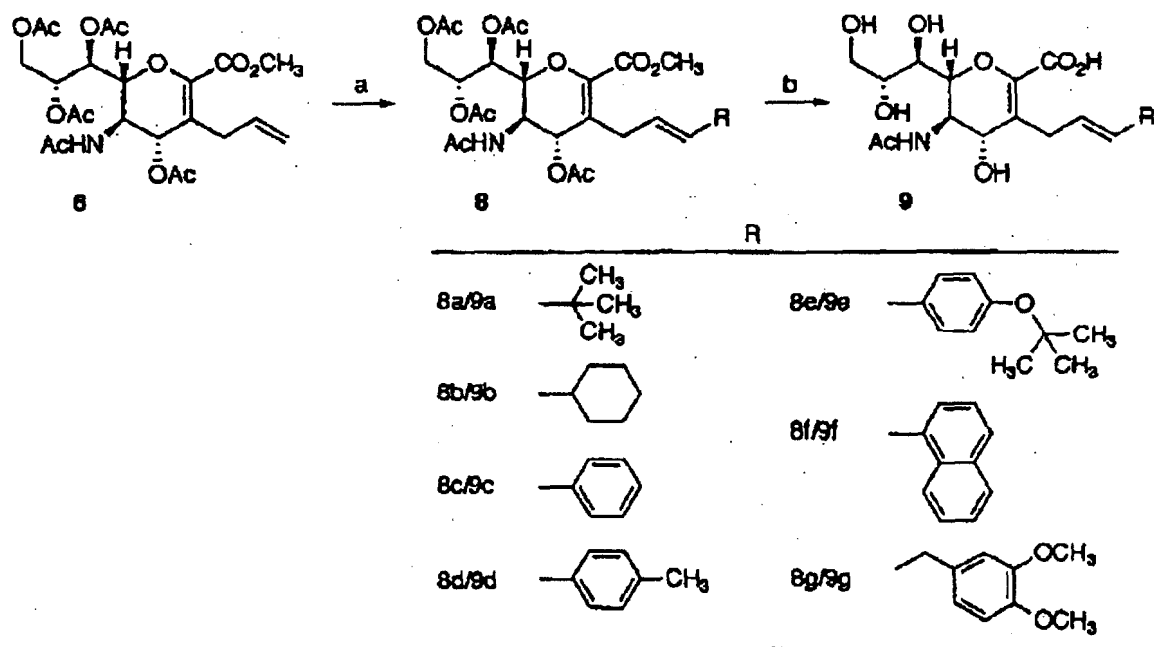
置換基X₂を変更する代表的な方法を、スキーム2~5に示す(実施例5~24に記載)。X₂が β -CH₂CH=CH₂である一実施形態では、アリル基のさらなる操作を、さまざまな試薬を使用して、たとえば、スキーム2で例示されているグラブス触媒(実施例5~18に記載)、およびスキーム3で例示されているボラン試薬(実施例19および20に記載)を使用して、行うことができる。

スキーム2:

40

【0080】

【化 1 1】



10

20

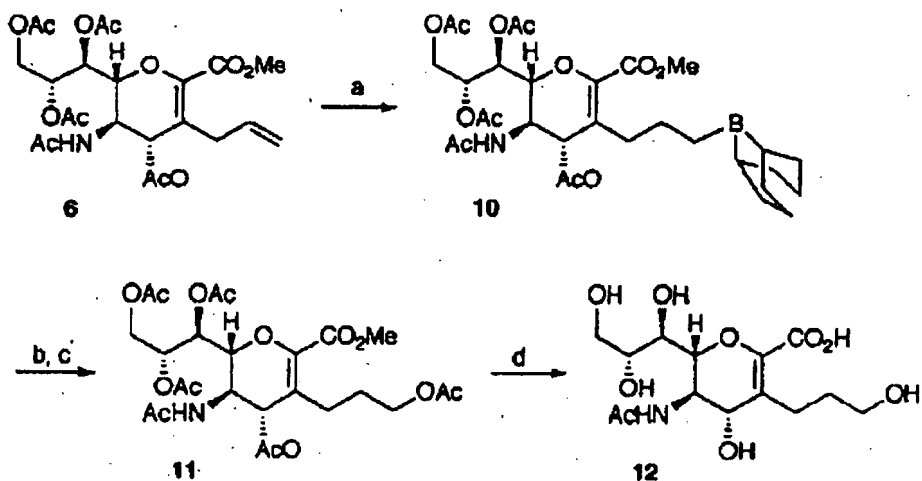
【0081】

スキーム 2 . 試薬および条件 : (a) グラブス触媒 (1 ~ 15 mol %) , アルケン ($\text{C}_6\text{H}_5 = \text{CH}_2 - \text{R}$) , 乾燥 DCM , N_2 , 20 ~ 60 , 12 ~ 60 時間 ; (b) 1 M 水溶液 , NaOH , MeOH , 5 ~ 室温 , 0 ~ 24 時間。

スキーム 3 :

【0082】

【化 1 2】



30

40

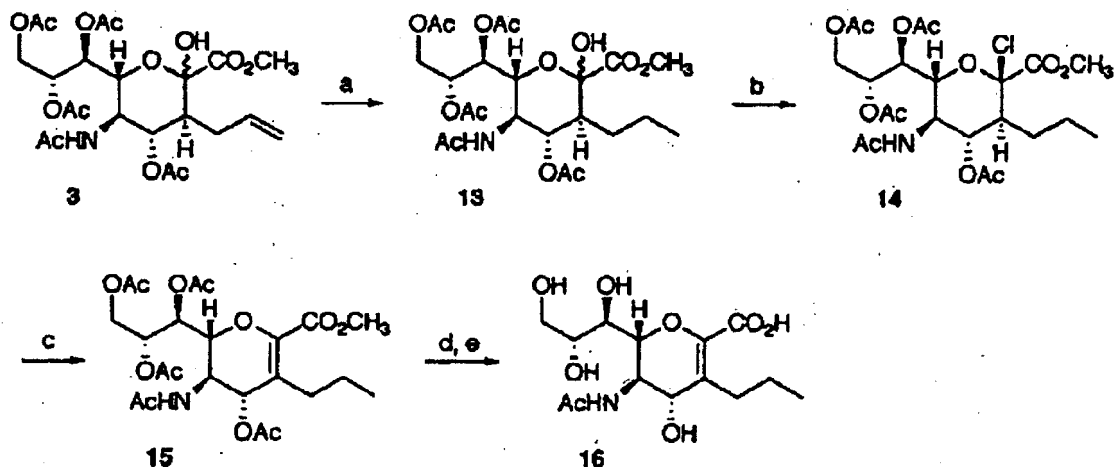
【0083】

スキーム 3 . 試薬および条件 : (a) 9 - BBN - H , THF , 50 , 12 時間 ; (b) H_2O_2 , NaOH , 20 , 30 分間 ; (c) Ac_2O , DMAP , MeCN , 室温 , 24 時間 ; (d) NaOH (1 N) , MeOH / H_2O (1 : 1) , 5 , 16 時間。

スキーム 4 :

【0084】

【化 1 3】



10

【0085】

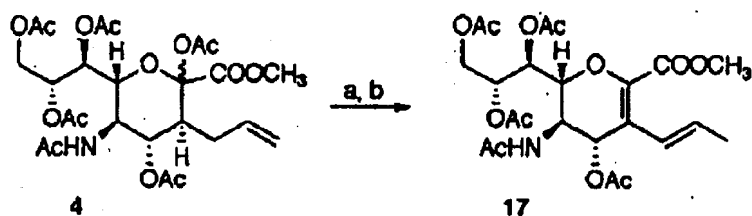
スキーム 4 . 試薬および条件 : (a) Pd / C (10 %) , MeOH , AcOH , H₂ , 40 psi , 室温 , 24 時間 ; (b) AcCl , 乾燥 MeOH , 0 ~ 室温 , 48 時間 ; (c) DBU , 乾燥 DCM , 0 ~ 室温 , 16 時間 ; (d) NaOMe (1 N) , 乾燥 MeOH , 0 ~ 室温 , 5 時間 ; (e) NaOH (1 N) , MeOH , H₂O , 0 ~ 室温 , 3 時間 .

20

スキーム 5 :

【0086】

【化 1 4】



30

【0087】

スキーム 5 . 試薬および条件 : (a) AcBr , 乾燥 MeOH , 乾燥 CH₂Cl₂ , 0 ~ 室温 , 8 時間 ; (b) DBU , 乾燥 CH₂Cl₂ , 0 ~ 室温 , 2 時間 .

置換基 X₃ を変更する代表的な方法を、スキーム 6 ~ 8 に示す (実施例 25 ~ 30 に記載) .

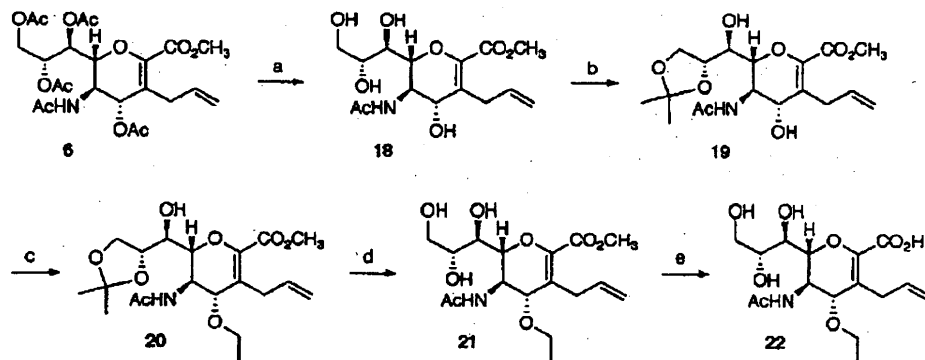
スキーム 6 : 適切に保護された前駆体の C - 4 水酸基の選択的アルキル化は、Ag₂O または水素化物試薬の存在下で、アルキルハライドを使用して行うことができる (スキーム 6 にて例示) [たとえば、Tindal , D . J . ら , Bioorg . Med . Chem . Lett . (2007) 17 , 1655 - 1658 ; Ikeda , K . ら , Carbohydr . Res . (2001) 330 , 31 - 41 に記載] (実施例 25 ~ 28 に記載) . 導入されたアルキル基は、さらに、修飾することができる [たとえば、Ikeda , K . ら , Carbohydr . Res . (2001) 330 , 31 - 41 に記載] .

40

スキーム 6 :

【0088】

【化 15】



10

【0089】

スキーム6．試薬および条件：(a) NaOMe (1N), 乾燥 MeOH, 0 ~ 室温, 4 時間；(b) 2, 2 - ジメトキシプロパン, アンバーライト (Amberlite 登録商標) IR - 120 (H⁺) 樹脂, 無水アセトン, 室温, 16 時間；(c) ヨウ化エチル, ナトリウム水素化物、乾燥 DMF, 0 , 2 時間；(d) 酢酸水溶液 (80%), 80 , 1 時間；(e) NaOH (0.1N), MeOH, H₂O, 0 ~ 室温, 12 時間。

【0090】

20

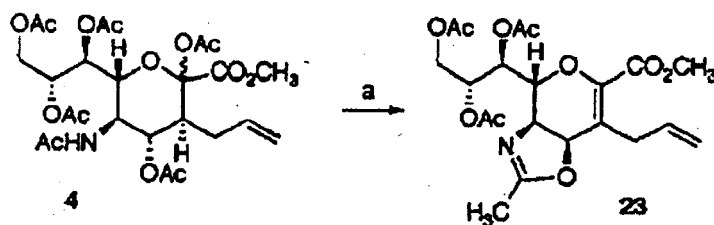
スキーム7および8：アセトアミドのC - 5 位とC - 4 位との間にオキサゾリンを形成することにより (スキーム7および8にて例示)、アジド (スキーム8にて例示)、またはC - 4 位へのチオールアセテート [たとえば、非特許文献29の244, 181 - 185に記載] (実施例29および30に記載) のような、次の置換基 (X₃) の導入が可能になる。導入されたアジド基は、さらに、修飾することができる [たとえば、Chandler, M.ら, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1995) 1173 - 1180; LuおよびGervay - Hague, Carbohydr. Res. (2007) 342, 1636 - 1650に記載]。

スキーム7：

【0091】

30

【化 16】



【0092】

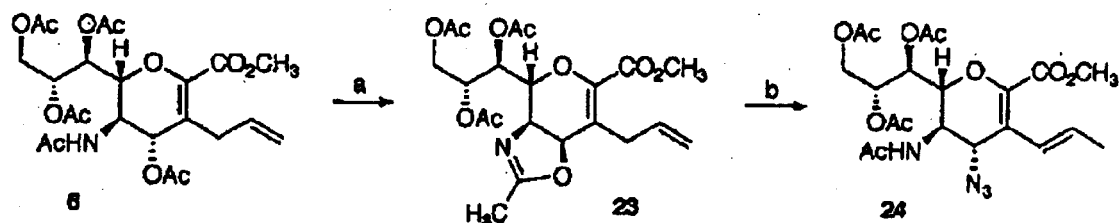
40

スキーム7．試薬および条件：(a) BF₃ · Et₂O, 乾燥 CH₂Cl₂, 室温, 48 時間。

スキーム8：

【0093】

【化 17】



【0094】

10

スキーム 8 . 試薬および条件 : (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 乾燥 MeOH , 乾燥 CH_2Cl_2 , 室温 , 20 時間 ; (b) アジドトリメチルシラン , 無水 $t\text{BuOH}$, 80 , 24 時間。

本発明の化合物 (ここで、 X_2 は、酸素を介して骨格に結合している) を調製する代表的な方法を、スキーム 9 および 10 に示す (実施例 31 ~ 43 に記載) 。

【0095】

スキーム 9 : 水酸基を、 - 不飽和エステルとジハライドとの反応 [たとえば、非特許文献 16 に記載するような] (実施例 31)、そのように形成したジプロミドのプロミドの選択的加水分解 (たとえば、実施例 31 に記載)、そのように形成したプロモヒドリンからのエポキシドの形成 [たとえば、非特許文献 16 に記載] (実施例 32 に記載)、および 位でのカルボキシレートへの攻撃によるエポキシドの開環 [たとえば、非特許文献 16 に記載] (実施例 33 に記載) によって、 - 不飽和エステル官能基の操作により (スキーム 9 に例示するような)、カルボキシレートへ 導入することができる。エポキシドを開環し、アルキル基 [たとえば、非特許文献 16 に記載]、またはアシル基 [たとえば、Timmers, C. M. ら, J. Carbohydr. Chem. (1998) 17, 471 - 487 に記載されているような方法を使用して] を導入してもよい。

20

- 水酸基を、 Ag_2O または水素化物試薬の存在下で (実施例 34 および 39 に記載)、アルキルハライドを使用して、アルキル化することができる。次いで、カルボキシレートへの 置換基を、 - 脱離を可能にするのに適切な脱離基に変換する。この置換基が p - メトキシベンジルオキシの場合、前記 p - メトキシベンジル基は、たとえば、硝酸セリウムアンモニウム (CAN) または 2, 6 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノベンゾキノン (DDQ) (実施例 35 および 40 に記載) を使用する酸化的開裂によって、除去することができる。水酸基の脱離基への変換は、先に記載したように (スキーム 1) 行うことができる。プロミドのカルボキシレートへの導入は、水酸基のアセテートへの変換、次いで HBr / AcOH (実施例 37 に記載) または TMSBr (実施例 43 に記載) のような臭素化試薬との反応により、行うことができる。HBr の - 脱離による - 置換 - カルボキシレート官能基の形成は、たとえば、DBU またはトリエチルアミン (実施例 37 および 43 に記載) のような塩基を使用して行うことができる。

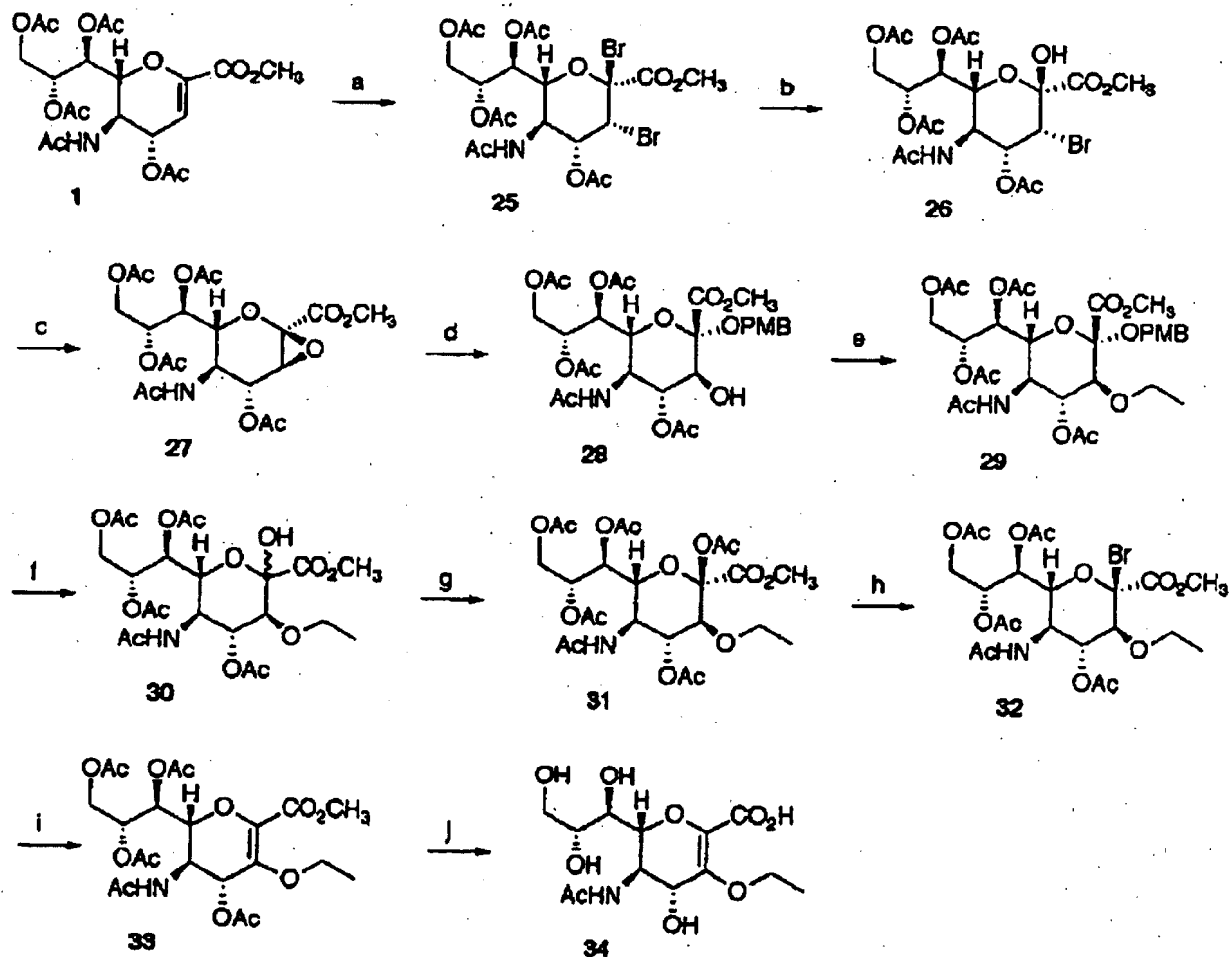
30

スキーム 9 :

【0096】

40

【化 18】



10

20

【0097】

スキーム 9. 試薬および条件: (a) Br_2 , 乾燥 CH_2Cl_2 , 0, 0.2 時間; (b) Na_2CO_3 , 乾燥 CH_2Cl_2 , 0, 0.25 時間, 室温, 0.5 時間; (c) DBU, 乾燥 MeCN, N_2 , 室温, 0.25 時間; (d) p-メトキシベンジルアルコール, CSA, 乾燥 CH_2Cl_2 , N_2 , 0, 0.25 時間, 室温, 1 時間; (e) $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, Ag_2O , MS4, 乾燥 DMF, N_2 , 室温, 16 時間; (f) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 室温, 54 時間; (g) Ac_2O , DMAP, ピリジン, 室温, 16 時間; (h) $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$ (33%), 乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, N_2 , 0, 1 時間, 室温, 2 時間; (i) DBU, 乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0 ~ 室温, 12 時間; (j) NaOH (1N), $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 5, 12 時間.

30

【0098】

置換基 X_2 を変更する代表的な方法を、スキーム 10 および 11 に示す。

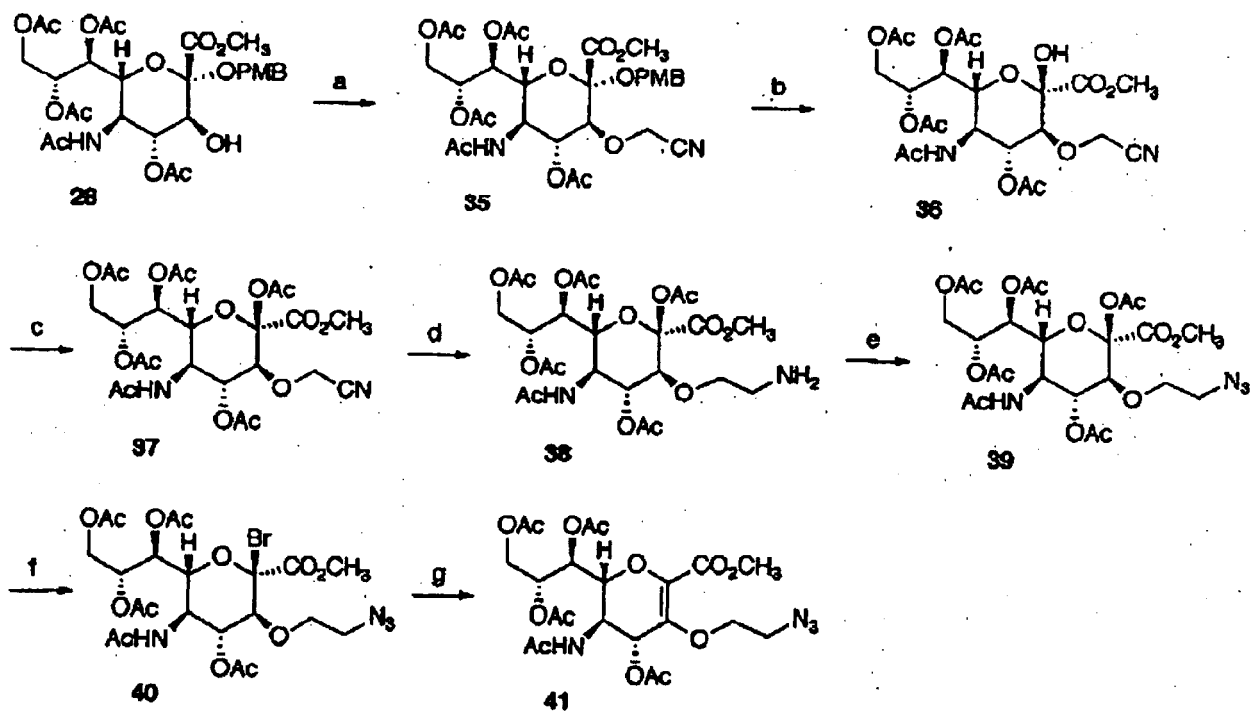
スキーム 10: C-3 に導入された側鎖を、公知の手順に従って、さらに修飾することができる。たとえば、 X_2 が $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CN}$ である場合、たとえば、アミンへの還元 (実施例 42 に記載)、続いてアミンのアジドへの変換 (実施例 42 に記載) によって、シアノ基のさらなる操作を行うことができる。 X_2 が $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ [たとえば (38)] の場合、前記アミンは、標準条件下でのアシル化により、さらに修飾することができる。

40

スキーム 10:

【0099】

【化 19】



10

20

【0100】

スキーム 10：試薬および条件：(a) BrCH_2CN , Ag_2O , TBAI, MS 4, 乾燥 CH_2Cl_2 , 室温, 16 時間；(b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 室温, 54 時間；(c) Ac_2O , DMAP, 乾燥 Pyr, 室温, 16 時間；(d) Pd/C (10%), HCl (1M), H_2 , 40 psi, 室温, 16 時間；(e) TfN_3 , CuSO_4 , Et_3N , ピリジン, 5, 0.2 時間, 室温, 16 時間；(f) TMSBr , 乾燥 CH_2Cl_2 , N_2 , 0 ~ 室温, 56 時間；(g) DBU, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$, N_2 , 0 ~ 室温, 16 時間。

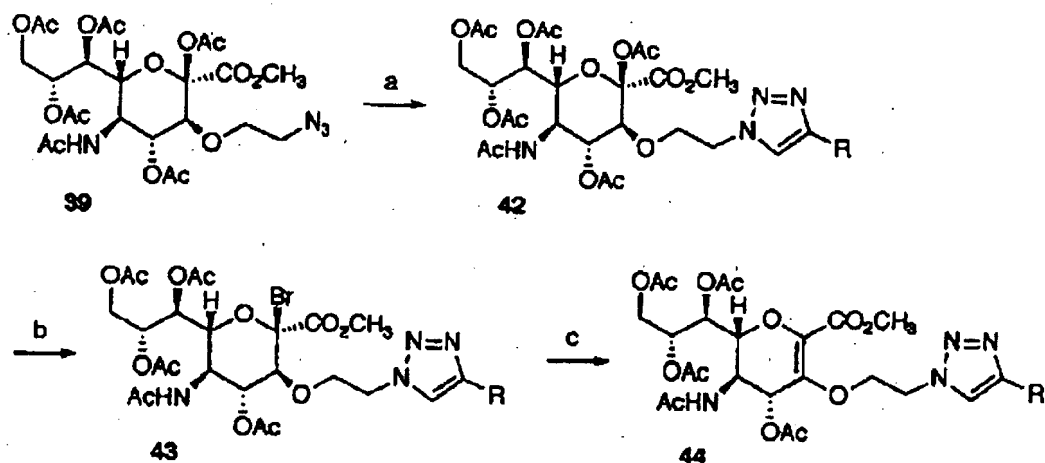
スキーム 11：アジド基の置換トリアゾールへの合成による、側鎖 X_2 の操作の代表的な方法を、スキーム 11 に示す（実施例 44 および 45 に記載）。1, 3 - 双極性シクロ付加反応で、アジドは、置換アルキンと反応し、置換トリアゾールを生成することができる [たとえば、Lu および Gervay-Hague, Carbohydr. Res. (2007) 342, 1636 - 1650 に記載され；および Bock, V. D. ら, Eur. J. Org. Chem. (2006) 51 - 68 にて検証]。

スキーム 11：

【0101】

30

【化 20】



10

【0102】

スキーム11．試薬および条件：(a) 2-メチル-4-ペンチン， $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ，アスコルビン酸ナトリウム，IPA/ H_2O (1:1)，50℃，4時間；(b) AcBr ， MeOH ， $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ ，0℃，1時間，室温，56時間；(c) DBU， $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ ， N_2 ，0℃～室温，16時間。

20

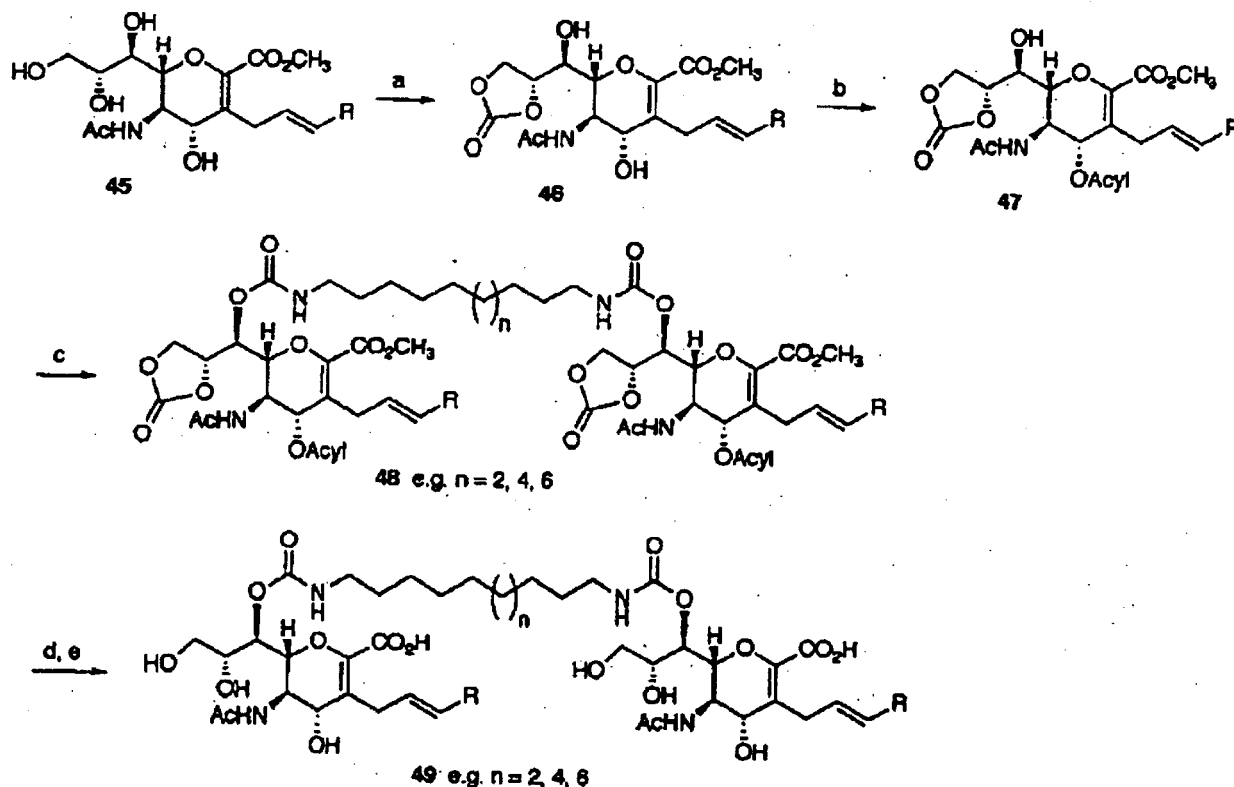
本発明の阻害剤（ここで、 X_5 は、グリセロール側鎖 [MacDonald, S. J. F. ら, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2004) 48, 4542-4549で記載されているような] である) の2価配列を生成する代表的な方法を、スキーム12に示す。化合物(45)のグリセロール側鎖を操作して、環状炭酸エステル(46)としてC-8およびC-9水酸基を保護し[たとえば、Andrews, D. M. ら, *Eur. J. Med. Chem.* (1999) 34, 563-574; MacDonald ら(2004); LuおよびGervay-Hague, *Carbohydr. Res.* (2007) 342, 1636-1650に記載]、次いで、(47)を得るC-4水酸基の選択的アシル化により、C-7水酸基を反応に供する。ジイソシアネートとの直接反応により[たとえば、MacDonald ら(2004)に記載されているような]、またはp-ニトロフェニルエステルを介し、続くジアミンとの反応により[たとえば、MacDonald, S. J. F. ら, *J. Med. Chem.* (2005) 48, 2964-2971に記載]、カルバメートとしてC-7水酸基から官能化し、保護された2価の化合物(48)を得る。保護基を除去して、2価の化合物(49)を得る。

30

スキーム12：

【0103】

【化 2 1】



10

20

【0104】

スキーム 12 . 試薬 : (a) カルボニルジイミダゾール、アセトニトリル、DCM ; (b) Ac_2O 、ピリジン ; (c) $ONC-(CH_2)_n-CNO$ 、DMAP、DCM ; (d) $NaOMe$ 、 $MeOH$; (e) Et_3N 、DCM、 $MeOH$ 、 H_2O 。

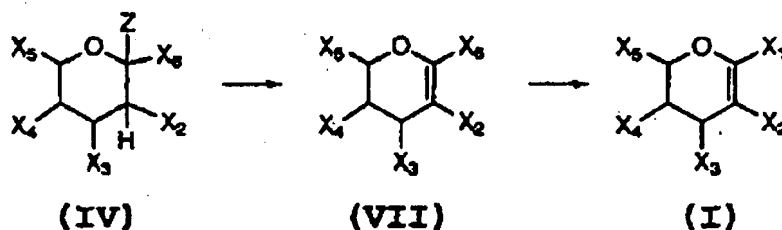
30

40

先に記載したように、本発明の化合物には数多くの一般的な調製方法がある。一態様では、一般式 (I) の化合物の調製のための一般的な前駆体は、一般式 (IV) (式中、Z は、 X_6 の水素とともに、(IV) から除去され、 --- 不飽和化合物 (VII) を形成する基であり、ここで、 X_6 は X_1 、または、次いで修飾されることにより X_1 を得ることができる官能基である) の化合物である。たとえば、 X_6 が変性されて X_1 を形成しうる官能基である場合、 X_6 は、 CHO 、 CH_2OR' 、 CN またはチアゾール (ここで、 R' は保護基である) から選択することができるが、これらに限定されない。一般的に、 CHO および CH_2OR' は、酸化方法を使用して、 X_1 (ここで、 X_1 はカルボキシレート官能基である) に変換することができる。一般的に、 CN は、酸性または塩基性条件下での反応により、 X_1 (ここで、 X_1 は、カルボキシレート官能基である) に変換することができる。一般的に、チアゾールは、メチルトリフラート、水素化ホウ素ナトリウム、および $CuCl_2 - CuO$ の連続的な使用のような一連の反応 (たとえば、Dondoni, A. ら, Tetrahedron (1998) 54, 9859 - 9874 に記載) によって、 X_1 (ここで、 X_1 は、カルボキシレート官能基である) に変換することができる。(IV) タイプの化合物から、 --- 不飽和化合物 (VII) を生成する多くの方法があり、そのうちの多くは、方法の項に記載され、例示されている。

【0105】

【化 2 2】



【0106】

10

Zがハライドである場合の(IV)から(VII)の形成は、たとえば、塩基を使用することにより[たとえば、Blattner, R.ら, J. Chem. Soc. Perkin I (1980) 1535 - 1539; RyeおよびWithers, J. Org. Chem. (2002) 67, 4505 - 4512に記載]、または銀または水銀化合物のような重金属試薬を使用することにより[たとえば、TokuyamaおよびKanji, Tetrahedron Lett. (1969) 2383 - 2385; Somsak, L. Carbohydr. Res. (1989) 195, c1 - c2に記載]行うことができる。Zがアシルオキシの場合、(IV)から(VII)の形成は、たとえば、ルイス酸を使用することにより[たとえば、Kok, G. B.ら, Carbohydr. Res. (1996) 289, 67 - 75に記載]行うことができる。Zがアルコキシの場合、(IV)から(VII)の形成は、たとえば、酢化分解条件下で[たとえば、非特許文献10の2017に記載]行うことができる。Zが亜リン酸塩である場合、(IV)から(VII)の形成は、たとえば、ルイス酸を使用することにより[たとえば、Stolz, F.ら, J. Org. Chem. (2004) 69, 665 - 679に記載するように]行うことができる。

20

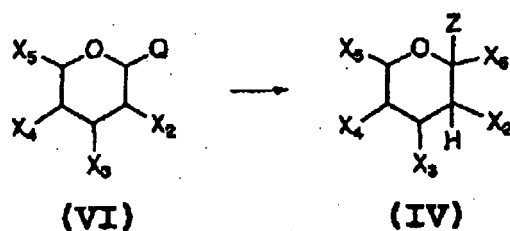
【0107】

一般式(IV)(式中、Zはハライドである)の化合物は、方法の項に記載し、例示するように形成することができる。また、一般式(IV)(式中、Zはハライドである)の化合物は、一般式(VI)(式中、Qは、-COOR', -CNおよび-CH₂OR'(ここで、R'は保護基である)から選択することができるが、これらに限定されない)の化合物のハロゲン化により、(IV)(式中、Zはハライドである)を得ることにより[たとえば、Blattner, R.ら, J. Chem. Soc. Perkin I (1980) 1535 - 1539; RyeおよびWithers, J. Org. Chem. (2002) 67, 4505 - 4512に記載するように]形成することもできる。

30

【0108】

【化 2 3】



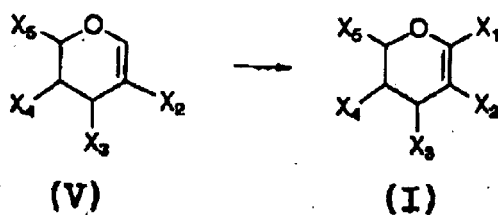
40

【0109】

また、一般式Iの化合物は、一般構造(V)のC-2置換グリカールの直接リチウム化(たとえば、Schmidt, R. R.ら, Tetrahedron Lett. (1987) 28, 6591 - 6594に記載)によって、調製してもよい。

【0110】

【化 2 4】



10

【0111】

実施例

以下の実施例は、前記スキームに関する。新しい化合物についてはすべて、期待分光分析データを載せた。

塩基触媒エステル加水分解の一般的な方法：

化合物 (0.05 mmol) の MeOH (50%, 4 mL) 水溶液を、5 または室温で、NaOH 水溶液 (1 M) を使用して pH 13 に調整する。溶液を 5 または室温で攪拌し、反応の進行を、TLC 分析 (EtOAc / MeOH / H₂O, 7 : 2 : 1) でモニターする。2 ~ 24 時間後、アンバーライト (登録商標) IR-120 (H⁺) 樹脂を加え、pH 3 に調整し、反応混合物をろ過し、樹脂を MeOH / H₂O (1 : 1) (25 mL) で洗浄し、ろ液を真空下で濃縮乾固する。粗生成物を水に溶解し、NaOH 水溶液 (1 M) を使用して、溶液の pH を pH 7 に調整し、溶液を凍結乾燥する。生成物は、逆相 HPLC によって精製することができる。

20

交差複分解反応の一般的な方法：

アリル誘導体 (6) (100 mg, 0.19 mmol) の無水ジクロロメタン (19.5 mL) 溶液に、N₂ 下で、オレフィン (非環状アルケン) (1.94 mmol)、次いでグラブス第二世代触媒 (1 ~ 15 mol%) を加え、反応混合物を 20 ~ 60 °C で 12 ~ 60 時間攪拌する。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) によって精製し、置換オレフィンを白色泡状物として得る。

実施例 1

30

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (3) :

プロモヒドリン (2) (1.55 g, 2.71 mmol) [(1) から、非特許文献 16 に記載の方法に従って調製] の乾燥トルエン (25 mL) 溶液に、アリルトリブチルスズ (4.33 g, 13.11 mmol) およびアゾ - ビス - イソブチロニトリル (AIBN) (44 mg, 0.271 mmol) を、N₂ 下、室温で加えた。反応混合物を、真空下、室温で 20 分間、次いで 100 °C で 8 時間攪拌した (TLC 分析により出発物質は完全に消滅)。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、溶液を石油エーテルで洗浄した (3 × 20 mL)。アセトニトリル抽出物を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、アリル誘導体 (3) (非特許文献 18) を白色固体 (825 mg, 57%) として得た。

40

R_f 0.5 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.85 (NHCOCH₃), 1.98, 1.99, 2.06, 2.10 (4s, 14H, OCOCH₃ × 4, -CH₂-), 2.48 - 2.56 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, COOCH₃), 3.97 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H, H-9), 4.07 (dd, J = 7.2 Hz, 1H, H-6), 4.20 (ddd, J = 10.2, 9.9 Hz, 1H, H-5), 4.32 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H, H-9'), 4.37 (s, 1H, 2-OH), 4.87 - 4.93 (m, 2H, =CH₂), 4.99 (dd, J = 9.9 Hz, 1H, H-4), 5.18 (ddd, J = 7.8, 5

50

. 4, 2.4 Hz, 1H, H-8), 5.28 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H, H-7), 5.51 - 5.65 (m, 2H, NH, -CH=). LRMS (+ve モード): m/z 554.2 [M+Na]⁺.

実施例 2

メチル 5 - アセトアミド - 2, 4, 7, 8, 9 - ペンタ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (4):

アリル誘導体 (3) (700 mg, 1.31 mmol) の無水ピリジン (16 mL) 溶液に、無水酢酸 (8 mL) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1.5 mg, 1 mol%) を、N₂ 下で室温で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した (TLC 分析により出発物質は完全に消滅)。反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル (50 mL) に取り、0.1 N の HCl、H₂O および飽和 NaCl 水溶液で続けて洗浄した。有機相を乾燥し (無水 Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン, 4:1) で精製し、標題化合物を白色固体 (720 mg, 95%) として得た。

R_f 0.4 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.78, 1.93, 1.95, 1.97, 2.07, 2.11 (6xs, 18H, NHCOCH₃, OCOCH₃ × 5), 2.01 - 2.05 (m, 1H, -CH₂-), 2.12 (m, 1H, H-3), 2.30 - 2.39 (m, 1H, -CH₂-), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.88 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H, H-6), 4.05 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H, H-9), 4.12 (app. q, J = 10.5 Hz, 1H, H-5), 4.52 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H, H-9'), 4.81 - 4.89 (m, 3H, =CH₂-, H-8), 5.06 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1H, H-4), 5.30 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H, H-7), 5.59 (m, 1H, -CH=), 5.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 20.7, 20.9 (OCOCH₃ × 4), 22.9 (NHCOCH₃), 30.9 (-CH₂-), 45.6 (C-5), 49.2 (C-6), 53.1 (COOCH₃), 62.0 (C-9), 68.0 (C-8), 72.2 (C-4), 72.4 (C-3, C-7), 99.3 (C-2), 115.7 (=CH₂), 135.3 (-CH=), 165.6 (C-1), 167.8 (NHCOCH₃), 170.2, 170.6, 170.9, 171.1 (OCOCH₃ × 5); LRMS [C₂₅H₃₅NO₁₄] (+ve イオンモード) (m/z): 595.9 [M+Na]⁺, 533.8.

実施例 3

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (6):

氷 - 水浴中で冷却しながら、無水 MeOH (3.6 mL, 0.08 mol) をゆっくりと AcCl (10 mL, 0.14 mol) に滴下した (注: この反応は発熱反応であり、メタノールを急速に添加すると、HCl ガスが激しく放出する結果となる可能性がある)。得られた溶液を、無水 CH₂Cl₂ (10 mL) および AcCl (10 mL, 0.14 mol) の混合物中の酢酸グリコシル (4) (225 mg, 0.39 mmol) 冷溶液に加えた。次いで、反応混合物を、密閉 (ガラス栓がされた) 丸底フラスコ中で、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエン (3 × 20 mL) と共沸し、塩化グリコシル (5) をオフホワイト泡状物として得た。粗塩化物を乾燥ジクロロメタン (10 mL) に取り、これに DBU (232 μL, 1.56 mmol, 4 モル当量) を加え、反応物を、N₂ 下、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、クロロホルムに取り、飽和 NH₄Cl 水溶液、H₂O および飽和 NaCl 水溶液で続けて洗浄した。有機相を乾燥 (無水 Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン, 3:2) で精製し、標題化合物を白色固

体 (93 mg , 単離収率 : 46% , 2ステップの補正収率 : 91% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.6 (EtOAc) ; R_f 0.6 (EtOAc) ; 1H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 1.85 , 2.00 , 2.02 , 2.03 , 2.07 (5x s , 15H , NHCOCH₃ , OCOCH₃ x 4) , 2.91 (dd , J = 15.0 , 6.9 Hz , 1H , -CH₂-) , 3.32 (dd , J = 15.0 , 6.0 Hz , 1H , -CH₂-) , 3.74 (s , 3H , COOCH₃) , 4.10 (dd , J = 12.3 , 7.2 Hz , 1H , H-9) , 4.18 (dd , J = 9.6 , 3.3 Hz , 1H , H-6) , 4.38 (ddd , J = 9.6 , 8.1 , 8.4 Hz , 1H , H-5) , 4.59 (dd , J = 12.3 , 2.7 Hz , 1H , H-9') , 4.97 (dd , J = 13.5 , 2.1 Hz , 2H , =CH₂) , 5.22 (m , 1H , H-8) , 5.44 (dd , J = 5.1 , 3.3 Hz , 1H , H-7) , 5.50 (d , J = 9.9 Hz , 1H , NH) , 5.55 (d , J = 7.8 Hz , 1H , H-4) , 5.62 - 5.76 (m , 1H , -CH=) ; ^{13}C NMR (75.5 MHz , CDCl₃) : 20.7 , 20.8 (OCOCH₃ x 4) , 23.0 (NHCOCH₃) , 31.5 (-CH₂-) , 47.5 (C-5) , 52.2 (COOCH₃) , 62.0 (C-9) , 68.2 (C-7) , 70.4 (C-4) , 71.0 (C-8) , 76.2 (C-6) , 116.3 (=CH₂) , 120.2 (C-3) , 134.9 (-CH=) , 141.4 (C-2) , 162.2 (C-1) , 169.9 , 170.1 , 170.2 , 170.5 , 171.1 (NHCOCH₃ , OCOCH₃ x 4) 。 LRMS [C₂₃H₃₁NO₁₂] (+ve イオンモード) m/z : 536.2 [M+Na]⁺ , 476.2 , 416.1 , 231.9。

実施例 4

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (7) :

化合物 (6) を、一般的な手順に従って5 で12時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物を白色固体 (32 mg , 単離収率 : 51% , 補正収率 : 60% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.1 (EtOAc / MeOH / H₂O , 7 : 2 : 1) ; 1H NMR (300 MHz , D₂O) : 2.03 (s , 3H , NHCOCH₃) , 3.07 (dd , J = 15.3 , 6.9 Hz , 1H , -CH₂-) , 3.31 (dd , J = 15.3 , 5.1 Hz , 1H , -CH₂-) , 3.58 - 3.66 (m , 2H , H-7 , H-9) , 3.82 - 3.89 (m , 2H , H-8 , H-9') , 4.09 - 4.18 (m , 2H , H-5 , H-6) , 4.31 (dd , J = 6.6 , 2.4 Hz , 1H , H-4) , 5.03 - 5.14 (m , 2H , =CH₂) , 5.79 - 5.93 (m , 1H , -CH=) ; ^{13}C NMR (75.5 MHz , D₂O) : 22.0 (NHCOCH₃) , 30.2 (-CH₂-) , 50.5 (C-5) , 62.9 (C-9) , 68.1 (C-7) , 68.9 (C-4) , 69.8 (C-8) , 75.4 (C-6) , 115.7 (=CH₂) , 119.9 (C-3) , 135.9 (-CH=) , 174.6 (NHCOCH₃) (C-1 および C-2 は観測されず) ; LRMS [C₁₄H₂₁NO₈] m/z (+ve イオンモード) : 354 [M+Na]⁺ ; (-ve モード) 330 [M-1]⁺ ; HRMS (FAB) : C₁₄H₂₁NO₈ に関する計算値 : 330.119441。測定値 : m/z 330.118000。

実施例 5

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4 , 4 - ジメチルペンタ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8a , R = t - ブチル) :

アリル誘導体 (6) (120 mg , 0.23 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 溶液に、N₂ 下で、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブテン (0.29 mL , 2.33 mmol) 、次いでグラブス第二世代触媒 (28 mg , 15 mol%) を加え、反応混合物を40 で24時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物を、シリカ上のカラムクロマトグ

ラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8a) を白色泡状物 (52 mg, 39%; 補正収率: 59% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.7 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.94 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.87 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.02, 2.04, 2.05, 2.09 (4xs, 12H, OCOCH_3), 2.78 (dd, $J = 14.7$, 7.8 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.39 (dd, $J = 14.7$, 6.9 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 4.12 (dd, $J = 12.3$, 7.2 Hz, 1H, H-9), 4.17 (dd, $J = 9.6$, 3.3 Hz, 1H, H-6), 4.41 (ddd, $J = 9.6$, 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-5), 4.62 (dd, $J = 12.3$, 3.0 Hz, 1H, H-9'), 5.17 (m, 1H, =CH-), 5.25 (m, 1H, H-8), 5.33 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, NH), 5.44 - 5.47 (m, 2H, H-7, $-\text{CH}=\text{}$), 5.55 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4); LRMS [$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}$] (+ve イオンモード) m/z : 592.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

実施例 6

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4, 4 - ジメチルペンタ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (9a, R = t - ブチル):

化合物 (8a, R = t - ブチル) を、一般的な手順に従って、室温で 24 時間脱保護した。粗生成物を、逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9a) を白色固体 (9 mg, 53%) として得た。

R_f 0.1 (EtOAc / MeOH / H_2O , 7:2.5:0.5); ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 0.82 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.89 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.83 (dd, $J = 14.7$, 7.5 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.17 (dd, $J = 15.0$, 5.7 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.45 - 3.51 (m, 2H, H-7, H-9), 3.68 - 3.74 (m, 2H, H-8, H-9'), 3.99 - 4.01 (m, 2H, H-5, H-6), 4.16 (dd, $J = 6.3$, 3.0 Hz, 1H, H-4), 5.17 - 5.27 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5.49 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, =CH-); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): 24.4 (NHCOCH_3), 31.24 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.6 ($-\text{CH}_2-$), 34.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53.0 (C-5), 65.3 (C-9), 70.5 (C-7), 71.1 (C-4), 72.3 (C-8), 77.9 (C-6), 123.7 (=CH-), 125.0 (C-3), 142.9 (C-2), 146.7 ($-\text{CH}=\text{}$), 170.0 (C-1), 177.0 (NHCOCH_3)。LRMS [$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_8$] m/z (-ve イオンモード): 386.1 [$\text{M} - 1$] $^+$; HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_8\text{Na}_1$ (+1) の計算値: 410.178538。測定値: m/z 410.179200。

実施例 7

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - シクロヘキシル - プロパ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8b, R = シクロヘキシル):

アリル誘導体 (6) (100 mg, 0.19 mmol) の無水ジクロロメタン (19.5 mL) 溶液に、 N_2 下で、ビニルシクロヘキサン (0.26 mL, 1.94 mmol)、次いでグラブス第二世代触媒 (19 mg, 0.023 mmol, 12 mol%) を加え、反応混合物を、40 で 48 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8b) を白色泡状物 (52 mg, 単離収率: 45%, 補正収率: 64% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.65 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.00 - 1.27 (m, 5H, シクロヘキシル), 1.65 (m, 5H, シクロヘキシル), 1

. 86, 2.02, 2.04, 2.08 (5s, 16H, NHCOCH_3 , $\text{OCOCH}_3 \times 4$, シクロヘキシル - CH), 2.77 (dd, $J = 15.0$, 7.8 Hz, 1H, -CH₂-), 3.35 (dd, $J = 14.7$, 5.1 Hz, 1H, -CH₂-), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 4.12 (dd, $J = 12.3$, 6.9 Hz, 1H, H-9), 4.17 (dd, $J = 9.6$, 3.3 Hz, 1H, H-6), 4.41 (ddd, $J = 15.9$, 6.3 Hz, 1H, H-5), 4.62 (dd, $J = 12.3$, 3.0 Hz, 1H, H-9'), 5.22 - 5.28 (m, 2H, H-8, -CH=), 5.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-7), 5.40 - 5.46 (m, 2H, H-4, =CH-), 5.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH); LRMS [$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_{12}$] m/z (+ve イオンモード): 618.1 [M+Na]⁺.

10

実施例 8

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - シクロヘキシル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (9b, R = シクロヘキシル):

化合物 (8b, R = シクロヘキシル) を、一般的な手順に従って、室温で 24 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9b) を白色固体 (12 mg, 単離収率: 33%) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H₂O, 7:2:1); ¹H NMR (300 MHz, D₂O): 0.82 - 1.15 (m, 5H, シクロヘキシル), 1.41 - 1.52 (m, 5H, シクロヘキシル), 1.76 - 1.78 (m, 1H, シクロヘキシル - CH), 1.88 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.72 (dd, $J = 14.7$, 7.5 Hz, 1H, -CH₂-), 2.97 (dd, $J = 14.7$, 5.4 Hz, 1H, -CH₂-), 3.41 - 3.49 (m, 2H, H-7, H-9), 3.67 - 3.73 (m, 2H, H-8, H-9'), 3.95 - 3.97 (m, 2H, H-5, H-6), 4.10 (dd, $J = 6.6$, 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.19 - 5.28 (m, 1H, -CH=), 5.40 (dd, $J = 15.6$, 6.3 Hz, 1H, =CH-); ¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): 21.9 (NHCOCH_3), 25.5, 25.7 (C シクロヘキシル), 29.1 (-CH₂-), 32.4 (C シクロヘキシル), 39.9 (-CH-シクロヘキシル), 50.7 (C-5), 62.87 (C-9), 68.2 (C-7), 68.4 (C-4), 69.6 (C-8), 75.2 (C-6), 115.9 (C-3), 124.2 (=CH-), 139.0 (-CH=), 169.0 (C-1), 174.4 (NHCOCH_3) (C-2 は観測されず)。LRMS [$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_8$] m/z (+ve イオンモード): 436.2 [M+Na]⁺, 396.2, 319.2, 218.6, 179.4, 133.8; m/z (-ve イオンモード): 412.2 [M-H]⁺, 340.0, 269.0, 199.9, 164.1; HRMS (FAB): $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_8\text{Na}_1$ (+1) に関する計算値: 436.195178。測定値: m/z 436.194188。

20

30

実施例 9

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - フェニル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8c, R = Ph):

アリル誘導体 (6) (100 mg, 0.19 mmol) の無水ジクロロメタン (19.5 mL) 溶液に、N₂ 下で、スチレン (0.22 mL, 1.94 mmol)、次いでグラブス第二世代触媒 (19 mg, 0.023 mmol, 12 mol%) を加え、反応物を 40 で 22 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8c) を白色泡状物 (30 mg, 単離収率: 26%, 補正収率: 64% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.7 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.86, 2.02, 2.03, 2.04, 2.10 (5s, 15H, NHCOCH_3 , $\text{OCOCH}_3 \times 4$), 3.12 (dd, $J = 15.0$, 7.2 Hz, 1H, -CH₂-), 3.44

40

50

(dd, $J = 15.3, 6.9 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 4.08 - 4.22 (m, 2H, H-6, H-9'), 4.43 (ddd, $J = 9.3, 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.61 (dd, $J = 12.3, 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-9), 5.24 - 5.29 (m, 1H, H-8), 5.45 - 5.48 (m, 2H, H-4, H-7), 5.61 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6.04 - 6.14 (m, 1H, $=\text{CH}-$), 6.34 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{}$), 7.15 - 7.31 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 20.7, 20.8, 20.9 ($\text{OCOCH}_3 \times 4$), 23.1 (NHCOCH_3), 31.0 ($-\text{CH}_2-$), 47.6 (C-5), 52.3 (COOCH_3), 62.0 (C-9), 67.3 (C-7), 70.4 (C-4), 70.8 (C-8), 76.2 (C-6), 120.3 (C-3), 126.1 ($=\text{CH}-$), 126.5, 127.2, 128.5 (ArC), 131.7 (ArCH=), 137.1 (C-2), 141.4 (Ar q 炭素), 162.3 (C-1), 170.0, 170.1, 170.6, 171.1 (NHCOCH_3 , OCOCH_3); LRMS [$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{12}$] m/z (+ve イオンモード): 612.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

実施例 10

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - フェニル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (9c, R = Ph):

化合物 (8c, R = Ph) を、一般的な手順に従って、室温で 24 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9c) を白色固体 (8 mg, 単離: 40%) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H_2O , 7:2:1); ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 1.88 (s, 3H, NHCOCH_3), 3.1 (dd, $J = 15.3, 7.5 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.3 (dd, $J = 14.7, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.45 - 3.51 (m, 2H, H-7, H-9), 3.68 - 3.75 (m, 2H, H-8, H-9'), 4.01 - 4.03 (m, 2H, H-5, H-6), 4.21 (dd, $J = 6.0, 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 6.12 - 6.22 (m, 1H, $=\text{CH}-$), 6.38 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$), 7.09 - 7.21 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): 21.9 (NHCOCH_3), 29.5, 31.0 ($-\text{CH}_2-$), 50.5 (C-5), 62.9 (C-9), 68.0 (C-7), 69.0 (C-4), 69.8 (C-8), 75.4 (C-6), 120.6 (C-3), 125.9 ($=\text{CH}-$), 127.3, 128.0, 128.8 (ArC), 130.7 (Ar-CH=), 137.3 (C-2), 174.6 (NHCOCH_3), (C-1 は観測されず)。LRMS [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_8$] m/z (+ve イオンモード): 430.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 368.1, 276.9, 237.8; m/z (-ve イオンモード): 406.1 [$\text{M} - 1$] $^+$, 362.1, 308.1, 284.1, 235.9, 168.9, 140.9。; HRMS (FAB): $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_8\text{Na}_1$ (+1) に関する計算値: 430.147238。測定値: m/z 430.148173。

実施例 11

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3' - (p - トリル) - プロブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8d, R = 4 - CH_3Ph):

アリル誘導体 (6) (93 mg, 0.18 mmol) の無水ジクロロメタン (18 mL) 溶液に、 N_2 下で、4 - メチルスチレン (0.23 mL, 1.80 mmol)、次いでグラブス第二世代触媒 (22 mg, 0.027 mmol, 15 mol%) を加え、反応物を 40 で 22 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8d) を白色泡状物 (75 mg, 単離収率: 69%, 補正収率: 77% (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.7 (EtOAc); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.85, 2.02, 2.03, 2.09 (4xs, 15H, $NHCOCH_3$, $OCOCH_3 \times 4$), 2.28 (s, 3H, p-トリル CH_3), 3.09 (dd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H, - CH_2 -), 3.42 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H, - CH_2 -), 3.78 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.12 (dd, $J = 12.3, 6.9$ Hz, 1H, H-9), 4.19 (dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 4.43 (ddd, $J = 9.6, 9.3, 8.1$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (dd, $J = 12.3, 2.7$ Hz, 1H, H-9'), 5.25 (m, 1H, H-8), 5.46 (m, 1H, H-7), 5.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 5.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 6.04 (m, 1H, -CH=), 6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, =CHAr), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): 20.7, 20.8, 20.9, 21.1 ($OCOCH_3 \times 4$), 23.1 ($NHCOCH_3$, p-トリル CH_3), 31.0 (- CH_2 -), 47.5 (C-5), 52.2 ($COOCH_3$), 62.0 (C-9), 67.3 (C-7), 70.5 (C-4), 70.8 (C-8), 76.2 (C-6), 120.5 (C-3), 125.4 (-CH=), 126.0 (Ar), 129.2 (Ar), 131.5 (=CH-Ar), 134.4 (Ar q 炭素), 137.0 (Ar q 炭素), 141.4 (C-2), 162.3 (C-1), 170.0, 170.1, 170.5, 171.1 ($NHCOCH_3$, $OCOCH_3 \times 4$); LRMS [$C_{30}H_{37}NO_{12}$] m/z (+ve イオンモード): 626.2 [M+Na]⁺, 588.2, 536.0, 440.0, 262.0

10

20

実施例 12

5-アセトアミド-2, 6-アンヒドロ-3, 5-ジデオキシ-3-C-[3'-(p-トリル)-プロプ-2'-エニル]-D-グリセロ-D-ガラクト-ノン-2-エノン酸 (9d, R = 4- CH_3 Ph):

化合物 (8d, R = 4- CH_3 Ph) を、一般的な手順に従って、室温で24時間脱保護した。粗生成物を逆相HPLCで精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9d) を白色固体 (45mg, 単離: 94%) として得た。

R_f 0.3 (EtOAc/MeOH/ H_2O , 7:2:1); 1H NMR (300 MHz, D_2O): 1.98 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 2.25 (p-トリル CH_3), 3.15 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H, - CH_2 -), 3.40 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1H, - CH_2 -), 3.54-3.61 (m, 2H, H-7, H-9), 3.79-3.86 (m, 2H, H-8, H-9'), 4.11-4.13 (m, 2H, H-5, H-6), 4.30 (dd, $J = 4.5, 4.2$ Hz, 1H, H-4), 6.17-6.26 (m, 1H, -CH=), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, =CH-Ar), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): 20.0 (p-トリル CH_3), 21.9 ($NHCOCH_3$), 29.4 (- CH_2 -), 50.4 (C-5), 62.8 (C-9), 67.9 (C-7), 68.9 (C-4), 69.7 (C-8), 75.3 (C-6), 121.4 (C-3), 125.9 (Ar), 126.8 (- CH_2 -CH=), 129.3 (Ar), 130.5 (=CHAr), 134.4 (Ar q 炭素), 137.6 (Ar q 炭素), 141.0 (C-2), 174.5 ($NHCOCH_3$) (C-1は観測されず)。LRMS [$C_{21}H_{27}NO_8$] m/z (-ve イオンモード): 420.1 [M-I]⁺; HRMS (FAB): $C_{21}H_{27}N_1O_8Na_1$ に関する計算値: 444.162888。測定値: m/z 444.164115。

30

40

実施例 13

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2, 6-アンヒドロ-3, 5-ジデオキシ-3-C-[3'-(4-tert-ブトキシフェニル)-プロ

50

ブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート [8 e , R = 4 - (t - ブトキシ) Ph] :

アリル誘導体 (6) (75 mg , 0.14 mmol) の無水ジクロロメタン (18 mL) 溶液に、N₂ 下で、4 - (tert - ブトキシ) スチレン (0.27 mL , 1.46 mmol) 、次いでグラブス第二世代触媒 (17.8 mg , 0.021 mmol , 15 mol %) を加え、反応物を 40 で 24 時間攪拌した。溶剤を真空除去し、粗生成物を、シリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8 e) を白色泡状物 (30 mg , 単離収率 : 31 % , 補正収率 : 59 % (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.7 (EtOAc) ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 1.30 (s , 9H , C (CH₃)₃) , 1.87 , 2.02 , 2.04 , 2.10 (5 x s , 15H , NHCOCH₃ , OCOCH₃ x 4) , 3.06 (dd , J = 14.4 , 7.2 Hz , 1H , - CH₂ -) , 3.46 (dd , J = 14.4 , 6.9 Hz , 1H , - CH₂ -) , 3.78 (s , 3H , COOCH₃) , 4.12 (dd , J = 12.6 , 6.9 Hz , 1H , H - 9) , 4.19 (dd , J = 9.3 , 3.3 Hz , 1H , H - 6) , 4.43 (ddd , J = 9.6 , 7.8 , 7.8 Hz , 1H , H - 5) , 4.60 (dd , J = 12.6 , 3.0 Hz , 1H , H - 9') , 5.26 (m , 1H , H - 8) , 5.37 (d , J = 9.3 Hz , 1H , NH) , 5.46 (dd , J = 5.1 , 3.3 Hz , 1H , H - 7) , 5.61 (d , J = 7.5 Hz , 1H , H - 4) , 5.99 (m , 1H , - CH =) , 6.30 (d , J = 15.9 Hz , 1H , = CH - Ar) , 6.88 (d , J = 8.4 Hz , 2H , ArH) , 7.20 (d , J = 8.4 Hz , 2H , ArH) ; LRMS [C₃₃H₄₃NO₁₃] m/z (+ve イオンモード) : 684.2 [M + Na]⁺。

10

20

実施例 14

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3' - (4 - tert - ブトキシフェニル) - プロブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 [9 e , R = 4 - (t - ブトキシ) Ph] :

化合物 [8 e , R = 4 - (t - ブトキシ) Ph] を、一般的な手順に従って、室温で 24 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9 e) を白色固体 (11 mg , 単離 : 61 %) として得た。

30

R_f 0.3 (EtOAc / MeOH / H₂O , 6 : 3.5 : 0.5) ; ¹H NMR (300 MHz , D₂O) : 1.11 (s , 9H , C (CH₃)₃) , 2.81 (s , 3H , NHCOCH₃) , 2.91 (dd , J = 15.6 , 8.4 Hz , 1H , - CH₂ -) , 3.11 (dd , J = 15.0 , 5.7 Hz , 1H , - CH₂ -) , 3.35 - 3.44 (m , 2H , H - 7 , H - 9) , 3.62 - 3.69 (m , 2H , H - 8 , H - 9') , 3.92 - 3.95 (m , 2H , H - 5 , H - 6) , 4.08 (dd , J = 6.6 , 2.4 Hz , 1H , H - 4) , 6.02 (m , 1H , - CH =) , 6.28 (d , J = 15.9 Hz , 1H , = CHAr) , 6.83 (d , J = 8.4 Hz , 2H , ArH) , 7.18 (d , J = 8.7 Hz , 2H , ArH) ; LRMS [C₂₄H₃₃NO₉] m/z (-ve イオンモード) : 477.8 [M - 1]⁺ ; HRMS (FAB) : C₂₄H₃₃N₁O₉Na₁ (+1) に関する計算値 : 502.204753。測定値 : m/z 502.207250。

40

実施例 15

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - ナフチル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート [8 f , R = ナフチル] :

アリル誘導体 (6) (100 mg , 0.19 mmol) の無水ジクロロメタン (19.5 mL) 溶液に、N₂ 下で、2 - ビニルナフタレン (0.29 mg , 1.94 mmol) 、次いでグラブス第二世代触媒 (24.6 mg , 0.029 mmol , 15 mol %) を加え、反応物を 40 で 26 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカ

50

ラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8f) を白色泡状物 (92 mg, 単離収率: 74%) として得た。

R_f 0.6 (トルエン: EtOAc, 1:4); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.87 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.02, 2.03, 2.04, 2.11 (4xs, 12H, OCOCH_3), 3.20 (dd, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.48 (dd, $J = 15.0, 6.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 4.13 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H, H-9), 4.22 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 4.46 (ddd, $J = 9.6, 7.8, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 1H, H-9'), 5.27 (m, 1H, H-8), 5.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 5.48 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 5.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 6.23 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 6.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{Ar}$), 7.39 - 7.43 (m, 2H, ArH), 7.53 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.64 (s, 1H, ArH), 7.74 - 7.77 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 20.7, 20.8, 20.9 ($\text{OCOCH}_3 \times 4$), 23.1 (NHCOCH_3), 31.21 ($-\text{CH}_2-$), 47.5 (C-5), 52.3 (COOCH_3), 61.9 (C-9), 67.3 (C-7), 70.5 (C-4), 70.8 (C-8), 76.2 (C-6), 120.3 (C-3), 123.4 ($-\text{CH}=\text{C}-$), 125.6, 125.8, 126.1, 126.9, 127.6, 127.8, 128.1 (ArC), 131.7 ($=\text{CH}-\text{Ar}$), 132.7, 133.5, 134.5 (Ar q 炭素), 141.4 (C-2), 162.3 (C-1), 170.0, 170.1, 170.5, 171.1 (NHCOCH_3 , $\text{OCOCH}_3 \times 4$); LRM S [$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$] m/z (+ve イオンモード): 662.2 [M+Na]⁺, 630.3, 602.2。

実施例 16

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - ナフチル - プロプ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 [9f, R = ナフチル]:

化合物 (8f, R = ナフチル) を、一般的な手順に従って、室温で 16 時間脱保護した。粗生成物を、逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9f) を白色固体 (47 mg, 単離: 83%) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H_2O , 7:2.5:0.5); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 2.01 (NHCOCH_3), 3.33 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-7), 3.65 (dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 1H, H-9), 3.75 - 3.88 (m, 3H, H-8, H-9', 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.06 - 4.16 (m, 2H, H-5, H-6), 4.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 6.41 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 6.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $=\text{CH}-$), 7.37 - 7.45 (m, 2H, ArH), 7.60 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.74 - 7.79 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): 21.2 (NHCOCH_3), 29.4 ($-\text{CH}_2-$), 51.4 (C-5), 63.3 (C-9), 68.4 (C-7), 68.7 (C-4), 69.8 (C-8), 76.0 (C-6), 122.3 (C-3), 123.4 ($-\text{CH}=\text{C}-$), 125.2, 125.8, 127.1, 127.4, 127.6, 127.9 (ArC), 131.2 ($=\text{CH}-\text{Ar}$), 132.8, 133.7, 135.1 (Ar q 炭素), 162.3 (C-1), 173.5 (NHCOCH_3); LRM S [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_8$] m/z (+ve イオンモード): 480.1 [M+Na]⁺, 440.1; m/z (-ve イオンモード): 456.1 [M-H]⁺, 412.1, 334.0, 304.0, 236.9。

実施例 17

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート [8 g , R = 3 , 4 - ジメトキシベンジル] :

アリル誘導体 (6) (200 mg , 0.38 mmol) の無水ジクロロメタン (39 mL) 溶液に、N₂ 下で、4 - アリル - 1 , 2 - ジメトキシベンゼン (0.66 mL , 3.89 mmol) 、次いでグラブス第二世代触媒 (39 mg , 0.046 mmol , 12 mol %) を加え、反応物を 40 ° で 48 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物をシリカ上のカラムクロマトグラフィ (EtOAc - ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8 g) を白色泡状物 (30 mg , 単離収率 : 12 % , 補正収率 : 47 % (回収した出発物質に基づく)) として得た。

R_f 0.35 (EtOAc) ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 1.86 , 1.98 , 2.02 , 2.03 (4 x s , 15 H , NHCOCH₃ , OCOCH₃ x 4) , 2.87 (dd , J = 14.7 , 7.2 Hz , 1 H , - CH₂ -) , 3.23 (d , J = 6.6 Hz , 2 H , - CH₂ -) , 3.34 (dd , J = 15.3 , 5.7 Hz , 1 H , - CH₂ -) , 3.74 (s , 3 H , COOCH₃) , 3.82 , 3.85 (OCH₃ x 2) , 4.12 (dd , J = 14.4 , 6.9 Hz , 1 H , H - 9) , 4.20 (dd , J = 8.7 , 5.1 Hz , 1 H , H - 6) , 4.40 (ddd , J = 9.6 , 7.8 , 7.8 Hz , 1 H , H - 5) , 4.61 (dd , J = 12.3 , 2.7 Hz , 1 H , H - 9') , 5.25 (m , 1 H , H - 8) , 5.36 (d , J = 9.6 Hz , 1 H , NH) , 5.42 - 5.52 (m , 3 H , H - 7 , - CH = , = CH -) , 5.56 (d , J = 7.8 Hz , 1 H , H - 4) ; ¹³C NMR (75.5 MHz , CDCl₃) : 20.6 , 20.7 , 20.8 (OCOCH₃ x 4) , 23.0 (NHCOCH₃) , 30.3 (- CH₂ -) , 38.4 (- CH₂ -) , 47.4 (C - 5) , 52.1 (COOCH₃) , 55.8 , 55.9 (OCH₃ x 2) , 62.0 (C - 9) , 67.4 (C - 7) , 70.4 (C - 4) , 71.0 (C - 8) , 76.2 (C - 6) , 111.2 , 111.8 , 120.2 (Ar C) , 120.6 (C - 3) , 127.4 (- CH = CH -) , 131.4 (- CH = CH -) , 133.0 (Ar q 炭素) , 141.1 (C - 2) , 147.2 , 148.8 (Ar q 炭素) , 162.3 (C - 1) , 169.9 , 170.0 , 170.1 , 170.2 , 170.5 (OCOCH₃ x 4 , NHCOCH₃) ; LRMS [C₃₂H₄₁NO₁₄] m/z (+ve イオンモード) : 686.2 [M + Na]⁺。

実施例 18

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - C - [4 ' - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ブタ - 2 ' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 [9 g , R = 3 , 4 - ジメトキシベンジル] :

化合物 (8 g , R = 3 , 4 - ジメトキシベンジル) を、一般的な手順に従って、室温で 24 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (9 g) を白色固体 (18 mg , 単離 : 86 %) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H₂O , 6 : 3 : 1) ; ¹H NMR (300 MHz , D₂O) : 1.84 (NHCOCH₃) , 2.86 (dd , J = 15.6 , 6.6 Hz , 1 H , - CH₂ -) , 3.10 - 3.15 (m , 3 H , - CH₂ - , - CH₂ - Ar) , 3.46 - 3.51 (m , 2 H , H - 7 , H - 9) , 3.65 (s , 6 H , 2 x OMe) , 3.67 - 3.71 (m , 2 H , H - 8 , H - 9') , 3.91 - 3.97 (m , 2 H , H - 5 , H - 6) , 4.07 - 4.21 (m , 1 H , H - 4) , 5.38 (m , 1 H , = CH -) , 5.53 (m , 1 H , - CH =) , 6.65 (d , J = 8.1 Hz , 1 H , Ar H) , 6.76 (d , J = 2.1 Hz , 1 H , Ar H) , 6.81 (d , J = 8.1 Hz , 1 H , Ar H) ; ¹³C NMR (75.5 MHz , D₂O) : 21.9 (NHCOCH₃) , 28.9 (- CH₂ -) , 37.5 (- CH₂ -) , 50.5 (C

- 5), 55.6, 55.7 (2 x OMe), 62.8 (C-9), 68.1 (C-7), 68.8 (C-4), 69.8 (C-8), 75.3 (C-6), 112.0, 112.2, 120.7 (ArC), 128.3 (=CH-), 130.9 (-CH=), 134.5 (C-3), 146.2, 148.0, 158.0 (Ar q 炭素), 174.5 (NHCOCH₃), (C-1, C-2は観測されず); LRMS [C₂₃H₃₁NO₁₀] m/z (-ve イオンモード): 480.1 [M-H]⁺, 439.1, 394.2, 277.0; HRMS (FAB): C₂₃H₃₁N₁O₁₀Na₁ (+1) に関する計算値: 504.184017。測定値: m/z 504.185864。

実施例 19

メチル 5 - アセトアミド - 3 - C - (3' - アセトキシプロピル) - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (11):

アリル誘導体 (6) (200 mg, 0.38 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液に、N₂ 下で、9 - BBN の THF (0.5 M) 溶液 (1.54 mL, 0.77 mmol) を加えた。反応混合物を、50 で 12 時間攪拌した。粗ボロン酸 (10) を、過酸化水素 (2 mL) および NaOH 水溶液 (0.2 mL, 1 N) を用いて、0 で処理し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaCl 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を乾燥アセトニトリルに、N₂ 下で溶解し、これに無水酢酸 (1 mL)、次いで DMA P (5 mg) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、その後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカ上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、標題化合物 (11) を白色泡状物 (20 mg, 3 ステップで 9%) として得た。

R_f 0.5 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.74 (m, 2H, -CH₂-), 1.88, 2.01, 2.02, 2.03, 2.08 (5s, 18H, NHCOCH₃, OCOCH₃ x 5), 2.25 - 2.31 (m, 1H, -CH₂-), 2.43 - 2.53 (m, 1H, -CH₂-), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 4.00 - 4.03 (m, 2H, -CH₂-OAc), 4.12 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H, H-9), 4.23 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H, H-6), 4.38 (ddd, J = 16.8, 9.3 Hz, 1H, H-5), 4.61 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H, H-9'), 5.22 - 5.27 (m, 1H, H-8), 5.47 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H, H-7), 5.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 5.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 20.7, 20.8, 20.9 (OCOCH₃ x 5, NHCOCH₃), 23.9 (-CH₂-), 27.6 (-CH₂-), 47.3 (C-5), 52.1 (COOCH₃), 62.0 (C-9), 63.8 (-CH₂-OAc), 67.4 (C-7), 70.5 (C-4), 70.9 (C-8), 76.0 (C-6), 121.4 (C-3), 141.3 (C-2), 162.2 (C-1), 170.1, 170.2, 170.6, 171.1, 171.2 (NHCOCH₃, OCOCH₃ x 5)。LRMS (+ve モード): m/z 596.2 [M+Na]⁺, 554, 514。

実施例 20

5 - アセトアミド - 3 - C - (3' - ヒドロキシプロピル) - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (12):

化合物 (11) を、一般的な手順に従って、5 で 16 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (12) を白色固体 (42%) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H₂O, 7:2:1); ¹H NMR (300 MHz, D₂O): 1.47 - 1.62 (m, 2H, -CH₂-), 1.91 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.21 - 2.28 (m, 1H, -CH₂-), 2.42 - 2.52

(m, 1H, -CH₂-), 3.43 - 3.51 (m, 4H, H-7, H-9, -CH₂-OH), 3.68 - 3.74 (m, 2H, H-8, H-9'), 3.98 - 4.00 (m, 2H, H-5, H-6), 4.22 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H, H-4). LRMS (-veモード): m/z 348.1 [M-I]⁺.

実施例 2 1

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (13):

アリル化合物 (3) を、メタノール (4 mL) に溶解し、これに酢酸 (4 mL)、次いで Pd/C (10%) を加えた。反応物が入ったフラスコを真空で脱ガスし、次いで室温、水素 (40 psi) 下で、Parr 装置を使用して、水素化反応を行った。反応の進行を TLC によってモニターし、出発物質が完全に消費された後、反応混合物をセライト床でろ過し、残渣をメタノール (3 × 10 mL) で洗浄し、合わせた有機相を減圧濃縮し、アルカン誘導体を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、標題化合物 (13) を白色固体 (95 mg, 単離収率: 95%) として得た。

R_f 0.6 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.75 (t, J = 6.6 Hz, 3H, -CH₃), 1.10 - 1.19 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 1.82 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.95, 1.98, 2.03, 2.07 (4s, 12H, OCOCH₃ × 4), 2.30 - 2.37 (m, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, COOCH₃), 3.94 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H, H-9), 4.11 - 4.17 (m, 2H, H-5, H-6), 4.34 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H, H-9'), 4.96 (t, J = 10.5, 9.9 Hz, 1H, H-4), 5.10 - 5.15 (m, 1H, H-8), 5.27 (dd, J = 6.3, 5.7 Hz, 1H, H-7), 6.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NH), 6.31 (bs, 1H, OH); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.2 (-CH₃), 20.7, 20.7, 20.8, 20.9, (OCOCH₃ × 4), 22.9 (NHCOCH₃), 30.3 (-CH₂-CH₂-), 44.0 (C-3), 49.6 (C-5), 53.5 (COOCH₃), 62.6 (C-9), 67.9 (C-7), 70.4 (C-6), 70.9 (C-8), 74.4 (C-4), 96.9 (C-2), 170.0, 170.3, 170.6, 170.7, 170.8, 171.6 (NHCOCH₃, OCOCH₃ × 4, COOCH₃). C₂₃H₃₅NO₁₃: LRMS (-veイオンモード): m/z 531.5 [M-H]⁺.

実施例 2 2

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (15):

アリル誘導体 (13) (95 mg, 0.17 mmol) の塩化アセチル (10 mL) 溶液に、0 で、乾燥メタノール (0.2 mL) を加えた。反応混合物を、密閉 (ガラス栓がされた) 丸底フラスコ中で、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエン (3 × 5 mL) と共沸し、塩化物 (14) をオフホワイト泡状物として得た。粗塩化物 (98 mg) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に取り、ここに DBU (92 μL, 0.61 mmol) を加えた。反応物を室温で N₂ 下で 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、クロロホルムに取り、飽和 NH₄Cl 水溶液、H₂O、および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、標題化合物 (15) を白色固体 (75 mg, 単離収率: 83%) として得た。

R_f 0.6 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 1.31 - 1.53 (m, 2H, -CH₂-), 1.88 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.02, 2.04, 2.07, 2.09 (4s, 12H, OCOCH₃ × 4), 2.09 - 2.20 (m, 1H, -CH₂-), 2

. 40 - 2.50 (m, 1H, -CH₂-), 3.75, 3.82 (s, 3H, COOCH₃), 4.10 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H, H-9), 4.19 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1H, H-6), 4.34 - 4.43 (m, 1H, H-5), 4.61 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H, H-9'), 5.22 - 5.27 (m, 1H, H-8), 5.41 - 5.47 (m, 2H, H-7, NH[D₂O交換]), 5.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-4); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.0 (-CH₃), 20.7, 20.8 (OCOCH₃ × 4), 22.0 (-CH₂-), 23.1 (NHCOCH₃), 29.1 (-CH₂-), 47.6 (C-5), 52.1 (COOCH₃), 62.0 (C-9), 67.4 (C-4), 70.6 (C-7), 70.9 (C-8), 76.1 (C-6), 122.7 (C-3), 162.3 (C-2), 170.1, 170.5 (NHCOCH₃, OCOCH₃ × 4, COOCH₃). C₂₃H₃₃NO₁₂; LRMS (+ve イオンモード): m/z 537.8 [M+Na]⁺ 455.8 (M-COOCH₃); LRMS (-ve イオンモード): m/z 513.6 [M-H]⁺.

実施例 23

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (16):

化合物 (15) (65 mg, 0.12 mmol) を無水メタノールに溶解し、氷浴を使用して、溶液を 0 に冷却した。ナトリウムメトキシド (1 M) 溶液を反応混合物に加え、10 分後、反応混合物を室温にした。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析によってモニターした。反応混合物をアンバーライト (登録商標) IR-120 (H⁺) 樹脂を使用して、pH 6 に調整し、溶液を綿栓でろ過した。樹脂を水で洗浄し、合わせたろ液を蒸発乾固し、脱アセチル化された生成物を、オフホワイト固体 (43 mg, 単離収率: 100%) として得た。脱アセチル化された化合物を、一般的な手順に従って、室温で 3 時間脱保護した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物 (16) を白色固体 (29 mg, 単離収率: 71%) として得た。

R_f 0.2 (EtOAc / MeOH / H₂O, 7:2:1); ¹H NMR (300 MHz, D₂O): 0.87 (t, J = 7.5, 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 1.26 - 1.59 (m, 2H, -CH₂-), 2.05 (s, NHCOCH₃), 2.31 (m, 1H, -CH₂-), 2.50 (m, 1H, -CH₂-), 3.59 - 3.66 (m, 2H, H-7, H-9), 3.84 - 3.87 (m, 2H, H-8, H-9'), 4.12 - 4.14 (m, 2H, H-5, H-6), 4.35 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H, H-4); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 13.0 (-CH₃), 21.1 (-CH₂-), 22.0 (NHCOCH₃), 27.9 (-CH₂-), 50.5 (C-5), 62.9 (C-9), 68.0 (C-7), 68.8 (C-4), 69.8 (C-8), 75.3 (C-6), 162.3 (C-1), 174.6 (NHCOCH₃), (C-2 および C-3 は観測されず); C₁₄H₂₃NO₈; LRMS (-ve イオンモード): m/z 331.8 [M-H]⁺.

実施例 24

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (17):

氷 - 水浴で冷却しながら、無水 MeOH (2 mL, 0.06 mmol) をゆっくりと酢酸グリコシル (4) (128 mg, 0.22 mmol) の AcBr (10 mL, 0.14 mol) 溶液に滴下した。(注: この反応は発熱反応であり、メタノールを急速に添加すると、HCl ガスが激しく放出する結果となる可能性がある)。次いで、反応混合物を、密閉 (ガラス栓がされた) 丸底フラスコ中で、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエン (3 × 20 mL) と共沸し、臭化グリコシルをオフホワイト泡状物として得た。粗臭化物を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に取り、これに DBU (99 μL, 0.66 mmol, 3 モル当量) を加え、反応物を N₂ 下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合

物を蒸発乾固し、クロロホルムに取り、飽和 NH_4Cl 水溶液、 H_2O および飽和 NaCl 水溶液で順番に洗浄した。有機相を乾燥（無水 Na_2SO_4 ）し、ろ過し、減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ（アセトン／ヘキサン，30：70）で精製し、標題化合物（17）を白色固体（64 mg，単離収率：56%，2ステップで）として得た。

R_f 0.7 (EtOAc)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)：1.75 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 3H, - CH_3)，1.90 (NHCOCH₃)，2.02, 2.03, 2.04, 2.08 (4xs, 12H, OCOCH₃ × 4)，3.77 (s, 3H, COOCH₃)，4.12 - 4.20 (m, 2H, H-6, H-9)，4.43 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 6.3$ Hz, 1H, H-5)，4.50 (dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 1H, H-9')，5.24 (m, 1H, H-8)，5.50 - 5.62 (m, 2H, H-7, =CH-)，5.66 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH)，5.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-4)，6.88 (dd, $J = 16.2, 1.5$ Hz, 1H, -CH=)； ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3)：19.2 (-CH₃)，20.7, 20.8 (OCOCH₃ × 4)，23.1 (NHCOCH₃)，48.0 (C-5)，52.3 (COOCH₃)，61.8 (C-9)，67.0 (C-7)，67.3 (C-4)，70.3 (C-8)，76.0 (C-6)，119.5 (C-3)，123.8 (=CH-)，128.8 (=CH-)，140.8 (C-2)，162.3 (C-1)，169.9, 170.1, 170.6, 170.9 (NHCOCH₃, OCOCH₃ × 4)。LRMS [$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$] (+ve イオンモード) m/z ：536.1 [M+Na]⁺。

実施例 25

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (18)：

化合物 (6) (127 mg, 0.24 mmol) を無水メタノールに溶解し、氷浴を使用して溶液を 0 に冷却した。ナトリウムメトキシド溶液 (1 M) を、反応混合物に加え、10 分後、反応混合物を室温にした。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析によってモニターした。反応混合物をアンバーライト (登録商標) IR - 120 (H⁺) 樹脂を使用して pH 6 の酸性とし、溶液を綿栓でろ過した。樹脂を水洗し、合わせたろ液を蒸発乾固し、脱アセチル化された化合物 (18) を、オフホワイト固体 [TLC (EtOAc / MeOH, 4 : 1)： R_f 0.2] として得た。粗生成物をさらに精製することなく、次の 8, 9 - O - イソプロピリデン誘導体に使用した。98% の粗収率を得た。

実施例 26

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (19)：

化合物 (18) をアルゴン雰囲気下、室温で乾燥アセトン (2 mL) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (1 mL) の混合物に溶解した。これにアンバーライト (登録商標) IR - 120 (H⁺) 樹脂を加え、反応物を室温で 16 時間攪拌した。ろ過により樹脂を除去し、溶媒を蒸発させた後、続いて、乾燥 NEt_3 で処理し、得られた残渣を DCH に再懸濁することにより、生成物 (19) を白色析出物として、定量的収率 (60 mg, 71%) で得た。

R_f 0.3 (EtOAc)；LRMS [$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_8$] m/z (+ve イオンモード)：408.1 [M+Na]⁺；(-ve イオンモード)：384.1 [m-1]⁺。

実施例 27

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (20)：

化合物 (19) (50 mg, 0.12 mmol) の乾燥 DMF 溶液に、ヨウ化エチル (

20 mL, 0.25 mmol)を加えた。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで水素化ナトリウム(4 mg, 0.16 mmol)を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。反応の進行をTLC分析によってモニターした。次いで、反応混合物を0.1 mLの乾燥MeOHで急冷し、DMFの蒸発および水による抽出から成る検査の後、粗生成物を溶出液として5:1のEtOAc/ヘキサンを使用して、クロマトグラフに供し、目的の生成物(20)をオフホワイト泡状物(25 mg, 47%)として得た。

R_f 0.7 (EtOAc); LRMS [$C_{20}H_{31}NO_8$] m/z (+ve イオンモード): 436.1 [M+Na]⁺; (-ve イオンモード): 412.1 [m-1]⁺。

実施例 28

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸(22):

脱保護ステップには、C - 8 および C - 9 水酸基を保護するイソプロピリデン基を先ず除去し、次いでC - 1カルボン酸の脱エステル化が含まれていた。(20)の脱イソプロピリデン化を、80%のAcOHを使用して、80 で1時間行った。AcOHを蒸発させた後、(21)の脱エステル化を、一般的な手順に従って、0 ~ 室温で12時間行った。粗生成物を、逆相HPLCで精製し、次いで凍結乾燥し、標題化合物(22)を白色固体(18 mg, 83%)として得た。

R_f 0.2 (EtOAc/MeOH/H₂O, 7:2.5:0.5); ¹H NMR (300 MHz, D₂O): 1.12 (t, J = 7.2, 6.9 Hz, 3H, (-CH₃-), 1.99 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.86 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H, -CH₂-), 3.26 (dd, J = 15.1, 5.2 Hz, 1H, -CH₂-), 3.53 - 3.68 (m, 4H, H - 7, H - 9, -CH₂-CH₃), 3.78 - 3.83 (m, 2H, H - 8, H - 9'), 4.11 - 4.21 (m, 2H, H - 5, H - 6), 4.30 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H - 4), 5.01 - 5.12 (m, 2H, -CH₂-), 5.80 (m, 1H, -CH=); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 15.1 (-CH₃), 22.4 (NHCOCH₃), 31.0 (-CH₂-), 47.7 (C - 5), 63.8 (C - 9), 65.2 (-CH₂-CH₃), 68.5 (C - 7), 70.3 (C - 4), 76.1 (C - 8), 76.8 (C - 6), 116.4 (-CH₂-), 116.8 (C - 3), 136.4 (-CH=), 144.9 (C - 2), (C - 1 および NHCOCH₃ は観測されず)。LRMS [$C_{16}H_{25}NO_8$]: m/z (-ve イオンモード): 358.1 [M-H]⁺, 314.1, 248.7, 207.9, 177.9; HRMS (FAB): $C_{16}H_{25}NO_8Na_1$ (+1) に関する計算値: 382.147238。測定値: m/z 382.147911。

実施例 29

2 - メチル - (メチル 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - タロ - ノン - 2 - エノナート) - [4, 5 - d] - 2 - オキサゾリン(23)

アリル誘導体(4)(100 mg, 0.174 mmol)の無水ジクロロメタン(10 mL)溶液に、N₂下で、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート(217 μL, 1.74 mmol)を加え、反応物を室温で48時間攪拌した。反応の進行をTLC分析によってモニターした。次いで、前記混合物を、攪拌しているEtOAc(25 mL)およびNa₂CO₃(850 mg)を含む氷(1.5 g) - 水(4.5 mL)混合物にゆっくりと注ぎ入れた。水層を飽和NaCl溶液(3 x 5 mL)で洗浄し、続いて無水Na₂SO₄で乾燥した。有機層を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカ上のカラムクロマトグラフィ(アセトン - ヘキサン, 30:70)で精製し、標題化合物(23)を白色泡状物(48 mg, 61%)として得た。

R_f 0.7 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.01, 2.04, 2.06, 2.1 (4 x s, 12H, OCOCH₃ x 3 および オキサゾリン

Me), 3.00 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H, -CH₂-), 3.29 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.68 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H, -CH₂-), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 3.93 (dd, $J = 9.9, 9.0, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 4.20 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H, H-9), 4.62 (dd, $J = 12.6, 2.4$ Hz, 1H, H-9'), 4.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 5.06 - 5.18 (m, 2H, =CH₂), 5.41 (ddd, $J = 6.3, 2.7, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 5.62 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 5.85 (m, 1H, -CH=); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.2 (オキサゾリン -CH₃), 20.6, 20.8, 20.9 (OCOCH₃ × 3), 32.8 (-CH₂-), 52.2 (COOCH₃), 62.0 (C-9), 62.2 (C-5), 68.6 (C-7), 70.3 (C-8), 74.7 (C-4), 76.4 (C-6), 117 (=CH₂), 121.5 (C-3), 134.6 (=CH-), 142.2 (C-2), 162.3 (C-1), 166.8 (オキサゾリン CO), 169.6, 169.8, 170.7 (OCOCH₃ × 3)。C₂₁H₂₇NO₁₀: LRMS (+ve イオンモード): m/z 476.4 [M-H]⁺。

実施例 30

メチル 5 - アセトアミド - 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 4 - アジド - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - 3, 4, 5 - トリデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (24):

アリル誘導体 (6) (375 mg, 0.73 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、N₂ 下で、無水メタノール (23 mL, 0.74 mmol)、次いでボロントリフルオリドジエチルエーテラート (916 μL, 7.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、前記混合物を、攪拌している EtOAc (25 mL) および Na₂CO₃ (850 mg) を含む氷 (1.5 g) - 水 (4.5 mL) 混合物にゆっくりと注ぎ入れた。水層を飽和 NaCl 溶液 (3 × 5 mL) で洗浄し、続いて無水 Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を蒸発させて、粗生成物 (23) (313 mg, 75%) を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。オキサゾリン誘導体 (23) (313 mg, 0.69 mmol) の無水 tert - ブタノール (4 mL) 溶液に、N₂ 下で、アジドトリメチルシラン (764 μL, 5.78 mmol) を加え、反応物を 80 で 24 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機層を塩酸 (0.1 N, 4 mL) および水 (2 × 5 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥 (無水 Na₂SO₄) し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得、これをシリカ上のカラムクロマトグラフィ (アセトン - ヘキサン, 30:70) で精製し、標題化合物 (24) を白色泡状物 (105 mg, 31%) として得た。

R_f 0.8 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.84 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 3H, -CH₃), 1.97, 2.02, 2.03, 2.12 (4s, 12H, NHCOCH₃, OCOCH₃ × 3), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 4.10 - 4.17 (m, 2H, H-5, H-9), 4.29 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1H, H-6), 4.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-4), 4.51 (dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 1H, H-9'), 5.30 (m, 1H, H-8), 5.46 (m, 1H, H-7), 5.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH) [D₂O 交換], 5.95 (m, 1H, =CH-), 6.99 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, -CH=); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 19.2 (-CH₃), 20.7, 20.8 (OCOCH₃ × 3), 23.4 (NHCOCH₃), 49.9 (C-5), 52.3 (COOCH₃), 58.4 (C-4), 61.7 (C-9), 67.6 (C-7), 70.0 (C-8), 75.4 (C-6), 119.7 (C-3), 123.9 (-CH=), 130.4 (=CH-CH₃), 140.8 (C-2), 162.4 (C-1), 169.8, 170.2, 170.3, 170.6 (NH

COCH_3 , $\text{OCOCH}_3 \times 3$)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}$: LRMS (+ve イオンモード) : m/z 518.8 [M-H]⁺, 490.9, 430.8, 370.8, 306.8, 257.9。

実施例 3 1

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - ブロモ - D - エリスロ - L - マンノ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (26) :

2, 3 - ジブロミド (25) (330 mg, 0.52 mmol) [(1) から、非特許文献 16 の方法に従って生成] の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0 で、炭酸銀 (215 mg, 0.78 mmol) および過塩素酸銀 (162 mg, 0.78 mmol) を加えた。混合物を光から保護し、0 で 15 分間、さらに室温で 30 分間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン / アセトン, 6 : 4) で精製し、標題化合物 (26) (非特許文献 16) を、白色固体 (276 mg, 0.48 mmol, 93%) として得た。

R_f 0.36 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 1.90 (NHCOCH₃), 2.03, 2.08, 2.09, 2.16 (4s, 12H, OCOCH₃), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 4.12 (dd, 1H, $J_{9,8} = 8.2 \text{ Hz}$, $J_{9,9} = 12.5 \text{ Hz}$, H-9), 4.38 - 4.43 (m, 2H, H-5, H-6), 4.59 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.7 \text{ Hz}$, H-3), 4.94 (dd, 1H, $J_{9,8} = 2.2 \text{ Hz}$, $J_{9,9} = 12.5 \text{ Hz}$, H-9'), 5.25 (m, 1H, H-8), 5.36 (dd, 1H, $J_{7,6} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 3.6 \text{ Hz}$, H-7), 5.41 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.7 \text{ Hz}$, $J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$, H-4), 5.95 (s, 1H, OH), 6.10 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 6.0 \text{ Hz}$, NH); LRMS (ESI) : m/z 592.4, 594.4 [M+Na]⁺]

実施例 3 2

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 3 - アンヒドロ - 5 - ジデオキシ - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (27) :

非特許文献 16 の方法に従って、(26) (426 mg, 0.75 mmol) の乾燥アセトニトリル (4 mL) 溶液を、 N_2 下で室温で、DBU (140 μL , 0.90 mmol) を用いて処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで溶液をシリカ - ゲルカラムに適用し、クロマトグラフィ (トルエン / アセトン, 3 : 2) に供し、標題化合物 (27) (非特許文献 16) (315 mg, 収率 : 85%) を白色泡状物として得た。

R_f 0.53 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 1.91 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.03, 2.05, 2.11, 2.12 (4s, 12H, OCOCH₃), 3.59 (s, 1H, H-3), 3.83 (s, 3H, COOCH₃), 4.06 (dd, 1H, $J_{6,7} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{6,5} = 8.4 \text{ Hz}$, H-6), 4.15 (dd, 1H, $J_{9,8} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{9,9} = 12.5 \text{ Hz}$, H-9), 4.24 (m, 1H, H-5), 4.51 (dd, 1H, $J_{9,8} = 3.0 \text{ Hz}$, $J_{9,9} = 12.5 \text{ Hz}$, H-9'), 5.19 (d, 1H, $J_{4,5} = 7.5 \text{ Hz}$, H-4), 5.25 (m, 1H, H-8), 5.40 (dd, 1H, $J_{7,6} = 3.7 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 5.1 \text{ Hz}$, H-7); 5.51 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 9.9 \text{ Hz}$, NH); LRMS (ESI) : m/z 513.4 [M+Na]⁺]

実施例 3 3

メチル (4' - メトキシベンジル - 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 5 - ジデオキシ - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノシド) オナート (28) :

(27) (560 mg, 1.14 mmol) の乾燥ジクロロエタン (5 mL) 溶液に、0、 N_2 下で、p - メトキシベンジルアルコール (3 mL)、次いでカンファースルホ

ン酸（触媒）を加えた。0 で15分間攪拌した後、反応物を室温で1時間暖めた。塩素化溶媒を真空除去し、残渣の油状溶液を、フラッシュクロマトグラフィ（EtOAc / ジクロロメタン勾配，1：1から8：2）で精製し、(28) (580 mg, 81%) を白色固体として得た。

R_f 0.39 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.86 (s, 1H, NHCOCH_3), 2.01, 2.03, 2.06, 2.08 (4s, 12H, OCOCH_3), 2.69 (d, 1H, $J_{\text{OH}, 3} = 4.8 \text{ Hz}$, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 3.82 (dd, 1H, $J_{3, 4} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{OH}, 3} = 4.8 \text{ Hz}$, H-3), 4.04 (dd, 1H, $J_{9, 8} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{9, 9'} = 12.6 \text{ Hz}$, H-9), 4.20 - 4.28 (m, 2H, H-5, H-9'), 4.51 (d, 1H, CH_2PMB), 4.58 (dd, 1H, $J_{6, 7} = 2.1 \text{ Hz}$, $J_{6, 5} = 10.8 \text{ Hz}$, H-6), 4.78 (d, 1H, CH_2PMB), 5.13 (dd, 1H, $J_{4, 5} = J_{4, 3} = 10.2 \text{ Hz}$, H-4), 5.26 (dd, 1H, $J_{7, 6} = 1.8 \text{ Hz}$, $J_{7, 8} = 8.4 \text{ Hz}$, H-7), 5.32 - 5.41 (m, 2H, H-8, NH), 6.86 (d, 2H, Ph), 7.31 (d, 2H, Ph); LRMS (ESI): m/z 650.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

10

実施例 34

メチル(4'-メトキシベンジル-5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-S-ジデオキシ-3-O-エチル-D-エリスロ-L-グルコ-ノン-2-ウロピラノシド)オナート(29):

20

化合物(28) (0.882 g, 1.41 mmol) を、 N_2 下、室温で無水DMF (40 mL) に溶解し、活性化したMS4 (1 g) を加えた。1時間攪拌した後、ヨウ化エチル (0.57 mL, 7.03 mmol)、新しく調製した Ag_2O (1.625 g, 7.03 mmol) [CampaigneおよびLeSuer, Organic Syntheses Coll. (1963), 4, 919]、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (260 mg, 0.705 mmol) を加えた。添加が完了した後、反応混合物を光から保護し、室温で16時間攪拌した。溶液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (EtOAc / ジクロロメタン, 6:4) で精製し、(29) (444 mg, 48%) を白色固体泡状物として得た。

R_f = 0.73 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.05 (t, 3H, OCH_2CH_3), 2.03 (s, 1H, NHCOCH_3), 2.03, 2.04, 2.06, 2.10 (4s, 12H, COCH_3), 3.56 (m, 2H, H-3, OCH_2CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 3.80 - 3.84 (m, 1H, OCH_2CH_3), 4.03 (dd, 1H, $J_{9, 8} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{9, 9'} = 12.6 \text{ Hz}$, H-9), 4.20 - 4.35 (m, 2H, H-5, H-9'), 4.52 (d, 1H, CH_2PMB), 4.68 - 4.78 (m, 2H, H-6, CH_2PMB), 5.13 (dd, 1H, $J_{4, 5} = J_{4, 3} = 9.0 \text{ Hz}$, H-4), 5.25 (dd, 1H, $J_{7, 6} = 1.8 \text{ Hz}$, $J_{7, 8} = 8.4 \text{ Hz}$, H-7), 5.33 (m, 1H, H-8), 5.43 (d, 1H, $J_{\text{NH}, 5} = 10.2 \text{ Hz}$, NH), 6.86 (d, 2H, $J = 11.4 \text{ Hz}$, PMB), 7.31 (d, 2H, $J = 11.4 \text{ Hz}$, PMB); LRMS (ESI): m/z 677.8 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

30

40

実施例 35

メチル5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-3-O-エチル-D-エリスロ-L-グルコ-ノン-2-ウロピラノソネート(30):

(29) (300 mg, 0.46 mmol) のジクロロメタン (45 mL) および H_2O (5 mL) 混合物溶液に、DDQ (229 mg, 1.01 mmol) を加えた。反応物を室温で54時間攪拌した。次いで、反応混合物を、飽和 NaHCO_3 、プリンで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上のクロ

50

マトグラフィ (EtOAc / ジクロロメタン, 7 : 3) で精製し、(30) (193 mg, 79%) を得た。

$R_f = 0.56$ (EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.04 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.85 (s, 1H, NHCOCH_3), 1.98, 2.03, 2.05, 2.10 (4s, 12H, COCH_3), 3.58 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 - 3.99 (m, 2H, H-3, H-9), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 4.01 - 4.43 (m, 3H, H-5, H-6, H-9'), 5.11 - 5.22 (m, 2H, H-4, H-8), 5.58 - 5.32 (dd, 1H, $J_{7,6} = 1.8 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 8.4 \text{ Hz}$, H-7), 5.95 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 9.9 \text{ Hz}$, NH); LRMS (ESI): m/z 557.9 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

実施例 36

メチル 5 - アセトアミド - 2, 4, 7, 8, 9 - ペンタ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソナート (31):

化合物 (30) (160 mg, 0.30 mmol) を、乾燥ピリジン (3 mL) に溶解し、無水酢酸 (2 mL) および DMAP (触媒量) を反応混合物に加えた。16 時間攪拌した後、反応物を減圧濃縮し、残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (EtOAc / ジクロロメタン, 7 : 3) で精製し、(31) (173 mg, 95%) を得た。

$R_f = 0.43$ (EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.05 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.84 (s, 1H, NHCOCH_3), 2.00, 2.02, 2.08, 2.14, 2.19 (5s, 15H, COCH_3), 3.52 - 3.57 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.67 (d, 1H, $J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$, H-3), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 3.95 (dd, 1H, $J_{6,7} = 2.4 \text{ Hz}$, $J_{6,5} = 10.8 \text{ Hz}$, H-6), 4.06 - 4.29 (m, 2H, H-5, H-9), 4.48 (dd, 1H, $J_{9,8} = 3.0 \text{ Hz}$, $J_{9,9'} = 12.3 \text{ Hz}$, H-9'), 4.96 (m, 1H, H-8), 5.16 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.9 \text{ Hz}$, H-4), 5.31 (dd, 1H, $J_{7,6} = 2.1 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 4.2 \text{ Hz}$, H-7), 5.55 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 9.9 \text{ Hz}$, NH); LRMS (ESI): m/z 599.8 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

実施例 37

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (33):

化合物 (31) (74 mg, 0.128 mmol) を、 N_2 下で、無水 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) に溶解し、HBr - AcOH (33%, 2 mL) を滴下し、溶液を 0 に冷却した。反応物を 0 で 1 時間、次いでさらに室温で 2 時間攪拌した。溶液を無水トルエンで希釈し、減圧下で蒸発させた。トルエンを用いる蒸発をさらに 2 回繰り返し、粗臭化グリコシル (32) を黄色固体として得た。化合物 (32) を、精製することなく、脱離反応に使用した。粗 (32) (0.128 mmol) を、 N_2 下で、1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、DBU (75 μL , 0.480 mmol) を加え、溶液を 0 に冷却した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、 NH_4Cl の飽和水溶液、水およびプリンで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (EtOAc / ジクロロメタン, 65 : 35) で精製し、化合物 (33) (37 mg, 56%) を白色泡状物として得た。また、未反応物 (31) (13 mg, 17%) も回収した。

$R_f = 0.65$ (EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.21 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.94 (s, 1H, NHCOCH_3), 2.06, 2.08, 2.10, 2.14 (4s, 12H, COCH_3), 3.71 - 3.76 (m, 1H, OCH_2CH_3), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.92 - 3.97 (m, 1H, OCH_2CH_3), 4.08 - 4.18 (m, 2H, H-6, H-9), 4

. 38 (m, 1H, H-5), 4.58 (dd, 1H, $J_{9',8} = 3.0 \text{ Hz}$, $J_{9,9'} = 12.3 \text{ Hz}$, H-9'), 5.24 (m, 1H, H-8), 5.46 (m, 1H, H-7), 5.70 (d, 1H, 7.2 Hz, H-4), 5.93 (d, 1H, $J_{NH,5} = 9.3 \text{ Hz}$, NH); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 15.3 (OCH_2CH_3), 20.72, 20.79, 20.86, 20.93 ($4 \times \text{OCOCH}_3$), 23.07 (NHCOCH_3), 47.87 (C-5), 52.14 (COOCH_3), 61.96 (C-9), 67.25 (C-7), 68.65 (C-4), 70.11, (OCH_2CH_3), 70.92 (C-8), 76.33 (C-6), 136.76 (C-2), 142.85 (C-3), 169.57 - 170.56 ($5 \times \text{COCH}_3$, C-1); LRMS (ESI): m/z 539.8 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

10

実施例 38

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸 (34):

化合物 (33) を、一般的な手順に従って、5 で 12 時間脱保護した (19 mg, 88%)。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): 1.06 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.84 (s, 1H, NHCOCH_3), 3.36 - 3.44 (m, 2H, H-7, H-9), 3.62 - 3.76 (m, 3H, OCH_2CH_3 , H-8, H-9), 3.85 - 4.02 (m, 3H, OCH_2CH_3 , H-5, H-6), 4.38 (m, 1H, H-4); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): 14.13 (OCH_2CH_3), 21.94 (NHCOCH_3), 50.41 (C-5), 62.85 (C-9), 66.92 (C-4), 67.86 (C-7), 68.46 (OCH_2CH_3), 69.94 (C-8), 75.46 (C-6), 143.09 (C-3), 165.92 (C-1), 174.45 (NHCOCH_3), (C-2 は観測されず); LRMS (ESI): m/z ($\text{M} - 1$) $^+$: 334.4.

20

実施例 39

メチル (4' - メトキシベンジル - 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 5 - デオキシ - 3 - O - アセトニトリル - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノシド) オナート (35):

化合物 (28) (578 mg, 0.92 mmol) を、 N_2 下で室温で、無水ジクロロメタン (17 mL) に溶解し、活性化した MS4 (4 g)、次いでプロモアセトニトリル (245 μL , 3.68 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、新しく調製した Ag_2O (854 mg, 3.68 mmol) および TBAI (340 mg, 0.92 mmol) を加えた。添加が完了した後、反応混合物を光から保護し、室温で 16 時間攪拌した。溶液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン/アセトン, 6:4) で精製し、(35) (485 mg, 79%) を白色固体泡状物として得た。

30

$R_f = 0.68$ (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.86 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.00, 2.02, 2.07, 2.08, 2.13 (5s, 15H, COCH_3), 3.67 (d, 1H, H-3, $J_{3,4} = 10.6 \text{ Hz}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, COOCH_3), 4.03 (dd, 1H, $J_{9,8} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{9,9'} = 12.3 \text{ Hz}$, H-9), 4.21 (dd, 1H, $J_{9',8} = 2.4 \text{ Hz}$, $J_{9,9'} = 12.3 \text{ Hz}$, H-9'), 4.29 (m, 1H, H-5), 4.43 (d, 2H, CH_2CN), 4.51 (d, 1H, CH_2PMB), 4.68 - 4.71 - 4.79 (m, 2H, H-6, CH_2PMB), 5.13 (dd, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 10.6 \text{ Hz}$, H-4), 5.26 (dd, 1H, $J_{7,6} = 2.1 \text{ Hz}$, $J_{7,8} = 9.0 \text{ Hz}$, H-7), 5.34 - 5.39 (m, 2H, H-8, NH), 6.86 (d, 2H, $J = 11.4 \text{ Hz}$, PMB), 7.29 (d, 2H, $J = 11.4 \text{ Hz}$, PMB); LRMS (ESI): m/z 688.9 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$].

40

50

実施例 4 0

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 3 , 5 - ドデオキシ - 3 - O - アセトニトリル - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (3 6) :

(3 5) (4 8 5 m g , 0 . 7 3 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) と H_2O (2 m L) との混合溶液に、DDQ (4 9 7 m g , 2 . 1 9 m m o l) を加えた。反応物を室温で 5 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 、ブリンで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン / アセトン , 6 : 4) で精製し、(3 6) (3 0 6 m g , 7 7 %) を得た。

$R_f = 0 . 5 2$ (EtOAc) ; 1H NMR (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 1 . 8 6 (s , 3 H , $NH-COCH_3$) , 1 . 9 9 , 2 . 0 4 , 2 . 0 7 , 2 . 0 9 , 2 . 1 4 (5 s , 1 5 H , $COCH_3$) , 3 . 8 4 - 3 . 9 5 (m , 1 H , H - 9) , 3 . 9 3 (s , 3 H , $COOCH_3$) , 4 . 1 2 (d , 1 H , H - 3 , $J_{3,4} = 9 . 6$ H z) , 4 . 2 1 - 4 . 3 3 (m , 2 H , H - 5 , H - 6) , 4 . 3 9 (d , 2 H , CH_2CN) , 4 . 4 8 (dd , 1 H , $J_{9,8} = 2 . 4$ H z , $J_{9,9} = 1 2 . 3$ H z , H - 9 ') , 4 . 9 5 (s , 1 H , OH) , 5 . 1 4 (m , 2 H , H - 4 , H - 8) , 5 . 3 1 (dd , 1 H , $J_{7,6} = 1 . 5$ H z , $J_{7,8} = 5 . 1$ H z , H - 7) , 6 . 0 5 (d , 1 H , NH) ; LRMS (ESI) : m/z 5 6 9 . 1 [$M+Na$] $^+$]。

実施例 4 1

メチル 5 - アセトアミド - 2 , 4 , 7 , 8 , 9 - ペンタ - O - アセチル - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - アセトニトリル - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (3 7) :

化合物 (3 6) (3 0 0 m g , 0 . 5 5 m m o l) を、乾燥ピリジン (3 m L) に溶解し、無水酢酸 (2 m L) および DMAP (触媒量) を反応混合物に加えた。1 6 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン / アセトン , 5 : 5) で精製し、(3 7) (3 1 4 m g , 9 7 %) を得た。

$R_f = 0 . 4 8$ (EtOAc) ; 1H NMR (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 1 . 8 6 (s , 3 H , $NH-COCH_3$) , 2 . 0 1 , 2 . 0 4 , 2 . 0 6 , 2 . 0 9 , 2 . 1 1 , 2 . 1 4 (6 s , 1 8 H , $COCH_3$) , 3 . 8 1 (s , 3 H , $COOCH_3$) , 4 . 0 2 (dd , 1 H , $J_{9,8} = 6 . 6$ H z , $J_{9,9} = 1 2 . 3$ H z , H - 9) , 4 . 1 2 (d , 1 H , H - 3 , $J_{3,4} = 9 . 6$ H z) , 4 . 1 2 - 4 . 2 3 (m , 2 H , H - 5 , H - 6) , 4 . 2 9 (d , 1 H , CH_2CN , $J = 1 6 . 8$ H z) , 4 . 4 2 (dd , 1 H , $J_{9,8} = 2 . 7$ H z , $J_{9,9} = 1 2 . 3$ H z , H - 9 ') , 4 . 4 9 (d , 1 H , CH_2CN , $J = 1 6 . 8$ H z) , 5 . 0 3 - 5 . 1 0 (m , 1 H , H - 8) , 5 . 1 4 (dd , 1 H , $J_{4,5} = J_{4,3} = 1 1 . 1$ H z , H - 4) , 5 . 3 2 (dd , 1 H , $J_{7,6} = 1 . 8$ H z , $J_{7,8} = 6 . 0$ H z , H - 7) , 6 . 0 2 (d , 1 H , $J_{NH,5} = 9 . 4$ H z , NH) ; LRMS (ESI) : m/z 6 1 1 . 2 [$M+Na$] $^+$]。

実施例 4 2

メチル 5 - アセトアミド - 2 , 4 , 7 , 8 , 9 - ペンタ - O - アセチル - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - (2 ' - アジドエチル) - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノソネート (3 9) :

メタノール (3 m L) 中の (3 7) (1 3 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) と Pd / C (1 0 % , 1 2 5 m g) との混合物に、1 M の HCl 溶液 (0 . 3 m L , 0 . 3 m m o l) を加えた。混合物を攪拌し、4 0 p s i の水素圧下、室温で 1 6 時間振盪した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物 (3 8) [$R_f = 0 . 4 2$ (EtOAc / MeOH / H_2O , 7 : 2 : 1)] をさらに精製することなく、次の反応に採用した。

【 0 1 1 2 】

トリフル酸アジドのピリジン溶液を、Yanらの方法 [Ri - Bai Yanら, Tetrahedron Lett. (2005) 46, 8993 - 8995] に従って調製した。化合物 (38) (0.28 mg, 0.445 mmol) を無水ピリジン (1.5 mL) に溶解し、次いで、CuSO₄ (3 mg, 0.011 mmol) およびトリエチルアミン (124 μ L, 0.89 mmol) を加え、溶液を5 に冷却した。TfN₃ (0.8 mL, 0.534 mmol) の無水ピリジン溶液を反応混合物に滴下した。5 で10分間攪拌した後、反応物を室温に暖め、さらに16時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗生成物を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン/アセトン, 6:5) で精製し、(39) (357 mg, 77%) を得た。

R_f = 0.45 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.85 (s, 3H, NH COCH₃), 2.01, 2.03, 2.06, 2.09, 2.10, 2.15 (6s, 18H, COCH₃), 3.20 - 3.26 (m, 2H, OCH₂CH₂N₃), 3.65 - 3.76 (m, 2H, OCH₂CH₂N₃), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.85 (d, 1H, H-3, J_{3,4} = 9.6 Hz), 4.02 - 4.10 (m, 2H, H-6, H-9), 4.19 - 4.31 (m, 1H, H-5), 4.46 (dd, 1H, J_{9,8} = 2.7 Hz, J_{9,9} = 12.6 Hz, H-9'), 5.00 - 5.04 (m, 1H, H-8), 5.18 (dd, 1H, J_{4,5} = J_{4,3} = 9.9 Hz, H-4), 5.32 (dd, 1H, J_{7,6} = 2.1 Hz, J_{7,8} = 5.1 Hz, H-7), 5.49 (d, 1H, J_{NH,5} = 9.9 Hz, NH); LRMS (ESI): m/z 641.1 [M + Na]⁺。

実施例 43

メチル5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - (2' - アジドエチル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (41):

化合物 (39) (60 mg, 0.097 mmol) をN₂ 下で無水DCM (1 mL) に溶解し、TMSBr (64 μ L, 0.48 mmol) を加え、溶液を0 に冷却した。反応混合物を室温に暖め、その温度で56時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、粗臭化グリコシル (40) を、白色 - 黄色固体 [R_f = 0.48 (EtOAc)] として得た。化合物 (40) を精製することなく、脱離反応に使用した。粗 (40) (0.097 mmol) を、N₂ 下で、無水1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、DBU (75 μ L, 0.480 mmol) を加え、溶液を0 に冷却した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、NH₄Clの飽和水溶液、水およびブリンで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン/アセトン, 65:35) で精製し、化合物 (41) (5 mg, 9%) を白色泡状物として得た。また、未反応物 (39) (49 mg, 82%) も回収した。

R_f = 0.46 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.04 (s, 3H, NH COCH₃), 2.06, 2.08, 2.10, 2.12 (4s, 12H, COCH₃), 3.40 - 3.53 (m, 2H, OCH₂CH₂N₃), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.86 - 3.96 (m, 1H, OCH₂CH₂N₃), 4.06 - 4.18 (m, 2H, OCH₂CH₂N₃, H-9), 4.28 (dd, 1H, J_{6,7} = 3.6 Hz, J_{6,5} = 8.7 Hz, H-6), 4.36 - 4.45 (m, 1H, H-5), 4.54 (dd, 1H, J_{9,8} = 3.0 Hz, J_{9,9} = 12.6 Hz, H-9'), 5.25 - 5.31 (m, 1H, H-8), 5.48 (dd, 1H, J_{7,6} = 3.9 Hz, J_{7,8} = 5.4 Hz, H-7), 5.69 (d, 1H, J_{NH,5} = 9.3 Hz, NH); 5.79 (d, 1H, J_{4,5} = 6.9 Hz, H-4); LRMS (ESI): m/z 581.3 [M + Na]⁺。

実施例 44

メチル5 - アセトアミド - 2, 4, 7, 8, 9 - ペンタ - O - アセチル - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - [2' - (4' - イソブチル - [1', 2', 3'] トリアゾ

ール - 1' - イル) エチル] - D - エリスロ - L - グルコ - ノン - 2 - ウロピラノ
ソネート (42; R = 2 - メチルプロピル) (42):

化合物 (39) (100 mg, 0.162 mmol) および 2 - メチル - 4 - ペンチン
(24 μ L, 0.194 mmol) をイソプロパノール水溶液 (3 mL, イソプロパノール/
 H_2O , 1:1) に溶解した。硫酸銅 (II) 5 水和物 (32 μ L, 0.032 mmol) の 1 モル溶液、次いで 1 M のアスコルビン酸ナトリウム溶液 (64 μ L, 0.065 mmol) を加えた。反応物を 50 で 4 時間加熱した。混合物を減圧下で蒸発させ、
残渣を酢酸エチルで希釈し、水およびプリンで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、
ろ液を真空下で蒸発させた。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (ヘキサン/アセトン,
4:6) で精製し、化合物 (42; R = 2 - メチルプロピル) (103 mg, 91%) を白色固体として得た。

$R_f = 0.07$ (EtOAc); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 0.91 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.84 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 1.87, 2.00, 2.03, 2.09, 2.18 (5s, 15H, $COCH_3$), 1.85 - 1.92 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.54 (m, 2H, CH_2CH), 3.77 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.84 (d, 1H, H-3, $J_{3,4} = 9.6$ Hz), 3.86 - 4.08 (m, 4H, OCH_2CH_2N , H-6, H-9), 4.09 - 4.19 (m, 1H, H-5), 4.23 - 4.48 (3H, OCH_2CH_2N , H-9'), 4.98 - 5.04 (m, 1H, H-8), 5.12 (dd, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 13.5$ Hz, H-4), 5.32 (dd, 1H, $J_{7,6} = 2.1$ Hz, $J_{7,8} = 5.1$ Hz, H-7), 5.49 (d, 1H, $J_{NH,5} = 9.6$ Hz, NH), 7.25 (s, 1H, CHC); LRMS (ESI): m/z 723.3 [$M + Na$] $^+$ 。

実施例 45

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - [2' - (4' - イソブチル - [1', 2', 3'] トリアゾール - 1' - イル) エチル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノネート (44; R = 2 - メチルプロピル) (44):

化合物 (42) (71 mg, 0.101 mmol) を、 N_2 下で、無水 1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却し、次いで AcBr (300 μ L, 4.0 mmol) を滴下した。MeOH, (80 μ L, 2 mmol) を溶液にゆっくりと加え、混合物を 0 で 1 時間、さらに室温で 56 時間攪拌した。溶液を無水トルエンで希釈し、減圧下で蒸発させた。トルエンを用いる蒸発をさらに 2 回繰り返し、粗臭化グリコシル (43) を黄色固体として得た。化合物 (43) を、精製することなく脱離反応に使用した。粗 (43) (0.101 mmol) を、 N_2 下で、無水 1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、DBU (61 μ L, 0.404 mmol) を加え、溶液を 0 に冷却した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、 NH_4Cl の飽和水溶液、水およびプリンで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上のクロマトグラフィ (EtOAc/ジクロロメタン, 65:35) で精製し、化合物 (44; R = 2 - メチルプロピル) (46 mg, 66%) を白色泡状物として得た。また、未反応物 (42) (15 mg, 20%) も回収した。

$R_f = 0.1$ (EtOAc); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (d, 6H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.90 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 1.97, 2.02, 2.03, 2.09 (4s, 15H, $COCH_3$), 1.86 - 1.95 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.54 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH), 3.72 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.14 (dd, 1H, $J_{9,8} = 6.9$ Hz, $J_{9,9'} = 12.3$ Hz, H-9), 4.20 - 4.32 (m, 3H, OCH_2CH_2N , H-6), 4.31 - 4.41 (m, 1H, H-5), 4.54 - 4.59 (3H, OCH_2CH_2N , H-9'), 5.23 - 5.29 (m, 1H, H-8), 5.

4.6 (dd, 1H, $J_{7,6} = J_{7,8} = 4.5 \text{ Hz}$, H-7), 5.65 (d, 1H, $J_{4,5} = 6.6 \text{ Hz}$, H-4), 5.97 (d, 1H, $J_{\text{NH},5} = 9.3 \text{ Hz}$, NH), 7.36 (s, 1H, CHC); LRMS (ESI): m/z 663.4 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

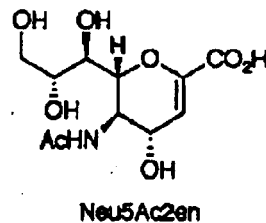
生物学的データ

実施例 46

酵素阻害：化合物(7)、(9b-d)および(21)に関し、親テンプレート Neu5Ac2en と比較した、A 型インフルエンザウイルス N1 および N2 シアリダーゼに対する阻害データを、表 1 に記載する。シアリダーゼ阻害分析は、公知の方法に従って、ウイルス酵素を一時的に発現する 293T 細胞から調製した MES - - ドデシル - D - マルトシド細胞抽出物上で行った(非特許文献 20)。公知の方法に従って、蛍光発生基質、2 - - (4' - メチルウンベリフェリル) - N - アセチルノイラミン酸を使用し、酵素活性を測定した(非特許文献 19)。化合物の阻害効果を測定するために、細胞を、可変濃度の化合物の存在下で、37 で 30 分間、プレインキュベートした。 K_i を、データを適正なミカエリス・メンテン式に一致させることによって計算した。C - 3 側鎖 (X_2) を持つ化合物、(7)、(9b-d) および (21) は、N2 シアリダーゼより N1 に選択的阻害を示し、対照的に、親化合物 Neu5Ac2en ($X_2 = \text{H}$) は、両シアリダーゼに同じ阻害を示す。

【0113】

【化 25】



【0114】

10

20

30

【表 1】

表 1. 親テンプレート Neu5Ac2en と比較した、化合物 (7)、
(9b-d) および (21) による A 型インフルエンザウイルス N1 お
よび N2 シアリダーゼのインビトロ阻害

化合物 [X ₂]	K _i (μM) ^[a]	
	N1 ^[b]	N2 ^[d]
(7) [アリル]	222 ± 17	3629 ± 2130
(9b) [シクロヘキシルーアリル]	243 ± 21 ^[c]	> 5000
(9c) [フェニルーアリル]	52.1 ± 0.2 ^[c]	1020 ± 40
(9d) [p-Me-フェニルーアリル]	7.3 ± 0.8	219 ± 30
(21) [4-OEt-3-アリル]	810 ± 308	> 5000
Neu5Ac2en [H]	0.97 ± 0.15	1.24 ± 0.23

10

20

【0115】

[a] 結果は、正副のサンプルについて、少なくとも 3 回の独立した測定の平均値 ± SD として示す。

[b] N1 [A / ホンコン / 156 / 97 (H5N1)]

[c] N1 [A / カンボジア / 408 / 05 (H5N1)]

[d] N2 [A / パリ / 908 / 97 (H3N2)]

30

実施例 47

酵素阻害：親テンプレート Neu5Ac2en と比較した、(7) および (9d) による、野生型および突然変異体 (H274Y、N294S および Q136K) A 型インフルエンザウイルス N1 シアリダーゼの阻害を、表 2 に記載する。H274Y、N294S および Q136K 突然変異体を、それぞれ、公知の方法に従って、A / ホンコン / 156 / 97 の N1 をエンコードするプラスミドクローンに導入した (非特許文献 20)。シアリダーゼ阻害分析は、実施例 46 に記載したとおりに行った。

【0116】

突然変異体 H274Y (これは、抗インフルエンザ薬オセルタミビルカルボキシレートに対する感受性を有意に減らす [Okomo-Adhiambo ら, Antiviral Res. (2010) 85, 381] および N294S (これらは両方とも主な活性部位における結合相互作用に影響を与える) は、(7)、(9d) および親テンプレート Neu5Ac2en によって、同じように、感受性に影響を与える。Q136K 突然変異体 (これは、抗インフルエンザ薬、ザナミビル [Okomo-Adhiambo ら, Antiviral Res. (2010) 85, 381] に対する感受性を減らす) は、化合物 (7) および (9d) に対する感受性を有意に増やす。

40

【0117】

【表 2】

表2. 親テンプレートNeu5Ac2enと比較した、(7)および(9d)による野生型および突然変異体A型インフルエンザウイルスN1シアリダーゼのインビトロ阻害

N1シアリダーゼ突然変異体	K_i (μ M) ^[a]			
	(7)	(9d)	Neu5Ac2en	
[A/ホンコン/156/97 (H5N1)] 野生型	222±17	7.3±0.8	0.97±0.15	10
[A/ホンコン/156/97 (H5N1)] H274Y	459±92	11±0.9	1.43±0.17	
[A/ホンコン/156/97 (H5N1)] N294S	980±50	25±3.1	3.9±0.5	20
[A/ホンコン/156/97 (H5N1)] Q136K	16.8±2.5	2.6±0.4	1.37±0.15	

【0118】

[a] 結果は、正副のサンプルについて、少なくとも3回の独立した測定の平均値±SDとして示す。

実施例48

細胞ベースのウイルス阻害分析(ブランク減少分析): 親テンプレートNeu5Ac2enと比較した、(7)および(9d)に対するインフルエンザウイルス分離株のインビトロ感受性を表3に示す。示されたウイルスのブランク表現型を、公開されている手順(非特許文献14)から採用したブランク分析プロトコルを使用して、連続希釈された(7)(500nM~5mM)、(9d)(10nM~1mM)、またはNeu5Ac2en(10nM~1mM)の存在下で、MDCK-SIAT細胞(非特許文献13)で調べた。細胞は、35℃で72時間インキュベートした後、クリスタルバイオレットで染色した。各阻害剤について、ブランクの平均直径を、阻害剤濃度に対してプロットした。平均ブランク直径の50%減少を誘発する阻害剤の濃度に伴って、図表で50%有効濃度(EC_{50})を決定した。

【0119】

シアリダーゼ阻害の結果(実施例46および47)を反映するように、C-3側鎖(X_2)を持つ化合物(7)および(9d)は、N2-発現ウイルス(H3N2)と比べて、N1シアリダーゼ(H1N1)を発現するインフルエンザウイルスの成長を選択的に阻害する。対照的に、親化合物、C-3未置換Neu5Ac2en($X_2=H$)は、両方のウイルスの成長を同じように阻害することを示す。

【0120】

【表 3】

表3. 標準Neu5Ac2enと比較した、インフルエンザウイルス分
離株(7)および(9d)のインビトロ感受性

ウイルス	EC ₅₀ (μM) ^[a]			
	(7)	(9d)	Neu5Ac2en	
A/パリ/0497/2007 (H1N1, H274) ^[b]	1800	80	20	10
A/パリ/1170/2007 (H1N1, H274) ^[c]	2200	40	8	
A/パリ/908/97 (H3N2)	>5000	>1000	20	20

【0121】

[a] EC₅₀ 値は、単一ブランク減少分析実験におけるブランクの平均径の50%減少を誘発する濃度として測定した。

[b] オセルタミビルカルボキシレートに対し感受性のある、2007-08季のH1N1臨床分離株

[c] オセルタミビルカルボキシレートに対してもともと耐性のある、2007-08季のH1N1臨床分離株

A/パリ/0497/2007(H1N1)ウイルスの成長で、化合物(9d)は、濃度が1から10、100 μMに変わると、ブランク寸法は有意に減少した。対照的に、A/パリ/908/97(H3N2)ウイルスの成長で、化合物(9d)は、濃度が1、10または100 μMで、ブランク寸法の目に見える違いは、ほとんどまたは全くなかった。Neu5Ac2enは、両ウイルスで、濃度が1から10、100 μMに変わると、ブランク寸法は同じように減少した。

構造データ

実施例49

X線A型インフルエンザウイルスN8シアリダーゼ-阻害剤複合体の結晶学的検討：先に記載した(非特許文献24)のように調製された、グループ1(N8)A型インフルエンザウイルスシアリダーゼ結晶を、化合物(7)の1mM溶液に60分間浸漬した。N8/(7)複合体(図1Aおよび図1B)は、150-ループが「閉じ」ている(非特許文献24)、C-3未置換Neu5Ac2enを持つN8複合体(図1C)とは対照的に、150-ループの「開いた」形態を有する。3-アリル-Neu5Ac2en複合体は、アポ構造(非特許文献24)に見られる150-ループの「開いた」形態を維持し、(7)のC-3アリル側鎖は、予測どおり、150-キャビティ内に結合している。

実施例50

A型インフルエンザウイルスN8シアリダーゼ-阻害剤複合体のX線結晶学的検討：先に記載した(非特許文献24)のように調製したグループ1(N8)A型インフルエンザウイルスシアリダーゼ結晶を、1mMの化合物(9c)に60分間浸漬した。N8/(9c)複合体(図2)は、150-キャビティ内に延びているC-3フェニルアリル置換基を

30

40

50

有する、150 - ループの「開いた」形態を有する。

実施例 5 1

A 型インフルエンザウイルス N 8 シアリダーゼ - 阻害剤複合体の X 線結晶学的検討：先に記載した（非特許文献 2 4）ように調製したグループ 1（N 8）A 型インフルエンザウイルスシアリダーゼ結晶を、1 mM の化合物（9 d）に 60 分間浸漬した。N 8 /（9 d）複合体（図 3、左パネルおよび右パネル）は、150 - キャビティ内に十分延びている C - 3（p - トリル）アリル置換基を有する 150 - ループの「開いた」形態を有する。

【0122】

A 型インフルエンザウイルス N 8 の X 線結晶構造、N 8 / Neu 5 Ac 2 en（PDB：2 h t r）における開いた 150 - ループ N 8 /（9 d）および閉じた 150 - ループの重複画像を図 4 に示す。（9 d）および Neu 5 Ac 2 en のジヒドロピラン環、ならびに C - 2、C - 4、C - 5 および C - 6 置換基は、活性部位において、非常に類似した位置を有する。（9 d）のフェニル環は、開いた 150 - ループ形態において、Asp - 151 に隣接した位置にあり、Neu 5 Ac 2 en の C - 3 位置または本発明の他の組成物の対応する位置から延びている適切な官能基（X₂）による、この残渣との相互作用の可能性を示唆している。

10

【図 1】

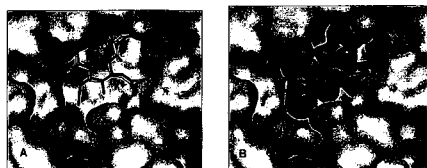


図 1 A

図 1 B



図 1 C

図 1

【図 2】

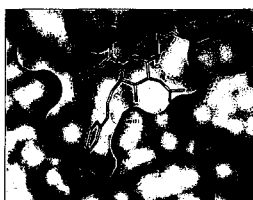
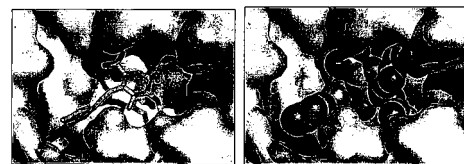


図 2

【図 3】



左パネル

右パネル

図 3

【図 4】

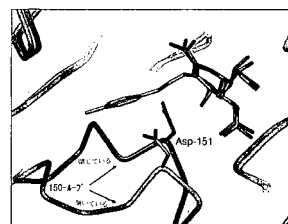


図 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2010/000905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
C07D 309/28 (2006.01)	A61K 31/4192 (2006.01)	C07D 309/30 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)	A61P 31/16 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
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)		
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)		
CAPLUS: structure search based on formula (I)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARCIA-SOSA, A. T. <i>et al.</i> Design of Multi-Binding-Site Inhibitors, Ligand Efficiency, and Consensus Screening of Avian Influenza H5N1 Wild-Type Neuraminidase and of the Oseltamivir-Resistant H274Y Variant. J. Chem. Inf. Model. (2008) Vol. 48, pages 2074-2080. See abstract; Table 1, compounds 6, 7, 8; Table 3, compound 26; Supp. Info. 7 th -11 th compounds; & page 2080, left col., lines 13-16.	1-12, 14-18
Y	RUSSELL, R. J. <i>et al.</i> The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. Nature (2006) Vol. 443, pages 45-49. See page 45, right col., lines 9-15; pages 45-46, 'Active site comparison'; & Supp Fig. 3.	1-12, 14-18
Y	WO 1991/016320 A1 (BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY LTD) 31 October 1991 See page 23, Example 3, compound 7 & claims 6-12.	1-12, 14-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 15 October 2010		Date of mailing of the international search report 25 OCT 2010
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer KATE BRYCE AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6225 6129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2010/000905

C (Classification). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STOLZ, F. <i>et al.</i> Novel UDP-Glycal Derivatives as Transition State Analogue Inhibitors of UDP-GlcNAc 2-Epimerase. <i>J. Org. Chem.</i> (2004) Vol. 69, pages 665-679. See page 666, Scheme 1, compound 6.	
A	MEINDL, P. <i>et al.</i> Inhibition of Neuraminidase Activity by Derivatives of 2-Deoxy-2,3-dehydro- <i>N</i> -acetylneuraminic Acid. <i>Virology</i> (1974) pages 457-463. See page 460, Table 1, compounds 1 & 4-11.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2010/000905

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member	
WO	9116320	AP 249	AU 75338/91
		CA 2081356	CA 2291994
		CN 1150020	CN 1184108
		EP 0526543	EP 0786458
		FI 20001231	HK 1003834
		HR 930455	HU 61989
		IE 911372	IE 980526
		LU 90468	NO 923944
		NZ 237936	OA 9679
		SG 43170	SI 9110745
		US 5648379	ZA 9103086
			AU 77590/91
			CN 1057260
			CS 9101145
			FI 924790
			HK 1010191
			HU 9500070
			IL 97936
			NO 974670
			PT 97460
			US 5360817

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/424 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 0 1	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/424	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
	A 6 1 K 31/4192	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダイアソン, ジェフリー クリフォード
オーストラリア, クイーンズランド州 4 2 2 1, パーム ビーチ, レイテ アベニュー 7 3 番地, ユニット 2

(72)発明者 トムソン, ロビン
オーストラリア, クイーンズランド州 4 2 1 7, シェブロン アイランド, パーネノ ストリート 9 / 4 番地

(72)発明者 ルドラウォー, サントーシュ
オーストラリア, クイーンズランド州 4 2 1 5, ラブラドル, ラブラドル ストリート 3 8 番地, グランド ベイ アパートメンツ, ユニット 5 7

(72)発明者 パスコルッティ, マウロ
オーストラリア, クイーンズランド州 4 2 1 7, バンダル, クージーン ストリート 1 1 番地

F ターム(参考) 4C062 BB14 BB16 BB19

4C063 AA01 BB08 CC78 DD42 EE01

4C072 AA01 BB02 CC01 CC12 DD10 EE03 FF15 GG09 JJ02 JJ03

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA07 BC60 CB22 GA02 NA14 NA15

ZB33 ZC20